

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**НЕГРИЧ ОКСАНА ІГОРІВНА**

*УДК: 618.17+616.62)-06:616.832-004.2]-07-08-084*

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ  
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ІЗ РОЗСІЯНИМ  
СКЛЕРОЗОМ**

**22 Охорона здоров'я**

**222 Медицина**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших  
авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ Негрич О.І.

Науковий керівник:

Пирогова Віра Іванівна,

доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

## 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, 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 наявної 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 пацієток із РС для удосконалення методології надання лікувальної допомоги цій групі пацієток, 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 пацієтки 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 пацієток із РС, первинна рандомізація яких на групи проводилась

сліпим методом залежно від обраної тактики ведення. Спостереження пацієнток проводилось сумісно з лікарем-неврологом. Основну (I) групу склали 59 жінок з розсіяним склерозом, ведення яких здійснювалось на основі запропонованих профілактично-лікувальних заходів. До групи порівняння (II) увійшли 57 пацієнток з розсіяним склерозом, ведення яких проводилось згідно з існуючими рекомендаціями. Залежно від віку пацієнтки в групах були розподілені на підгрупи: до підгруп I-A (39 жінок) і II-A (37 жінок) віднесли пацієнток раннього репродуктивного віку (19-35 років); до підгруп 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 пацієнток, 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 пацієнток 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 пацієнток 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 пацієнток 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 % пацієнток. У основній когорті переважали пацієнтки з ремітуючим перебігом РС, при цьому у групах і підгрупах пацієнтки розподілялись рівномірно. У переважаючої більшості пацієнток (79,7 % в основній групі та 80,7 % у групі порівняння) тривалість захворювання складала до 10 років, для всіх пацієнток характерним був помірний темп прогресування захворювання. Пацієнтки основної когорти отримували хворобо-модифікуючу терапію розсіяного склерозу препаратами першої і другої лінії: інтерферон бета-1 $\alpha$ , глатирамеру ацетат, алемтузумаб, фінголімод, наталізумаб, мітоксантрон.

Аналіз соматичної захворюваності пацієнток 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 % пацієнток основної групи, 49,1 % – групи порівняння, тоді як за аналогічний віковий період в контрольній групі – 72,5 % жінок ( $p < 0,05$ ).

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, клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієнток. 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 пацієнток, тривалістю, клінічною формою, ступенем тяжкості розсіяного склерозу.

Встановлено, що збільшення тривалості захворювання на РС корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт Пірсона 0,982 ( $\chi^2$  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 ендометрію  $VP = 4,75$  (95% ДІ 1,667-13,534; NNT 7,733). Для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання на розсіяний склероз –  $\chi^2 = 8,239$  ( $p = 0,005$ ) за 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 %) ( $p = 0,0001$ ), опсоменореєю (з 10,3 % до 31,0 %) ( $p = 0,0001$ ). Ризик змін інтенсивності менструальних виділень (як в бік зменшення крововтрати, так і збільшення) у пацієнток з тривалістю захворювання на РС більше 6 років у пацієнток обох вікових груп становить  $VP = 1,758$  (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 ендоцервіцит (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 мав статевих стосунків – 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 ендометрію) 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 аутоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієток і тривалості захворювання –  $VR=3,167$  (95 % ДІ 1,730 – 5,797; NNT 2,923). У 98,3 % жінок із розсіяним склерозом є нестача (9,5 %) або різного ступеню 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, дисфункція щитоподібної залози, гормональна контрацепція, вагітність.

## 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 $\alpha$ , 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 ( $p < 0,05$ ).

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, clinical, biochemical and hormonal features of patients. 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.

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 ( $\chi^2$  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.

## 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>.

2. Пирогова В, Негрич О. Медико-соціальний портрет жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз. Здоровье женщины. 2019;10(146):16-21. DOI 10.15574/HW.2019.146.16.

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

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>

5. Пирогова В, Негрич О. Особливості використання методів контрацепції у жінок, хворих на розсіяний склероз. Здоровье женщины. 2020; 4(150):14-17.

*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.

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](https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=249087)

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.

*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 8<sup>th</sup> Annual Project Review Meeting; 2017 Oct 19-21; Zagreb. Zagreb; 2017, p. 47.

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.

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.

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>

14. 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.

15. 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/МКМН11.pdf>.

## ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ (огляд літератури).....	31
1.1.Епідеміологія та клінічні особливості РС у жінок репродуктивного віку.....	33
1.2. Особливості гормонального гомеостазу, мікронутрієнтний статус і контрацепція у жінок із розсіяним склерозом.....	36
1.3. Розсіяний склероз і вагітність.....	43
1.4. Особливості контрацепції у жінок з розсіяним склерозом.....	46
1.5. Сексуальна функція у жінок із розсіяним склерозом.....	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Дизайн дослідження.....	56
2.2. Методи дослідження.....	60
2.3. Ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз.....	68
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЇ КОГОРТИ ПАЦІЄНТОК ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ.....	74
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПЕРЕБІГУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ І ІНШИХ ЧИННИКІВ. .	83
РОЗДІЛ 5. ГОРМОНАЛЬНИЙ БАЛАНС і D-СТАТУС ЖІНОК, ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ.....	102
5.1. Особливості гормонального балансу жінок основної когорти з розсіяним склерозом.....	102

5.2 Дослідження функції щитоподібної залози у хворих на розсіяний склероз.....	105
5.3. D-статус пацієток, хворих на розсіяний склероз.....	109
РОЗДІЛ 6. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СЕКСУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ .....	112
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЖІНОК, ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ.....	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	138
ВИСНОВКИ.....	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155
ДОДАТОК А.....	194
ДОДАТОК Б.....	196

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

АА	–	Артифіційний аборт
aГнРГ	–	Агоністи гонадотропін рилізінг гормону
АМК	–	Аномальні маткові кровотечі
АТ-ТПО	–	Антитіла до тиропероксидази
БВ	–	Бактеріальний вагіноз
БВСС	–	Безпосередній вплив розсіяного склерозу на сексуальні стосунки
ВІЛ	–	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВПСР	–	Вторинно-прогресуючий розсіяний склероз
ВР	–	Відносний ризик
ВШ	–	Відношення шансів
ГнРГ	–	Гонадотропін рилізінг гормон
ДІБСА	–	Дискомфорт і біль під час статевого акту
ДІ	–	Довірчий інтервал
ДМПА	–	Депо медоксипрогестерон ацетат
ДРТ	–	Допоміжні репродуктивні технології
Е	–	Естрадіол
ЗЗОМТ	–	Запальні захворювання органів малого тазу
ЗСВ	–	Задоволеність сексуальними відносинами
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ІПСШ	–	Інфекції, що передаються статевим шляхом
ІСФ	–	Індекс сексуальної функції
ЛГ	–	Лютеїнізуючий гормон
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	–	Магніто-резонансна томографія
МЦ	–	Менструальний цикл

П	–	Прогестерон
ПП	–	Передчасні пологи
ПМС	–	Передменструальний синдром
ПЛР	–	Полімеразна ланцюгова реакція
ПЛ	–	Пролактин
ППРС	–	Первинно-прогресуючий розсіяний склероз
РРС	–	Рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз
РС	–	Розсіяний склероз
САЗ	–	Сексуальна активність і збудження
СВ	–	Самовільний викидень
СД	–	Сексуальна дисфункція
СФ	–	Сексуальна функція
Т4 в	–	Вільний тироксин
ТП	–	Термінові пологи
ТТГ	–	Тиреотропний гормон
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
ФСГ	–	Фолікулостимулюючий гормон
ХЗЗОМТ	–	Хронічні запальні захворювання органів малого тазу
ХМЛ	–	Хворобо-модифікуюче лікування
ЩЗ	–	Щитоподібна залоза
EDSS	–	Expanded Disability Status Scale – Розширена шкала статусу інвалідності
Me	–	Медіана

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Репродуктивне здоров'я відображає стан репродуктивної системи, 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 (Жилка Н.Я., 2010; Веропотвелян П.Н. і співав., 2015; Радзінський В.Є. і співав., 2017; Татарчук Т.Ф., 2018). На стан репродуктивного здоров'я істотно впливає соматичне і психічне здоров'я, особливо хронічні довготривалі захворювання. За наявної 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 (Міщенко Т. і співав., 2014; Стоянов О.М. і співав., 2020; Alwan S. et al., 2013; Broła W. et al., 2017).

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне, прогресуюче, запальне, аутоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, що вражає в першу чергу осіб молодого віку (Thompson A. et al., 2018). 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 (Кривецька І.І., 2016; Compston A, Coles A., 2008; Debouverie M., 2009; Dobson R. et al., 2019). В останні десятиріччя відзначається загальносвітова тенденція до зростання захворюваності та поширеності РС. За даними ВООЗ, з-поміж усіх неврологічних захворювань основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку є саме РС (Оринчак Л., 2015; Попова Е.В. і співав., 2016; Voskuhl R.R., 2012).

РС справляє значний вплив на сексуальне і репродуктивне здоров'я жінок. Нерідко хвороба 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 (Lew-Starowicz M., Gianotten W.L., 2015; Jalkanen A. et al., 2015; Lombardi G. et al., 2011; Coylea P.K. et al., 2019). РС стає значним та зростаючим клінічним тягарем для репродуктивного потенціалу жінки (Wundes A. et al., 2014; Altintas et al., 2015; Thöne J. et al., 2017). Водночас дані щодо особливостей репродуктивного здоров'я жінок, впливу статевих стероїдів і дисфункції щитоподібної залози, фертильності жінок, які страждають на РС, носять суперечливий характер (Оринчак Л., 2015; Hellwig K. et al., 2008; Jalkanen A. et al., 2010; Bartnik P. et al., 2017; Yalcin S.E. et al., 2017; Rankin K., 2018). Необхідне вивчення ефективності і прийнятності різних методів контрацепції, дослідження сексуальної функції і якості життя пацієнток із РС для удосконалення методології надання лікувальної допомоги цій групі пацієнток, що і зумовило мету і завдання нашого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0017U001075). Дисертант є співвиконавцем НДР.

**Мета дослідження** – зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я, покращення якості життя жінок із розсіяним склерозом шляхом удосконалення профілактично-лікувальних заходів на основі вивчення клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієнток.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Провести ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок із розсіяним склерозом.

2. Дослідити взаємозв'язок між розсіяним склерозом і репродуктивними порушеннями з урахуванням віку пацієнток, тривалості, клінічної форми, типу перебігу та ступеня тяжкості основного захворювання.

3. Дослідити особливості гормонального статусу, балансу вітаміну D, функції щитоподібної залози у жінок із розсіяним склерозом.

4. Вивчити вплив репродуктивних порушень та статевої дисфункції на якість життя хворих на розсіяний склероз.

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

*Об'єкт дослідження:* репродуктивне здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз.

*Предмет дослідження:* гормональний баланс, нестача і дефіцит вітаміну D, функція щитоподібної залози, сексуальна функція, якість життя жінок, хворих на розсіяний склероз.

*Методи дослідження:* клінічні, анкетні (опитування з використанням шкал втоми, сексуальної функції (SFQ-28, MSISQ-19), якості життя (MSQOF-54), імунохемілюмінісцентні, молекулярно-біологічні, ультрасонографічні, математико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Автором представлені нові аспекти патогенезу репродуктивних порушень у жінок, хворих на розсіяний склероз. Встановлено, що несприятливими наслідками непланованої вагітності на тлі терапії розсіяного склерозу 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).

Встановлено, що збільшення тривалості захворювання на РС корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ. Доведено, що відносний

ризик опсоменореї, вторинної аменореї на тлі розсіяного склерозу складає  $BP=4,880$  (95% ДІ 2,623-9,077), розвитку АМК –  $BP=2,455$  (95% ДІ 1,279-4,712), персистенції фолікула –  $BP=3,60$  (95% ДІ 1,383- 9,372), гіперплазії ендометрію  $BP=4,75$  (95% ДІ 1,667-13,534).

Доведено прямий сильний корелятивний взаємозв'язок часу розвитку і типів репродуктивних порушень з віком пацієнток, тривалістю, клінічною формою, ступенем тяжкості розсіяного склерозу.

Встановлено, що зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз зростає частота дисбіотичних процесів геніталій (57,8 %).

Доведено, 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 корелює з відносною гіперестрогенією ( $p=0,025$ ) та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна аменорея); низьким рівнем прогестерону.

Встановлено, що 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 аутоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієнток і тривалості захворювання –  $BP=3,167$  (95 % ДІ 1,730 – 5,797). Доведено, що 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 мають 43,1 % пацієнток із розсіяним склерозом, помірні – 24,1 %, виражені – 32,8 % жінок, що корелює 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.

**Практичне значення одержаних результатів.** 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. На основі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження порушень репродуктивного здоров'я у жінок із розсіяним склерозом. 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.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології

ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Ретроспективний аналіз медичної документації, клінічне обстеження хворих, анкетування, забір матеріалу для досліджень виконувались автором особисто. Здобувачем проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, здобувачу належали проведення обстеження хворих, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено комплекс диференційованих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо жінок із розсіяним склерозом, забезпечено їх впровадження у практику роботи органів охорони здоров'я.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені і обговорювались на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику (Тернопіль, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017), RECOOP HST Association 8<sup>th</sup> Annual Project Review Meeting (Загреб, 2017), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль 2019), науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019), міжнародному симпозіумі «Immunotechnology in Medicine 2019» Innovation SMART LION (Львів, 2019), 13th Congress of the European Society of Gynecology (Відень, 2019).

**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 журналі країни, що входить до Європейського Союзу, 7 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель, отримано 1 свідоцтво авторського права на твір.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 367 посилань, з них 48 – кирилицею, 319 – латиницею і займає 39 сторінок. Робота ілюстрована 47 таблицями і 6 рисунками.

## РОЗДІЛ I

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ (огляд літератури)

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), репродуктивне здоров'я — це стан фізичного, розумового і соціального благополуччя, який характеризує здатність до зачаття і народження дітей; безпечної вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини; благополуччя матері; можливості планування наступних вагітностей, зокрема попередження небажаної вагітності [1, 30].

Репродуктивне здоров'я розглядається як компонент загального здоров'я протягом усього життєвого циклу, як для чоловіків, так і для жінок. Водночас слід констатувати, що у репродуктивному віці може розвинути ряд хронічних захворювань, які не тільки впливають на загальне здоров'я, здатність до зачаття і народження дітей; безпечної вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини та благополуччя матері, але й знижують якість життя хворих [10, 11, 14, 80].

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне, аутоімунне, запальне, демієлінізуюче, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС) і одна з найпоширеніших причин інвалідності у людей молодого віку [7, 31, 86, 128, 143]. Захворювання характеризується утворенням хаотично розсіяних вогнищ демієлінізації, в яких мієлін заміщується сполучною тканиною, що призводить до серйозних неврологічних порушень. Важливо, що розсіяний склероз – хвороба молодого віку, найчастіше початок припадає на третє-четверте десятиліття життя, а жінки більш схильні до захворювання, ніж чоловіки [87, 315]. Початок хвороби може бути дуже різним: як бурхливим, так і настільки непомітним, що людина протягом довгого часу навіть не підозрює про її існування [221]. Однак у списку причин повної інвалідності у

репродуктивному періоді життя розсіяний склероз посідає третє місце – після травм і ревматологічних захворювань [2, 10, 22].

На розсіяний склероз у світі хворіють близько 2–2,5 мільйонів осіб, у тому числі 400 000 у США та 500 000 у Європі [22, 131, 328]. Поширеність захворювання відрізняється у різних регіонах та етнічних групах населення [227]. Серед країн, які повідомляють про найбільшу частоту РС, належать Угорщина (176 на 100 000), Словенія (150 на 100 000), Німеччина (149 на 100 000), США (135 на 100 000), Канада (132,5 на 100 000), Чехія (130 на 100 000), Норвегія (125 на 100 000), Данія (122 на 100 000), та Польща (120 на 100 000) [92]. РС уражає жінок в два-три рази частіше, ніж чоловіків [42]. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2017 р. в Україні зареєстровано серед дорослого населення 20 934, що становить 55,3 на 100 тис. населення, але реальний показник може бути набагато вищим. Щороку кількість хворих на РС збільшується в середньому на 1000–1200 осіб [23, 32, 34]. Україна належить до країн з потенційно високим ризиком захворювання [14, 35]. На даний час поширеність захворювання зросла до 33 випадків на 100 тисяч населення. В Україні на обліку знаходиться 20 764 хворих на розсіяний склероз, що становить 55,3 випадки на 100 тисяч населення і відносить нашу країну до зони середнього ризику захворюваності на розсіяний склероз. Серед лідерів щодо захворюваності – Волинська, Тернопільська та Львівська області. На Львівщині захворювання зустрічається з частотою 74,2 випадки на 100 тисяч населення.

Збільшення співвідношення жінок до чоловіків серед хворих на РС протягом останніх десятиліть спричинило підвищений інтерес науковців до вивчення ролі екологічних факторів, способу життя, впливу статевих гормонів на розвиток та прогресування РС [8, 19, 38, 46, 216, 352].



## **1.1. Епідеміологія та клінічні особливості РС у жінок репродуктивного віку**

Етіологія РС залишається невідомою, хоча є докази можливого впливу спадковості, інфекційних збудників, особливостей метаболізму, екологічних факторів, а також способу життя та харчування [31, 338]. Симптоми РС можуть починатися в будь-якому віці, але найчастіше це період між 20 та 40 роками, тобто у найбільш активному репродуктивному періоді [128, 210, 229]. Жінки страждають вдвічі частіше, ніж чоловіки (співвідношення становить від 1,1 до 3,0 у різних регіонах) [128, 351].

Протягом останніх десятиліть поширеність РС зросла, у той час як захворюваність серед чоловіків залишилась незмінною, серед осіб жіночої статі захворюваність зросла майже вдвічі, при цьому 2–5% пацієток були молодше 18 років [88, 337, 339]. Причина цього остаточно не відома, розглядаються можливі впливи соціальних факторів, особливостей навколишнього середовища, генетичних чинників, мікронутрієнтного забезпечення, зокрема нестачі вітаміну D, гормонального балансу, прийому гормональних препаратів [16, 141, 209, 232, 350].

Клінічні симптоми РС характеризуються значною гетерогенністю, оскільки топіка та розміри ділянок демієлінізації відрізняються у різних пацієнтів [91, 218]. РС — хвороба зі значною неоднорідністю перебігу. У пацієнтів відзначають різну швидкість прогресування хвороби та накопичення неврологічної дисфункції, яка призводить до інвалідності. У деяких осіб можуть розвиватися значні неврологічні порушення протягом перших років після початку хвороби, в той час як у інших — протягом десятиліть [110]. На даний момент визначені фактори, які детермінують прогноз РС: ступінь інвалідизації в перші 2–5 років, частота рецидивів, кількість вогнищ на магнітно-резонансній томографії (МРТ), вираженість атрофії, характер клінічних симптомів [112].

Виділяють 4 типи перебігу РС, кожний з яких може мати легкий, помірний або тяжкий характер:

- рецидивно-ремітуючий РС (PPPC) — перебіг захворювання хвилеподібний, після загострення відзначається ремісія (85%);
- вторинно-прогресуючий РС характеризується переходом ремітуючого перебігу з чіткими загостреннями і ремісіями в анамнезі до поступового наростання неврологічної симптоматики з нечастими загостреннями (до появи хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) у 50% хворих із PPPC через 10 років розвивалася ця форма РС);
- первинно-прогресуючий РС — поступове неухильне прогресування захворювання без періодів загострень та ремісій (10%);
- прогресуючий РС із загостреннями — на тлі неухильного прогресування відзначають поодинокі загострення (5%).

Діагностику РС проводять відповідно до діагностичних критеріїв McDonalds 2010 [275].

У 80% випадків РС первинно має рецидивуючий і ремітуючий перебіг, який з часом переходить у вторинно-прогресуючий, що зумовлено природною здатністю мієлінових оболонок до регенерації, яка зберігається на ранніх стадіях захворювання, однак сповільнюється та порушується з часом. На сьогодні патофізіологічні механізми, залучені до процесу прогресування захворювання, досліджені недостатньо і продовжують вивчатися [82, 84, 351]. Найчастіші клінічні прояви захворювання включають спастичність у 40–85%, втому у 69–97%, атаксію та тремор у 80%, дисфункцію сечового міхура у 80–96%, дисфункцію кишківника (закрепи та / або нетримання) у 29–54%, біль (гострий або хронічний, нейропатичний, соматичний або психогенний) у 29–86%, неврит зорового нерва до 70% та когнітивні порушення у 40–70% пацієнтів протягом перебігу захворювання [168]. Пацієнти з РС мають значно нижчу якість життя, пов'язану зі здоров'ям, яка корелює не тільки з важкістю неврологічних симптомів та рівнем інвалідності, але і з багатьма психологічними, культурними та соціально-економічними факторами [10, 12, 168].

Для кількісної оцінки інвалідизації при розсіяному склерозі використовується розширена шкала порушень життєдіяльності Куртцке EDSS – Expanded Disability Status Scale, яка дозволяє неврологам кількісно оцінити ступінь інвалідизації за 8 функціональними системами. До функціональних систем відносяться: пірамідна, мозжечкова, стовбура мозку, сенсорна, функцій органів малого тазу, зорова, мозкова (коркові - розумові функції) тощо. Оцінки EDSS від 1,0 до 4,5 відносяться до пацієнтів з розсіяним склерозом, у яких мобільність повністю збережена, оцінки від 5,0 до 9,5 - до пацієнтів, у яких мобільність порушена [210, 275].

В етіології РС важливу роль відіграють складні взаємодії між генетичною схильністю та факторами зовнішнього середовища [5, 96, 315]. Існують дані щодо вищого ризику розвитку РС в осіб, що вже мають родичів з такою патологією, а ризик прямо корелює зі ступенем спорідненості. Асоціація з кластером генів HLA в хромосомі 6p21, housing class I та II головного комплексу гістосумісності вірогідно пов'язана із участю цих молекул у презентації антигенів до Т-лімфоцитів [309]. Трикратне зростання ризику захворіти на РС встановлено для HLA-DR2 та HLA-DRB1 – позитивних осіб, що відповідають за 20-40% генетичного ризику РС. Гаплотип HLA-DRB1-1501 та інші також асоціюються із підвищенням ризику РС [259, 310]. Вища пенетрантність HLA-DRB-115 у осіб жіночої статі з РС в родині, підтримує теорію гендерно-специфічних епігенетичних взаємодій, які можуть запускати розвиток захворювання [310].

В той час як вплив статі на поширеність РС доведений, вплив гендерної приналежності на клінічний перебіг залишається недостатньо чітко визначеним, важко піддається оцінюванню, тому що потрібно відрізнити окремо від віку початку хвороби та характеру прогресування захворювання від його початку [163]. Є дані, що жінки з РС мають кращий прогноз, ніж чоловіки і більшу ймовірність доброякісного перебігу РС [77, 156]. При РППС жінки мають легший перебіг, довший термін прогресування захворювання до EDSS 4.0 балів та переходу у ВППС [63, 204, 268, 275].

Однак, інші дослідження не підтвердили, що стать є незалежним предиктором клінічного перебігу [125]. Більшість пацієнтів з РС на початку мають рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу РС (РРРС), і у близько 50% з них поступово розвинеться вторинно-прогресуючий тип РС (ВПРС). У 10-15% випадків хвороба прогресує від самого її початку і цей тип перебігу називають первинно-прогресуючим (ППРС). Терміни загострень та тривалість часу між початком хвороби та переходом у прогресуючу форму значно варіюють у різних пацієнтів. У жінок менш поширений ППРС, який призводить до швидшого прогресування інвалідації, але проведено декілька досліджень по розвитку інвалідації у пацієнтів з ППРС, які показали, що серед пацієнтів, які отримували плацебо у клінічному випробуванні глатірамеру-ацетату при ППРС, чоловіки мали швидше прогресування у порівнянні з жінками [241, 363]. Щодо впливу статі на вік розвитку інвалідації або початку ВПРС, існують суперечливі дані, з повідомленнями, що у чоловіків ВПРС розвивається у молодшому віці, або ж, що мають вони швидше прогресування, але досягають інвалідації в тому ж віці, що і жінки [103, 202]. Інші дослідження показали, що жінки досягають інвалідації у більш ранньому віці, ніж чоловіки, однак в цьому дослідженні найважливішим фактором був вік початку хвороби [112]. Вік початку РС впливає на важкість та прогноз РС, при цьому старший вік пов'язаний із швидшим прогресуванням захворювання. Жінки з відсутністю РС у сімейному анамнезі мають дещо молодший вік розвитку РС у порівнянні з чоловіками [234, 269, 301].

## **1.2. Особливості гормонального гомеостазу, мікронутриєнтний статус і контрацепція у жінок із розсіяним склерозом**

Співвідношення статі в дорослих пацієнтів з РС та менша поширеність РС у дітей, ймовірно, пов'язана з наслідками впливу статевих гормонів, які виробляються після статевого дозрівання. Очікувано, що після статевого

дозрівання РС стає більш поширеним серед жінок. Є дані, що вік менархе пов'язаний з віком початку РС [9, 37, 288, 321].

Завдяки наявності на поверхні імунокомпетентних клітин рецепторів до статевих гормонів, естрогени, прогестерон, андрогени і пролактин приймають участь в роботі імунної системи та можуть збільшувати ризик, активність і прогресування аутоімунних захворювань [266]. Як правило, естрогени, зокрема 17- $\beta$  естрадіол (E2), і пролактин, діють як енхансери гуморального імунітету, а тестостерон і прогестерон як природні імуносупресанти [81, 318]. Статеві гормони мають різні ефекти залежно від їх концентрації в крові, а також від типу клітини-мішені і підтипу рецепторів, що експресуються на певній клітині. У концентраціях, що відповідають преовуляторному рівню або рівню під час вагітності, E2 має, в основному, протизапальний ефект внаслідок пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіни IL-1 $\beta$  і IL-6), активації натуральних кілерів (NK), індукції експресії протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10 і трансформуючого фактору росту (TGF- $\beta$ ) та активації регуляторних Т-клітин. В менших концентраціях E2 стимулює TNF- $\alpha$ , інтерферон IFN- $\gamma$ , IL-1 та NK-клітини. Водночас посилення вироблення антитіл В-клітинами відбувається як при високих, так і при низьких концентраціях E2. Пролактин збільшує синтез антитіл, регулює розвиток CD4+ Т-клітин і запускає синтез прозапальних цитокінів [57, 318]. Прогестерон стимулює превалювання протизапальних імунних реакцій, сприяє диференціації Т-лімфоцитів і пригнічує дію натуральних кілерів [307]. Деякі дослідження показують, що тестостерон виявляє супресивний ефект на імунну систему шляхом пригнічення продукції прозапальних цитокінів, продукції імуноглобулінів, гальмування диференціації Т-лімфоцитів і цитотоксичної активності натуральних кілерів, а також шляхом потенціювання експресії протизапальних цитокінів [326].

Відповідно до впливу статевих гормонів на імунітет, зміни в тяжкості аутоімунних захворювань спостерігаються під час вагітності, коли

концентрації естрогенів і прогестерону досягають найвищого рівня. Імунологічна толерантність в системі мати-плід має важливе значення для прогресування вагітності, що досягається, зокрема, через зміни Т-хелперного балансу і пригнічення клітинної цитотоксичності натуральних кілерів [304, 323].

Роль гормональних змін у патогенезі РС широко досліджується [22, 293, 316]. Статеве дозрівання і вагітність широко вивчаються стосовно впливу на розвиток і перебіг РС [307]. Після статевого дозрівання спостерігається значне зростання ризику РС серед жіночої статі. Молодший вік статевого дозрівання і ожиріння в дитинстві є істотними факторами ризику РС [262]. Ранній вік менархе пов'язують з підвищеним ризиком розвитку РС і молодшим віком появи перших симптомів [22].

Дослідження гормонального статусу показують, що жінки з РС мають значно вищі рівні фолікулоstimулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, а також значно нижчі рівні естрогенів у ранній фолікулярній фазі менструального циклу [164]. Вищі рівні ФСГ в ранній фолікулярній фазі тісно пов'язані з нижчим резервом яєчників. Деякі дослідження повідомляють про вищу поширеність гіперпролактинемії та гіперандрогенії серед жінок з РС. Нещодавно також з'явилися дані про знижений рівень анти-мюлерового гормону (АМГ) у жінок з РС [142]. Такі гормональні порушення можуть впливати на більшу поширеність оліго/аменореї серед пацієток з РС (20 % в порівнянні з 16% в контрольній групі) в одному з досліджень [348]. Незважаючи на відмінності в концентрації статевих гормонів порівняно з нормою, в цілому недостатньо переконливих даних про знижену фертильність у жінок з РС [189]. Окрім того, безпліддя є поширеною проблемою у загальній популяції жінок репродуктивного віку, тому його зв'язок з РС залишається сумнівним. Застосування допоміжних репродуктивних технологій з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (аГнРГ) і гонадотропінів, ймовірно, пов'язане з підвищенням активності вогнищ демієлінізації та зростанням частоти

загострень після запліднення *in vitro* [128].

Існують суперечливі дані щодо впливу фази менструального циклу на перебіг РС та самопочуття хворих. Результати деяких досліджень показують, що у передменструальному періоді симптоми РС погіршуються, висловлюється припущення, що більш високі рівні прогестерону пов'язані з новими ураженнями [283]. Інші дослідження жінок з РС, які не використовували оральні контрацептиви, не виявили різниці в симптомах у різних фазах менструального циклу [154, 184, 333]. Є деякі повідомлення про погіршення РС після початку менопаузи; але оскільки прогресування РС відбувається протягом усього життя, це погіршення може бути просто пов'язане з прогресуванням захворювання, а також природним старінням [33, 41, 164, 203]. Незважаючи на обмеженість доказів, було встановлено, що застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ) мало впливає на симптоми РС [52].

Проблема фертильності у жінок з розсіяним склерозом залишається суперечливою [100, 168]. Деякі дослідження описують зниження оваріального резерву у жінок з РС [331]. Схоже, на фертильність не впливає фенотип РС або використання ДРТ [317]. Деякі автори описують низький оваріальний резерв у пацієток з вищою активністю РС, у порівнянні з жінками з легшою стадією хвороби [107, 317, 325]. Механізм цього явища не до кінця вивчений, також є дані про нижчу кількість антральних фолікулів та менший об'єм яєчників у жінок з РС, однак, дизайн дослідження не дозволяє робити остаточні висновки [331]. Оцінка оваріального резерву у пацієнтів із вищою активністю захворювання може мати практичний вплив на час інформування та консультування щодо репродуктивного прогнозу [107]. У хворих на РС, фертильність може бути меншою, ніж у здорових жінок, як через можливі ендокринні та сексуальні порушення, пов'язані з РС, так і через несприятливий вплив деяких ліків на репродуктивну функцію [71, 100, 317].

В цілому, більша кількість даних вказує на збереження репродуктивної функції у жінок з РС [189]. Однак у жінок з РС частіше діагностується безпліддя і лікування з використанням ДРТ [19, 99, 117, 171]. Хоча РС не впливає на успіх ДРТ, невдала спроба ДРТ може збільшити частоту рецидивів у пацієнтів з РС. Механізм цього явища багатофакторний, частково через зниження рівня статевих гормонів, частково через використання деяких ліків [230]. Агоністи гонадотропін-релінінг гормону (GnRH) стимулюють імунну систему, і, зважаючи на загальноприйняте дозування, це може пояснити спостережуване збільшення частоти загострень [51, 114, 217]. Навпаки, застосування антагоністів гонадотропін релінінг гормону або рекомбінантних гонадотропінів не впливає на частоту рецидивів РС [239]. Інші дослідження показали підвищення частоти рецидивів після ДРТ у жінок, що може бути пов'язано або з припиненням імунної терапії, або зі стресом, який є відомим фактором ризику загострень, а також із застосуванням гормонів у циклах ДРТ [174]. Потенційні ризики та переваги ДРТ повинні обговорюватися з пацієнтами напередодні процедури. Проведення ДРТ необхідно планувати в період ремісії, і розглядати пріоритетне використання антагоністів ГнРГ, а не його агоністів [55, 171, 356]. Жінки з РС, які потребують лікування безпліддя, повинні дотримуватися рекомендацій фахівців з репродуктивної медицини [53, 121, 169, 239].

Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) є загальним побічним ефектом багатьох препаратів, що діють з різними механізмами, які включають, але не обмежуються інтерфероном альфа, інтерлейкіном-2, талідомідом, аміодароном, літієм, бексаротеном, алемтузумабом для ремітуючої терапії активного рецидиву РС [4, 138, 230]. Дисфункція щитоподібної залози часто виникає як аутоімунне ускладнення відновної імунної терапії, особливо у людей з розсіяним склерозом, які лікувалися алемтузумабом, препаратом, що виснажує пул лімфоцитів, з подальшим відновленням кількості імунних клітин. В ряді досліджень у 69% пацієнтів з РС, які мали позитивний титр



антитіл до тиропероксидази (АТ-ТПО) до прийому алемтузумабу, розвинувся субклінічний гіпотиреоз порівняно з 31% у жінок з негативними АТ-ТПО [2, 104, 126]. Згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) при виявленні порушень функції ЩЗ у пацієток із РС, рекомендується негайно розпочати лікування, особливо якщо пацієнтка вагітна або має серцево-судинні захворювання [138]. Алемтузумаб, який був нещодавно схвалений для лікування РС, показав значне зменшення рецидиву та інвалідності у пацієнтів, особливо у тих, хто мав рецидиви, незважаючи на лікування препаратами першої лінії [75]. Однак, на противагу вигодам лікування алемтузумабом, з ним пов'язують розвиток вторинного аутоімунного захворювання – аутоімунного тиреоїдиту, що вражає ЩЗ приблизно у 36% пацієнтів, це вимагає контролю клінічних та лабораторних ознак, які допомагають уточнити наявність дисфункції ЩЗ [2, 6, 97, 252, 263].

Останнім часом з'являються докази зв'язку підвищеного ризику різних захворювань, у тому числі РС, з дефіцитом вітаміну D [17, 27, 36, 206, 207, 228, 272, 324]. У деяких дослідженнях дефіцит вітаміну D розглядається як ранній предиктор РС [65, 264]. Зокрема, роль дефіциту вітаміну D у матері під час вагітності і РС у потомства, була встановлена у дослідженні з Фінляндії, де рівень 25 (ОН) D<sub>3</sub> <12,02 нг / мл у матері на ранніх термінах вагітності був пов'язаний із збільшенням ризику розвитку РС у дітей майже вдвічі, у порівнянні з жінками, які не мали дефіциту [246, 254]. Тому жінкам з РС на етапі прегравідарної підготовки рекомендовано приймати вітамін D в середній дозі 1000-2000 МО [247]. Вважається, що недостатність вітаміну D пов'язана не лише з ризиком розвитку розсіяного склерозу, але також із перебігом захворювання: у пацієнтів з рецидивно-ремітуючим РС, менші концентрації вітаміну D у сироватці крові пов'язані з більш високим ризиком рецидиву [45, 271, 299, 300]. Низький вміст вітаміну D у сироватці крові також пов'язаний з гіршими показниками якості життя навіть здорових людей [64, 298, 313].

У пацієнток із РС, хоча частота рецидивів загалом зменшується під час вагітності, є підвищений ризик рецидиву в перші 3 місяці після пологів [116], що переважно перебігає на тлі дефіциту вітаміну D [181, 358]. До кінця невідомо, що викликає підвищений ризик рецидиву РС після пологів, але можна вважати, що низький рівень вітаміну D у сироватці крові під час або після вагітності також відіграє важливу роль у цьому процесі [196, 219], що визначає необхідність моніторингу рівня 25 (ОН) D у жінок із РС [193, 212, 242]. Асоціація між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові та підвищеним ризиком рецидиву РС була добре продемонстрована в ряді досліджень [67, 117]. Так, низький рівень вітаміну D був виявлений у хворих на РС на початку захворювання, який під час гострих загострень різко знижувався [273, 361]. Основним джерелом утворення вітаміну D є сонячне опромінення за визначених умов, тому висловлюється припущення, що пацієнти з РС мають більш високу ймовірність недостатності вітаміну D через обмежену активність та зменшення часу перебування на вулиці, що включає регіональні відмінності щодо синтезу вітаміну D у шкірі [235, 335, 357]. Під час раннього післяпологового періоду, коли відмінності в рівні вітаміну D були найбільш помітними між пацієнтами з РС та групою контролю, більшість зразків було взято в зимовий сезон, що дозволяє припустити, що різниця концентрації вітаміну D між групами не пояснюється сезонними змінами [257]. Під час вагітності циркулюючі концентрації біологічно активної форми вітаміну D, поступово збільшуються протягом першого та другого триместру, завдяки збільшенню концентрації білка, що зв'язує вітамін D, в материнському кровообігу, для забезпечення потреб плода [181, 360], оскільки рівні активних метаболітів вітаміну D навіть вдвічі вищі в третьому триместрі порівняно з ранньою вагітністю [67, 78, 79, 180].

Результати експериментальних досліджень свідчать, що опосередкований вітаміном D захист при РС може бути специфічним для жіночої статі, оскільки встановлено, що захисну функцію вітаміну D при експериментальному автоімунному енцефаломієліті контролює естроген

[254]. Необхідні клінічні дослідження, щоб оцінити гендерні відмінності у наслідках застосування вітаміну D при РС [179]. На підставі поточних даних необхідні рівні  $25\text{OH-D}_3 > 50$  нмоль / л для позитивного впливу на кісткову систему, але для інших не скелетних впливів запропоновано оптимальні рівні  $> 75$  нмоль / л [132, 358]. Згідно з настановою Товариства ендокринологів США, цим вимогам задовольняється щоденне споживання 35 мг (1400 МО) холекальциферолу протягом пренатального періоду при нормальному вихідному рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  [182]. Однак в Європі консенсус щодо оптимальної саплементації холекальциферолом досі відсутній, а в різних країнах існують значні розбіжності щодо рекомендованих для прийому доз вітаміну D [94, 123, 179, 273]. Поточна рекомендація (400 МО) від 2004 року на сьогодні втратила актуальність. Більшість дослідників рекомендують прийом препаратів вітаміну  $\text{D}_3$  в помірних дозах (від 2000 до 4000 МО / добу) всім жінкам з РС, включаючи вагітних [67, 127, 180, 358].

### **1.3. Розсіяний склероз і вагітність**

Взаємозв'язок вагітності, післяпологового періоду та клінічного перебігу і ризику рецидиву РС інтенсивно досліджується в останні роки [50, 148, 189, 215, 237, 289]. Період гестації пов'язаний зі зниженням ризику рецидивів при РС, особливо протягом третього триместру, в той час як період першого року після пологів, особливо перші три місяці, характеризується значним збільшенням частоти рецидивів [105, 364]. Тому цей період є критичним для консультування пацієнок та вибору тактики їх подальшого лікування [15, 39, 49, 56, 140, 188, 284].

До першої половини 20-го століття вважалося, що вагітність зумовлює погіршення стану пацієнок з РС та прискорює прогресування захворювання. Однак, новіші дослідження заперечили думку про небажаність вагітності при РС, і показали, що загострення РС, навпаки, настають вже після пологів [111, 130, 145, 225, 334, 364]. В клінічній практиці важливо оцінювати ймовірність виникнення післяпологового загострення РС, зокрема, є дані, що

частота загострень перед вагітністю є предиктором загострення після пологів [355]. Однак, існує недостатня кількість доказових даних щодо можливості профілактики післяпологових рецидивів [129, 232]. Важливим фактором виникнення післяпологових загострень вважають зниження рівня статевих гормонів, що обумовлює зацікавленість у клінічних дослідженнях щодо можливої ефективності препаратів прогестинів та естріолу для профілактики загострень [355].

В цілому вважається, що жінки з вагітністю та пологами в анамнезі мають більш сприятливий довготривалий прогноз РС у порівнянні з пацієнтками, які не мали жодної вагітності [204, 307], а також, що вагітність не збільшує ризик переходу РС у вторинно-прогресуючу форму [85, 139, 280, 359]. Виникнення післяпологових рецидивів частіше спостерігалось у жінок з вищою оцінкою за шкалою EDSS в момент зачаття, та вищою частотою рецидивів до настання і під час вагітності [83, 111, 354]. У зв'язку з ростом захворюваності на РС у жінок і частішим використанням хворобомодифікуючого лікування (ХМЛ), питання, пов'язані з ХМЛ і вагітністю стають все більш актуальними [28, 59, 61, 135, 151, 344]. В даний час існують рекомендації про необхідність відміни ХМЛ до зачаття, таким чином на невизначений період пацієнтки залишаються без лікування [144, 150, 240, 290]. Однак, погляди на тривалість періоду вимивання стають все менш радикальними, оскільки накопичуються дані про вплив ХМЛ на результати вагітності [44, 223]. Сьогодні багато експертів рекомендують припинити ХМЛ тільки тоді, коли пацієнтка дізнається, що вона вагітна [43, 277, 290, 303]. Водночас всі експерти наголошують на важливості планування вагітності та прекоцепційної підготовки [120, 137, 145, 176, 183].

Основні препарати ХМЛ, що використовуються для лікування РС - це інтерферон-бета-1a/b, ритуксимаб, глатірамеру ацетат, фінголімод, мітоксантрон, азатіоприн і наталізумаб [62, 74, 121, 134, 222, 236, 294, 306, 345, 353]. Особливо активно досліджується наслідки впливу препаратів першої і другої лінії лікування РС, зокрема ХМТ, на наслідки для матері і

внутрішньоутробного плода [58, 76, 108, 109, 136, 153, 236, 294, 306, 345, 353]. Так, наприклад, аналіз наслідків багатьох сотень вагітностей із впливом бета-інтерферону дозволяє зробити висновок, що лікування інтерфероном є досить безпечним під час вагітності, і може використовуватися до моменту підтвердження вагітності [115, 133, 295, 308, 329]. Вважається, що вагітність, зазвичай, є стабілізуючим періодом для РС, лікування в цей період рідко буває необхідним [73, 175, 195, 284, 332]. Є повідомлення про застосування глатірамеру ацетату (ГА) під час вагітності (наприклад, 100 випадків експозицій із шведського реєстру новонароджених) і немає жодних ознак підвищеного ризику розвитку вад плода [68, 152, 178, 256, 350]. Є також повідомлення про застосування азатіоприну протягом вагітності. Азатіоприн і його основний метаболіт, 6-меркаптопурин, проникають через плаценту, але їх концентрації в плазмі плода вкрай низькі. Існують дані про дві успішні вагітності при використанні наталізумабу і один випадок народження дитини із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода при застосуванні мітоксантрону [134, 197, 231, 278].

Досліджених випадків вагітностей із застосуванням препаратів проти РС все ще недостатньо [118, 130]. Навіть якщо ці препарати не є очевидною причиною серйозних вад розвитку плода, залишається незрозумілим, чи можуть вони в перспективі вплинути на імунну систему плода, який розвивається [159, 190, 253]. В даний час є різні дані щодо більшої схильності до ускладнень вагітності або пологів (ектопічна вагітність, прееклампсія, гестаційний цукровий діабет, тривалі пологи або невиношування вагітності) пацієток із РС порівняно з популяційним рівнем [95, 101, 199, 225, 334, 343]. Повідомлялось, що у жінок з РС виявляється підвищення ризику передчасних пологів [103], розвитку анемії під час вагітності у хворих на РС порівняно зі здоровими особами, вищий ризик синдрому аспірації меконію у новонароджених [237], народження дітей з низькою масою тіла [120], зростання частоти інструментальних втручань в пологах [188]. Використання епідуральної анестезії та операція кесаревого

розтину не пов'язані з несприятливими наслідками пологів або післяпологового перебігу у хворих з РС [69, 167, 267, 342]. Водночас жінки із РС потребують оперативної допомоги в пологах частіше, ніж здорові вагітні, але рішення повинні прийматися на основі поточної акушерської ситуації [199, 211].

Сучасні дані, отримані на великих вибірках пацієнтів, свідчать про нейтральну роль грудного вигодовування у перебігу РС [113, 173, 191, 287, 342]. Водночас, всі дослідники зазначають, що грудне вигодовування не є захисним фактором проти ризику післяпологових рецидивів і може просто відображати інший вибір пацієнтки в залежності від активності захворювання [48, 172, 208, 213, 265, 279]. Під час грудного вигодовування рекомендовано уникати прийому ХМЛ [90, 349], рішення про призначення ХМЛ відразу після пологів необхідно зіставляти з перевагами грудного вигодовування для матері та дитини [162, 198, 211, 347].

В довготривалій перспективі наявні дані не вказують на негативний вплив вагітності на перебіг хвороби і, в цілому, питання впливу вагітності на РС не повинно бути стримуючим фактором для жінок, які бажають реалізувати свою репродуктивну функцію [47, 89, 314, 336, 340].

#### **1.4. Особливості контрацепції у жінок з розсіяним склерозом**

Наявність хронічного неврологічного захворювання, яке у перспективі може призвести до важкої інвалідизації, також може впливати на репродуктивні плани таких пацієнок. Частина пацієнок не бажають більше народжувати після встановлення діагнозу РС. Майже третина хворих повідомляють, що проблеми, пов'язані з РС, суттєво впливають на сім'ю, зокрема симптоми основного захворювання заважають повноцінному догляду за дитиною, крім того є хвилювання щодо можливого успадкування РС майбутніми поколіннями [60]. В цій категорії пацієнтів особливо важливо дотримуватися правильного та систематичного використання надійних методів контрацепції для уникнення необхідності переривання вагітності або

ризик народження дитини з вадами розвитку [62, 150, 175, 187, 303]. Для жінок з РС доступні більшість методів контрацепції [187]. Вибираючи відповідний метод, до факторів, які слід враховувати, належать безпека, доступність, прийнятність та ефективність [116]. Для пацієнок з розсіяним склерозом, додаткові проблеми можуть включати утруднене ковтання таблеток або необхідність належної координації для розміщення вагінальних кілець, діафрагм, ковпачків [187]. Ефективність методу контрацепції залежить не лише від надійності самого методу, але й від того, наскільки послідовно та правильно застосовується метод [119].

При консультуванні жінок з РС та призначенні лікування, основна увага частіше приділяється увага впливу вагітності на перебіг РС, веденню РС під час вагітності, пологів і після пологів та в період грудного вигодовування під час прийому хворобо-модифікуючої терапії [15, 85, 95, 187, 188, 237]. Водночас проблема вибору безпечного та ефективного протизаплідного засобу для жінок із РС часто залишається поза увагою, хоча насправді ця тема є не менш важливим аспектом збереження репродуктивного здоров'я [24]. Потенційні проблеми безпеки включають можливе погіршення захворювання через збільшення частоти рецидивів або прогресування захворювання при застосуванні гормональних методів; підвищення ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні гормональних методів серед пацієнтів з РС, що часто мають знижену активність або перебувають у кріслі-візку, підвищений ризик остеопорозу при застосуванні ін'єкційних форм чисто прогестинових контрацептивів (депо медроксипрогестерон ацетат) (ДМПА). Варто також враховувати, що деякі пацієнтки можуть мати труднощі з розміщенням інтравагінальних засобів контрацепції у зв'язку з порушенням координації рук та/або спастичністю в нижніх кінцівках [187, 366].

Дані систематичних оглядів клінічних досліджень свідчать, що використання комбінованих оральних контрацептивів або пероральних контрацептивів не погіршує клінічний перебіг РС, визначений як рівень

інвалідизації, важкість або прогресування захворювання, частоту рецидивів або кількість нових уражень мозку на магнітно-резонансній томографії після 96 тижнів спостереження [282, 316]. Рекомендації для жінок з РС дозволяють використання як внутрішньоматкові системи із вмістом міді, так і гормонвмісні ВМС (категорія 1). Для імплантатів та чисто прогестинових оральних контрацептивів немає обмежень щодо використання жінками з РС (категорія 1), окрім ДМПА (категорія 2), що пов'язане із занепокоєнням щодо здоров'я кісткової системи [119, 366]. Комбіновані гормональні контрацептиви включають низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви, гормональний пластр та вагінальне кільце. Класифікація прийнятності цих методів для жінок з РС відрізняється залежно від наявності обмеження рухливості. Для жінок з РС без тривалої іммобілізації немає обмежень щодо їх використання (категорія 1). Однак жінкам з РС та тривалою нерухомістю комбіновані гормональні контрацептиви зазвичай не рекомендуються (категорія 3) внаслідок ризику ВТЕ [187, 270]. Для бар'єрних методів не існує обмежень щодо використання жінками з РС (категорія 1).

При застосуванні контрацепції у жінок з РС також виникають запитання щодо потенційної взаємодії лікарських засобів та зниження ефективності контрацептивів. За наявними даними хворобо-модифікуюча терапія не знижує ефективність гормональної контрацепції, хоча офіційні дослідження взаємодій цих лікарських засобів обмежені [129, 187]. Однак, всі лікарські препарати, що приймає конкретна жінка, завжди повинні прийматися до уваги і переглядатися при кожному візиті, оскільки деякі засоби для лікування симптомів РС можуть впливати на ефективність контрацепції. Ряд ліків, зокрема, пероральний модафініл може знижувати ефективність КОК [119, 294]. Не існує жодних доказів того, що пероральні гормональні контрацептиви можуть негативно впливати на клінічний перебіг РС [119, 187, 282, 366]. Навпаки, висловлюється припущення, що оральні контрацептиви з високими дозами естрогенів можуть забезпечити



протизапальну дію [303]. Оральні контрацептиви з високими дозами естрогенів при використанні в комбінації з інтерфероном- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) у жінок з рецидивуючо-ремітуючим РС, знижують швидкість розвитку нових уражень головного мозку за даними МРТ [356]. Використання КОК і народження дитини до дебюту РС були пов'язані зі старшим віком початку РС, що може свідчити про захисний ефект гормональної контрацепції та вагітності щодо розвитку РС [57, 185]. Деякі дослідження показали, що жінки з РС, які користуються КОК, відзначають погіршення симптомів основного захворювання під час безгормонального періоду в прийомі таблеток [184, 200, 355, 366]. Прогестини також потенційно можуть впливати на перебіг РС, тому для майбутніх досліджень важливо приймати до уваги, який тип гормональної контрацепції використовується жінками, а також режим прийому контрацептивів [119, 160, 200, 333]. Якщо естрогени та прогестерон впливають на провідність та передачу нервового імпульсу, вони можуть призвести до змін симптомів РС. Однак, на сьогодні існує мало інформації на цю тему [154, 232, 316].

### **1.5. Сексуальна функція у жінок із розсіяним склерозом**

Жіноча сексуальна функція являє собою складний процес, що включає фізіологічні, психологічні та міжособистісні фактори. Сексуальна дисфункція (СД) є поширеною проблемою (40-74%) серед жінок з розсіяним склерозом і зумовлена неврологічними порушеннями, психологічними факторами, депресією, побічною дією ліків і фізикальними проявами захворювання, зокрема в тому, що і м'язовою слабкістю [29].

Важливо, що СД часто зустрічається навіть на початкових стадіях хвороби, коли пацієнти ще не мають значних порушень моторної функції, сечовипускання та дефекації [362]. Як правило, перші симптоми розсіяного склерозу зустрічаються у віці від 20 до 40 років, тому питання, що стосуються сексуальної функції є важливими факторами, що впливають на якість життя пацієнтів. Молоді жінки, які хворіють на РС, схвильовані

проблемами пошуку партнера, побудови відносин, створення сім'ї і рутинної сексуальної діяльності [367]. Половина пацієнтів жіночої статі з РС повідомляють про зниження сексуальної активності після початку хвороби. Після 2-х років спостереження, відсоток жінок з більше ніж двома симптомами СД значно збільшується (з 14,3% до 29,7%) [66, 155, 177, 192]. Інше дослідження також підтвердило, що поширеність СД збільшується протягом 5 років захворювання (з 43% до 71%). Тому оцінка сексуальних змін має відбуватися якомога раніше після встановлення діагнозу розсіяного склерозу [166, 220, 244].

Концептуальна модель для сексуальних проблем в РС включає порушення трьох рівнів. Первинна СД включає в себе порушення лібідо, лубрикації та оргазму. Вторинна СД включає обмеження сексуальної активності внаслідок фізичних проявів захворювання. Третинна СД пов'язана із психологічними, емоційними, соціальними та культурними аспектами.

Сексуальні проблеми викликають стрес і можуть впливати на стосунки у сім'ї [249, 250]. Необхідність зміни ролі в сексуальній активності (активні до пасивної), обмежений вибір сексуальних позицій може ускладнити сексуальну активність пацієнтки з РС та її статевого партнера. Необхідність попереднього і адекватного планування сексуальної активності (час, місце, позиція, сексуальні допоміжні засоби, запобігання мимовільних сечовипускання/дефекації, втома) в поєднанні з труднощами в сексуальному зв'язку можуть погіршувати взаємовідносини таких пар [251].

Пацієнти можуть відчувати, що їх сексуальні проблеми не є достатньо важливими, щоб обговорюватися під час візиту до лікаря. Лише невелика кількість хворих з РС (7,1%) насправді обговорює свої сексуальні проблеми з працівниками охорони здоров'я [260]. Труднощі в комунікації сексуальних проблем пов'язані із сором'язливістю, низькою самооцінкою, особливостями виховання і культурних традицій [226].

Розсіяний склероз асоціюється із значною довготривалою дисфункцією уrogenітальної системи та розладами кишківника [110]. Частота сексуальної

дисфункції (СД) за даними різних авторів коливається між 16,9% та 85%, особливо впливаючи на статевий потяг, збудження, змашення піхви, чутливість, досягнення оргазму [166]. СД при розсіяному склерозі має мультифакторне походження. Перш за все, це первинний вплив уражень нервових шляхів, які безпосередньо регулюють статеву функцію. СД може виникати вторинно внаслідок різних інших неврологічних порушень, таких як спастичність, знижена мобільність, біль, втома, погіршення концентрації, не тримання сечі та калу або на третинному рівні внаслідок соціокультурних, емоційних та психологічних наслідків РС. Сексуальна дисфункція пов'язана з розладами настрою, зниженням самооцінки, погіршенням сприйняття свого тіла, а також з психологічними аспектами відносин з партнером [281]. Страхі ізоляції та покинутості, провини, зміни гендерних ролей та почуття залежності можуть також впливати на інтимні стосунки, впливаючи на спосіб вираження та переживання сексуальних почуттів [309, 311]. Сексуальна дисфункція суттєво впливає на якість життя пацієнок з РС, особливо молодого віку [286, 305].

Широка варіабельність частоти сексуальної дисфункції та розподілу характерних порушень пов'язана із відмінностями в досліджуваних когортах пацієнтів, зокрема різною тривалістю захворювання та ступенем інвалідизації, а також різними методиками, прийнятими для вивчення СД. Опитувальник, що використовується для оцінки СД може вплинути на оцінку поширеності. Для вивчення сексуальної функції найчастіше застосовуються опитувальники: Індекс сексуальної функції у жінок (Female Sexual Function Index – FSFI), Аризонська шкала сексуального досвіду (Arizona Sexual Experience Scale - ASEX) [226, 233, 296]. Однак, ці шкали є узагальненими та не враховують особливостей конкретних хронічних захворювань. Специфічні для РС опитувальники є чутливими при ідентифікації сексуальної дисфункції, оскільки враховують специфічні неврологічні симптоми, а тому краще діагностують порушення [100]. Для пацієнтів з розсіяним склерозом існує специфічний Опитувальник щодо інтимного життя та сексуальності

(Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire) MSISQ-19, за яким оцінюється вплив різних симптомів РС на статеву активність протягом попередніх 6 місяців [309, 327]. Дослідження випадок-контроль показує, що СД достовірно частіше зустрічається у жінок з РС, ніж у контрольній групі [54, 147, 155, 156, 165, 186, 276, 292, 320, 322]. Найчастіші сексуальні проблеми, на які скаржаться жінки з РС, співпадають з найпоширенішими скаргами в загальній популяції: зниження статевого потягу, недостатнє збудження та нездатність досягнення оргазму. Сухість в піхві та диспареунія рідше зустрічаються при РС і можуть також бути пов'язаними з віком, а не лише з основним захворюванням [194, 319].

Проведено недостатньо досліджень, присвячених вивченню статевої функції до початку захворювання на РС [122]. Достовірний негативний вплив СД на якість життя сприяє зменшенню сексуального потягу, важкості досягнення оргазму та недостатньому сексуальному задоволенню [18, 286, 305, 327, 328]. Подальші дослідження повинні досліджувати сексуальну функцію та ставлення до сексу до захворювання, щоб точніше оцінити безпосередній вплив РС на сексуальні розлади і характер цього взаємозв'язку [274]. Встановлено, що СД пов'язана з порушенням як фізичного, так і психічного компонентів якості життя, і це особливо актуально, оскільки РС уражає сексуально активне молоде населення. Сексуальна дисфункція виникає, головним чином, через ураження внаслідок РС, однак дослідження кореляції між розташуванням ураження та СД показали суперечливі результати [70, 149, 244, 302, 322, 362]. СД частіше зустрічається при прогресуючому перебігу РС, однак точні причинно-наслідкові зв'язки не відомі. Підвищена втомлюваність пацієток з РС обмежує здатність ініціювати та підтримувати сексуальну активність, тому рекомендовано проявляти активність в ранкові години, коли втома є меншою [125, 238].

М'язова слабкість, порушення рухомості тулуба та спастика впливають на вибір та зміну позиції, біль також обмежує активність і може впливати на статевий потяг [220, 238, 274]. Дисфункція сечового міхура є поширеною

навіть на ранніх стадіях РС, і, згідно, з численними дослідженнями, вона суттєво пов'язана з сексуальною дисфункцією [66, 149, 255, 302, 362]. Проблеми з сечовипусканням пов'язані зі зменшенням зволоженості статевих органів, здатністю досягати оргазму та порушенням статевих відчуттів [66]. Корекція дисфункції сечового міхура показала ефективність у покращенні сексуальної функції [156]. Із сексуальною дисфункцією пов'язані різні характеристики пацієнтів, включаючи похилий вік, нижчий рівень освіти та недостатня якість життя [42, 161, 249, 286, 291, 305].

Серед характеристик основного захворювання, що найбільше впливають на сексуальну дисфункцію – довша тривалість захворювання, прогресуючий тип перебігу, більший ступінь інвалідизації, втота, проблеми з сечовипусканням та зниження когнітивної функції [40, 66, 72, 100, 124, 201, 205, 305, 311]. Вони подібні до характеристик, пов'язаних із сексуальною дисфункцією у загальній популяції, таких як старший вік, нижчий рівень освіти, низький рівень доходу та безробіття, тривалий шлюб, більша кількість дітей, менопауза, хронічні захворювання, незадоволеність стосунками [100, 177, 192, 260, 367]. Відзначається нижча задоволеність відносинами у жінок із РС порівняно із загальною популяцією через меншу кількість стратегій подолання, втому, депресію, погіршення стосунків у сім'ї [156, 261]. Майбутні дослідження, що вивчають вплив сексуальної дисфункції на стосунки, повинні включати оцінку подружжя та партнерів. Розлади настрою, такі як депресія та тривога, пов'язані з розвитком сексуальної дисфункції і також можливий зворотній вплив: сексуальна дисфункція може провокувати або посилювати прояви депресії [186]. Незважаючи на значну поширеність сексуальних розладів та їх вплив на якість життя, існує недостатня кількість інтервенційних досліджень серед жінок. Більшість авторів вивчали різні не фармакологічні способи, в основному, психологічні методи впливу [274].

Психотерапія зумовлювала покращення у сферах сексуального бажання, збудження, лубрикації та задоволеності сексуальними стосунками [365].

Тренування м'язів тазового дна, електростимуляція, йога рекомендуються для покращення усіх сфер сексуальної функції, включаючи біль та загальну задоволеність статевими стосунками [157, 224, 245, 250]. У той же час застосування інгібіторів фосфодіестерази-5 показало обмежену ефективність у жінок з РС [122], тоді як застосування ботулотоксину при гіперактивності сечового міхура показали покращення усіх сфер статевої функції, а також зменшення рівня тривоги та депресії, однак, лише у жінок, у яких лікування нетримання сечі було ефективним [157].

Таким чином, розсіяний склероз може ускладнити статеві стосунки і способи визначення і вираження своєї сексуальності [177, 348]. В одному з останніх опублікованих досліджень, досліджувалась і класифікувалась сексуальна дисфункція серед грецьких пацієнтів із РС за допомогою анкети MSISQ-15 разом з демографічними даними [106, 341]. Звертало на себе увагу, що серед вибірки з 866 учасників переважну більшість складала 66,5% жінок. Сексуальна дисфункція визначалась в обох статтях на високих рівнях, при цьому жінки мали більш високі бали по первинній сексуальній дисфункції. У разі первинної сексуальної дисфункції спостерігається спільний значущий вплив статі, віку і тривалості розсіяного склерозу [341]. Всі автори звертають увагу, що поінформованість щодо сексуальної дисфункції пацієнтів із РС є важливою для успішної оцінки і лікування [93, 177, 186, 245, 346, 367]. Клініцисти, які працюють з РС, повинні заздалегідь розпитувати своїх пацієнтів про їх сексуальні стосунки, щоб надати пропозиції щодо рішення цих питань або направлення до сексопатолога, оскільки сексуальна дисфункція значно знижує якість життя пацієток із РС [243, 251, 258, 346, 367]. Метою медичної і соціальної реабілітації при РС є функціональна незалежність хворого і мінімізація інвалідності. З неврологічної точки зору основними напрямками є своєчасна діагностика; раціональне працевлаштування; повноцінне лікування в період загострення і для профілактики загострень; підтримуючі курси лікування, у тому числі не медикаментозного, для збереження тривалої ремісії. Основною умовою

успішної медичної і соціальної реабілітації при РС є активна участь хворого в програмі реабілітації. Водночас зазначені принципи реабілітації не передбачають заходів, спрямованих на збереження репродуктивного здоров'я, хоча на загал мають забезпечити поліпшення пов'язаної зі здоров'ям якості життя пацієнтки.

### *Резюме до розділу I*

Проведений аналіз наукової літератури, який представляє різні аспекти впливу розсіяного склерозу на репродуктивне здоров'я жінок, свідчить, що на даний момент недостатньо даних щодо впливу використання КОК на клінічний перебіг РС. При застосуванні контрацепції у жінок із РС також виникають запитання щодо потенційної взаємодії лікарських засобів та зниження ефективності контрацептивів. Існують суперечливі дані щодо впливу порушень менструального циклу на перебіг РС та самопочуття хворих. На сьогоднішній день залишається недостатньо вивченим питання перебігу вагітності у жінок із розсіяним склерозом залежно від тривалості захворювання, проведення прегравідарної підготовки, дотримання періоду «вимивання». Недостатньо даних щодо розвитку порушень репродуктивного здоров'я, змін оваріального резерву, частоти безпліддя залежно від тривалості і клінічного перебігу розсіяного склерозу. Практично відсутні дані щодо поширеності сексуальної дисфункції у пацієнток із розсіяним склерозом в Україні. Недостатньо досліджений вплив коморбідних станів (наприклад, дисфункція щитоподібної залози) на стан репродуктивного здоров'я у жінок із розсіяним склерозом. Залишаються недостатньо вивченими та суперечливими багато аспектів діагностично-лікувальної тактики щодо збереження репродуктивного здоров'я з моменту встановлення діагнозу розсіяного склерозу, необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з етіопатогенетичних позицій зумовили мету і завдання нашого дослідження.

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наукову статтю [17].*

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Робота виконувалась протягом 2016 – 2020 рр. на базі КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення», яка є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, неврологічного відділення КЗ «Львівська обласна клінічна лікарня» та Обласного центру розсіяного склерозу.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у три етапи (рис.2.1).

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я за даними медичної документації 140 жінок із розсіяним склерозом.

Розсіяний склероз (РС) проявляється різною неврологічною симптоматикою, перебіг якої характеризується чергуванням ремісій і загострень. Загострення виникають в середньому приблизно 1 раз в 2 роки, однак їх частота варіює в дуже широких межах.

Незважаючи на те, що патологічний процес при РС є непередбачуваним, може затухати і знову активізуватися, виділяють деякі типові варіанти перебігу: рецидивуючо-ремітуючий, первинно-прогресуючий, вторинно-прогресуючий, що не може не відобразитись на стані репродуктивного здоров'я та репродуктивних планах пацієнток, відповідно тривалість захворювання також може відобразитись на репродуктивних планах.



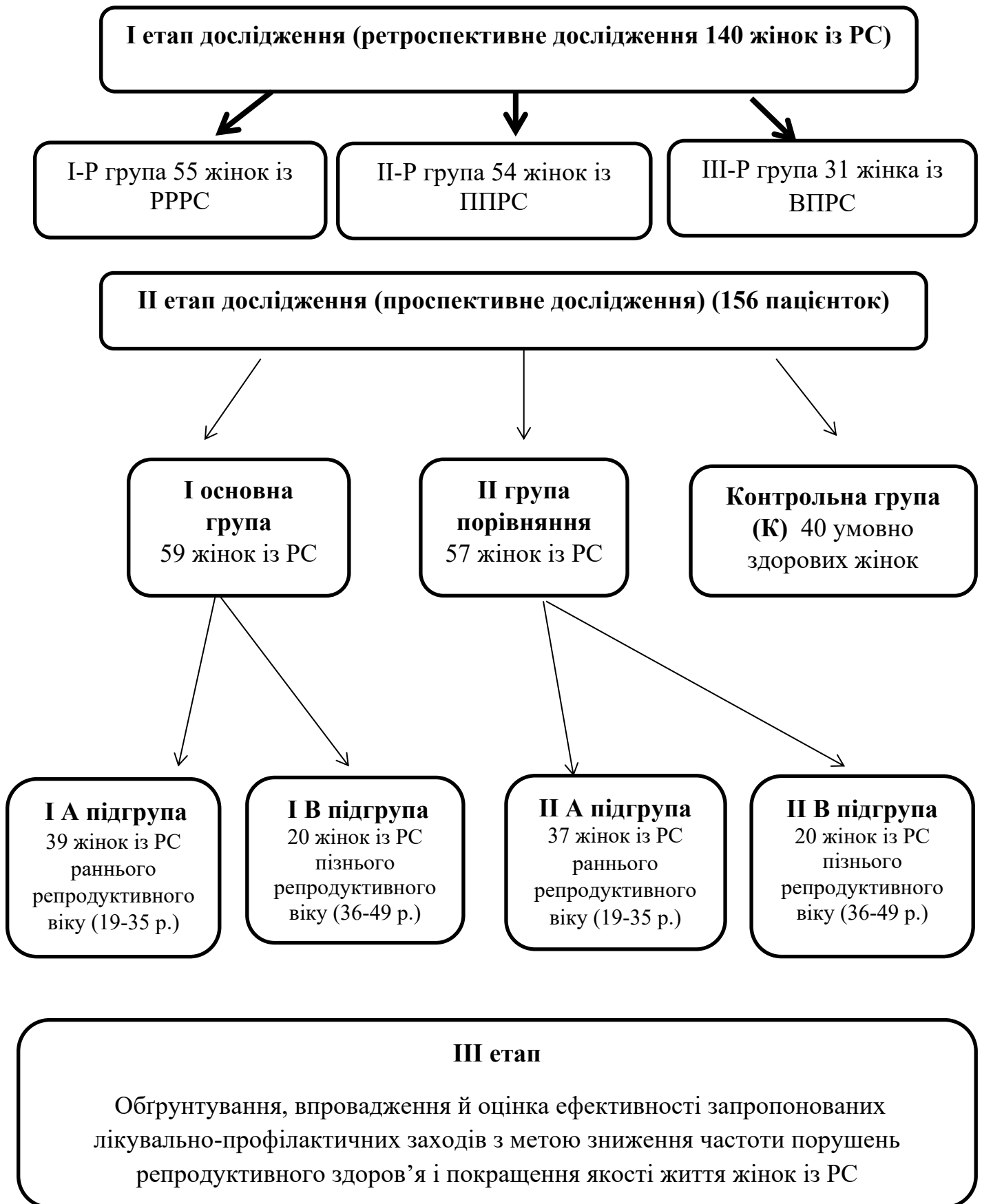


Рис.2.1. Дизайн дослідження

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 (РРРС), у II-Р групу 54 пацієнтки з первинно-прогресуючим перебігом РС (ППРС), у III-Р групу – 31 жінка з вторинно-прогресуючим перебігом РС (ВПРС) (рис.2.1).

На другому етапі (проспективне дослідження) основну когорту склали 116 пацієнток із розсіяним склерозом, первинна рандомізація яких на групи проводилась сліпим методом залежно від обраної тактики ведення і 40 практично здорових жінок. Ведення пацієнток із РС проводилось сумісно з лікарем-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 пацієнток з розсіяним склерозом, які велись згідно існуючих рекомендацій.

Залежно від віку пацієнтки в групах були розподілені на підгрупи: у підгрупи I-A (39 жінок) і II-A (37 жінок) віднесли пацієнток раннього репродуктивного віку (19-35 років); у підгрупи I-B (20 жінок) і II-B (20 жінок) увійшли пацієнтки пізнього репродуктивного віку (36-49 років).

Пацієнтки із загостреннями перебігу РС на момент початку обстеження у проспективне дослідження не включались.

Контрольну групу склали 40 практично здорових жінок віком від 22 до 49 років, які звернулись на профілактичний гінекологічний огляд та у яких за результатами обстеження не було виявлено гінекологічних захворювань.

***Критеріями включення у дослідження були:***

- Діагноз РС, встановлений відповідно до діагностичних критеріїв McDonald, 2010 з оцінкою за розширеною шкалою оцінки інвалідності (EDSS)  $\leq 6$  [210, 275].
- Вік жінок від 19 до 49 років.
- Інформована згода на участь у дослідженні.

***Критеріями виключення були:***

- Наявність ВІЛ-інфекції, позитивної RW, туберкульоз.
- Неопластичні процеси будь-якої локалізації.
- Важка екстрагенітальна патологія.
- Значне порушення когнітивних функцій.
- Алкоголізм.

Пацієнтки I основної групи отримували розроблений нами комплекс диференційованих лікувально-профілактичних заходів, який передбачав:

*Діагностичний блок:*

- комплексне гінекологічне обстеження, що включає зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки у дзеркалах, УЗД органів малого тазу;
- дослідження стану мікробіоти піхви (бактеріоскопічне дослідження, за показаннями молекулярно-біологічне дослідження);
- дослідження рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, прогестерону, АМГ (для жінок, що не реалізували репродуктивну функцію) у сироватці крові;
- дослідження функції ЩЗ: УЗД ЩЗ, ТТГ, Т4в, рівень АТ-ТПО у сироватці крові;
- визначення D-статусу організму (за рівнем 25(OH) D у сироватці крові).

*Профілактичний блок:*

- консультування з планування сім'ї;
- проведення анкетування з використанням опитувальника MSISQ-19 в динаміці захворювання на розсіяний склероз для своєчасної корекції сексуальної дисфункції;
- підбір адекватного методу контрацепції під час проведення хворобомодифікуючої терапії залежно від репродуктивних планів та наявної гінекологічної патології.

*Лікувальний блок:*

- корекція порушень менструального циклу;
- усунення дефіциту вітаміну D;
- відновлення нормоценозу піхви;
- лікування виявленої гінекологічної патології;
- корекція дисфункції щитоподібної залози згідно рекомендацій лікаря-ендокринолога.

Ведення пацієнток групи порівняння (II) здійснювалось згідно з існуючими рекомендаціями з переважною неврологічною реабілітацією.

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.

Дослідження виконано у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (протокол № 6 від 28.09.2020 р. комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького).

## **2.2. Методи дослідження**

*Клініко-лабораторне обстеження та вивчення анамнезу життя пацієнток* проводили рутинними методами. Аналізувався соматичний та репродуктивний анамнез, менструальна, статеві і репродуктивні функції, перенесені гінекологічні захворювання й оперативні втручання, перебіг, ускладнення та наслідки попередніх вагітностей.

Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням ІМТ, клінічне обстеження молочних залоз,

пальпацію ШЦЗ, зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах.

Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$ . Для оцінки антропометричних характеристик використовували класифікацію ожиріння за ВООЗ (WHO, 1997): норма –  $ІМТ 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$ , надмірна маса тіла –  $ІМТ 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ , ожиріння I ступеня –  $ІМТ 30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$ ; ожиріння II ступеня –  $ІМТ 35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$ , ожиріння III ступеня –  $ІМТ$  більше  $40,0 \text{ кг/м}^2$ .

Стандартне лабораторне обстеження включало загальні аналіз крові і сечі, глюкозу крові, біохімічні дослідження (ліпидограма, протеїнограма, електроліти), коагулограму, цитологічне дослідження мазків з шийки матки [3].

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу (трансвагінальне), щитоподібної залози і молочних залоз проводили допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу на 4 – 7 дні менструального циклу [20].

Пайпель-біопсію ендометрію або роздільне діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки і шийки матки проводили за показаннями.

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії «Синево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014 р.; свідоцтво про атестацію №004621 від 18.12.2015 р.) та лабораторії промислової токсикології ЛНМУ імені Данила Галицького (Свідоцтво № РЛ 086/17 від 26.06.2017 р. про відповідність до ДСТУ ISO 10012:2005). Обстеження жінок основної когорти проводились при включенні у дослідження та в динаміці спостереження.

*Дослідження гормонального балансу пацієнток із РС* проводили з визначенням у сироватці периферичної крові рівня стероїдних гормонів яєчника: естрадіолу (E2), індексу вільного тестостерону (Т), гонадотропних

гормонів гіпофізу: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Пл) на 3 – 5 дні МЦ, прогестерону (П) – на 18 – 20 день МЦ імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія)

*Дослідження функції щитоподібної залози* проводили за визначенням у сироватці периферичної крові рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4в), антитіл до тиропероксидази (АТ-ТПО) та тиреоглобуліну (АТ-ТГ) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) при включенні до дослідження. При виявленні відхилень показників від вікової норми пацієнтки консультувались ендокринологом.

*Оцінка оваріального резерву* проводилась з визначенням інгібіну В, антимюлеріва гормону (АМГ) у сироватці периферичної крові методом ІФА (ELISA, IBL) (Німеччина).

*Рівень 25(OH)D у сироватці крові* визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи АBBOT Diagnostics, США). Оцінку D-статусу проводили згідно з рекомендаціями міжнародних експертів, за якими за норму приймали рівень 25(OH)D  $\geq$  30 нг/мл, субоптимальний рівень – 20–29,9 нг/мл, помірний дефіцит 10–19,9 нг/мл, важкий дефіцит < 10 нг/мл [181].

*Бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви* проводилось для визначення стану мікробіоти піхви та діагностики запального процесу піхви. Матеріал для дослідження отримували із заднього та бокового склепіння. Мазки фарбувались за Грамом та методом Романовського-Гімзи. При мікроскопічному дослідженні мазка у полі зору визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, наявність нормальної (великого розміру грам позитивні палички Doderlein) і патогенної флори, «ключових клітин», Candida spp. рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням діагностичних тест-смужок СІТОЛАВ рН (ООО «Фармаско»). Діагностику

бактеріального вагінозу (БВ) проводили за критеріями Amsel R. Et al. (1983): специфічні виділення з піхви, «ключові» клітини при мікроскопічному дослідженні мазка з піхви, позитивний амінний тест, рН вагінальних виділень  $> 4,4$ . Діагноз БВ встановлювався за наявності мінімум трьох критеріїв Amsel. Стан мікробіоти піхви визначали паралельно методом ПЛР у режимі реального часу (Флороценоз) з трактовкою результатів відповідно до інструкцій виробника з верифікацією нормоценозу, аеробного та анаеробного (бактеріальний вагіноз) дисбіозу.

*У дослідженні було використано декілька опитувальників, які стосувалися демографічних, клінічних та медичних характеристик; якості життя і сексуальної функції жінок із РС (MSQOL-54; MSISQ-19 [248, 296, 309]. Були зібрані дані щодо віку, рівня освіти, тривалості захворювання, неврологічного обстеження та оцінки EDSS.*

*Оцінка якості життя проводилась за допомогою опитувальника «Якість життя у хворих на розсіяний склероз (MSQOL-54)». Опитувальник MSQOL-54 є найбільш поширеним інструментом, що застосовується для оцінки якості життя пацієнтів з РС. Він був розроблений для поєднання оцінки загальних аспектів якості життя в короткій формі опитувальника якості життя (SF-36) з орієнтованими на РС запитаннями щодо якості життя. До первинних 36 пунктів SF-36 було додано 18 специфічних для РС запитань. В опитувальнику 54 пункт поділяється на 12 підшкал разом з двома підсумковими оцінками та двома додатковими однопозиційними заходами. До підрозділів належать: фізична функція, обмеження ролей – фізичне, обмеження ролей – емоційне, біль, емоційне самопочуття, енергія, сприйняття здоров'я, соціальна функція, когнітивна функція, дистрес здоров'я, загальна якість життя та сексуальна функція.*

*Підсумкові результати – складений підсумок фізичного здоров'я та складений підсумок психічного здоров'я. Одиночні пункти – це задоволеність статевою функцією та зміна здоров'я. Елементи MSQOL-54 лінійно перетворюються на 0-100 балів, а остаточні оцінки отримують*

шляхом отримання середнього значення. Вищі значення показників вказують на краще виконання функцій та самопочуття. MSQOL-54 – це структурований опитувальник для самозвіту, який пацієнт може, як правило, заповнити за допомогою незначної допомоги або взагалі самостійно.

*Для оцінки сексуальної дисфункції* використовували опитувальник щодо інтимного життя та сексуальності у хворих на розсіяний склероз (MSISQ-19) та власний опитувальник "Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом".

Оскільки на момент дослідження опитувальник MSISQ19 не був офіційно перекладений та адаптований для використання в україномовній популяції, було проведено переклад англійської версії MSISQ-19 на українську мову із застосуванням стандартних методів зворотного перекладу, здійснено оцінку надійності та валідність української версії MSISQ-19 для застосування у вибірці жінок з діагнозом РС в Україні. Процес перекладу і валідації опитувальника здійснювався наступним чином: два незалежних перекладача переклали оригінал англійської версії шкали MSISQ-19 українською мовою. Перекладачі та один із авторів порівняли два переклади, встановили єдину проміжну тимчасову версію, яку переклали англійською мовою. На наступному етапі експертний комітет, що складався з дослідників, перекладача, сексолога та невролога, переглянув усі переклади. Остаточна перекладена англійська версія була оцінена на основі семантичної, ідіоматичної, експериментальної та концептуальної еквівалентності, і було вироблено остаточну українську версію MSISQ-19. Для забезпечення контролю було надано остаточну українську версію для 28 пацієнтів, які її заповнили та підтвердили розуміння предметів.

Анкета опитувальника MSISQ-19 містить 19 пунктів. Ця шкала оцінює вплив різних симптомів РС на статеву активність протягом попередніх 6 місяців. Пацієнтка оцінює три виміри сексуальної дисфункції: первинний (п'ять запитань), вторинний (дев'ять запитань) та третинний (п'ять запитань). Кожне запитання оцінюється за п'ятибальною шкалою (1 –



ніколи; 2 – майже ніколи; 3 – періодично; 4 – майже завжди; 5 – завжди)  
(табл.2.1).

Таблиця 2.1

**Опитувальник щодо інтимних стосунків та сексуальності у хворих на розсіяний склероз (MSISQ-19)**

Будь ласка, обведіть колом варіант, що найкраще відображає Ваш стан.

Симптоми з боку сечового міхура включають: сильні хибні позиви до сечовипускання, нетримання сечі, дуже часте сечовипускання, затримку сечі, часті інфекції сечовидільної системи, катетери сечового міхура.

Симптоми з боку травного тракту включають: закрепи, необхідність застосування клізми або ручного видалення калових мас, нетримання калу, наявність калоприймача.

Протягом останніх шести місяців такі симптоми заважали моїй сексуальній активності або отриманню задоволення	Ніколи	Майже ніколи	Іноді	Майже завжди	Завжди
1	2	3	4	5	6
1. Напруження м'язів або спазми у моїх руках, ногах чи тілі	1	2	3	4	5
2. Симптоми з боку сечового міхура або сечовидільної системи	1	2	3	4	5
3. Симптоми з боку травного тракту	1	2	3	4	5
4. Почуття залежності через РС	1	2	3	4	5
5. Тремор або тремтіння рук або тіла	1	2	3	4	5
6. Біль, печія або дискомфорт у тілі	1	2	3	4	5
7. Відчуття, що моє тіло менш привабливе	1	2	3	4	5
8. Проблеми з рухами мого тіла: не такі, як я хочу під час сексуальної активності	1	2	3	4	5
9. Знижене відчуття чоловічого начала / жіночності через РС	1	2	3	4	5

10. Проблеми з концентрацією уваги, пам'яттю або мисленням	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

*Продовження таблиці 2.1*

1	2	3	4	5	6
11. Загострення або значне погіршення мого захворювання на РС	1	2	3	4	5
12. Знижена чутливість або оніміння в моїх статевих органах	1	2	3	4	5
13. Страх отримати відмову від сексуального партнера через РС	1	2	3	4	5
14. Занепокоєння з приводу здатності сексуально задовольняти партнера	1	2	3	4	5
15. Відчуття меншої впевненості щодо моєї сексуальності у зв'язку з РС	1	2	3	4	5
16. Відсутність статевого потягу або бажання	1	2	3	4	5
17. Менш інтенсивні або приємні оргазми або кульмінації	1	2	3	4	5
18. Досягнення оргазму або кульмінації займає багато часу	1	2	3	4	5
19. Недостатня зволоженість або відсутність змазки піхви (жінки) / важкість появи або підтримання задовільної ерекції (чоловіки)	1	2	3	4	5

Первинна статевая дисфункція: пункти 12, 16,17, 18, 19

Вторинна статевая дисфункція: пункти 1,2,3,4,5,6,8,10,11

Третинна статевая дисфункція: пункти 7,9,13,14,15

Наступним етапом було порівняння отриманих показників підшкал опитувальника MSQOL54 у жінок з РС залежно від рівня їх сексуальної дисфункції (наявності/відсутності хоча б однієї відповіді 4/5 балів в опитувальнику MSISQ-19). Для цього основну когорту (116 жінок з РС) було розділено на дві групи: до I-СД групи увійшли 38 жінок з високим ступенем

сексуальної дисфункції (в опитувальнику MSISQ-19 була наявна хоча б одна відповідь 4/5 балів), до II СД групи – 78 жінок з низьким ступенем сексуальної дисфункції (без жодної відповіді 4/5 балів у цьому опитувальнику).

Для оцінки сексуальної функції також застосовувався «Індекс сексуальної функції у жінок». Пацієнткам пропонувалося відповісти на 30 питань опитувальника і відзначити варіант відповіді, що найближче відповідає її досвіду протягом останніх чотирьох тижнів. Відповіді на два питання надають інформацію про наявність і кількість статевих партнерів, 28 запитань стосуються чотирьох аспектів сексуальної функції жінок з розсіяним склерозом: задоволеність сексуальним життям і стосунками (питання 6, 9, 10, 19, 20, 21, 22, 23, 24); сексуальна активність і збудження (питання 3, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18); дискомфорт і біль під час статевого акту (питання 25, 26, 27, 28, 29, 30); безпосередній вплив розсіяного склерозу на сексуальне життя (питання 4, 5, 7, 8). На кожне запитання є від 2 до 7 варіантів відповідей, запитання щодо кількості статевих партнерів відкрите. За бальною шкалою визначали кількість набраних балів за субтестами та загалом.

За формулою  $I_{сф} = (N_x / N_{макс}) * 100\%$  ( $I_{сф}$  – індекс сексуальної функції,  $N_x$  – кількість балів, отримана пацієнткою за опитувальником,  $N_{макс}$  – максимально можлива кількість балів за опитувальником) розраховували значення індексу сексуальної функції. За величиною індексу сексуальної функції оцінювали наявність та ступінь сексуальної дисфункції. При значенні  $I_{сф}$  80 % і більше сексуальну функцію оцінювали як задовільну, при 60 – 79 % діагностували легку дисфункцію (I ступеню), при 40 – 59 % – помірну дисфункцію (II ступеню), 20 – 39 % – важку дисфункцію (III ступеню), 19 % і менше – дуже важку дисфункцію (IV ступеню). Оцінку сексуальної функції проводили при включенні у дослідження.

*Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програмного забезпечення R-Studio v 1.1.442 з подальшим*

експортом результатів до електронних таблиць стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0 [13]. При аналізі варіаційних рядів перевірено нормальність розподілу за допомогою тестів Колгоморова-Смірнова та Шапіро-Вілка. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Для оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах використовували непарний t – критерій (для двох груп з гаусівським розподілом); U-критерій Манна-Уїтні (для двох груп із негаусівським розподілом); критерій  $\chi^2$  (ксі-квадрат) при порівнянні часток. Отримані результати представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ( $M \pm \sigma$ ) (у випадку гаусівського розподілу); медіани, 25-ого та 75-ого перцентіля:  $Me [25\%; 75\%]$  (у випадку негаусівського розподілу). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ( $p < 0,05$ ).

Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз, за силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при  $r > 0,75$ , середньою – при  $r$  в діапазоні  $0,3-0,75$ , слабкою при  $r < 0,3$ . Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал) (95% confidence interval, CI), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

### **2.3. Ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз**

Ретроспективну когорту склали 140 жінок із РС. У I-Р групу увійшли 55 жінок репродуктивного віку з рецидивуючо-ремітуючим перебігом РС (PPPC), у II-Р групу 54 пацієнтки з первинно-прогресуючим перебігом РС

(ППРС), у III-Р групи – 31 жінка з вторинно-прогресуючим перебігом РС (ВПРС).

Вік жінок ретроспективної когорти коливався від 20 до 45 років (табл.2.2).

За середнім віком пацієнток ретроспективні групи вірогідно не різнились між собою, однак відмічено, що у III-Р групі 24 (77,4 %) пацієнтки були у віці старше 35 років ( $p=0,0004$ ) (табл.2.2).

Таблиця 2.2

**Вікова характеристика жінок із РС (ретроспективна когорта)**

Групи	Вік (роки)					Середній вік M ± σ
	20 – 24	25 – 29	30 – 34	35 – 39	40 – 45	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
I-Р (n= 55)	4 (7,3)	14 (25,5)	21 (38,2)	12 (21,8)	4 (7,3)	31,4±5,1
II-Р (n=54)	6 (11,1)	16 (29,6)	14 (25,9)	12 (22,2)	6 (11,1)	30,7±5,6
III-Р (n=31)	1 (3,2)	3 (9,7)*	3 (9,7)*	11 (35,5)	13 (41,9)**	34,5±7,9
Всього (n=140)	11 (7,9)	33 (23,6)	38 (27,1)	35 (25,0)	23 (16,4)	32,2±6,2

Примітка: \* $p<0,05$  між IР, IIР та IIIР групами

\*\*  $p=0,0004$  між IР та IIIР групами

Особливу увагу звертали на тривалість захворювання на РС, оскільки цей фактор може впливати на стан репродуктивного здоров'я та реалізацію дітородної функції. Серед аналізованої ретроспективної когорти жінок із РС тривалість захворювання коливалась від шести місяців до 23 років (табл. 2.3).

Звертало на себе увагу, що у II-Р групі серед жінок з первинно-прогресуючим перебігом РС практично не було жінок з тривалістю захворювання більше 5 років, тоді як у III-Р групі серед жінок з вторинно-прогресуючим перебігом РС переважали пацієнтки з тривалістю захворювання понад 6 років (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Тривалість захворювання на РС у жінок ретроспективної когорти**

Групи	Тривалість захворювання (роки)				
	До 1 року	1 – 5 років	Від 6 до 10 років	10 – 15 років	Більше 15 років M ± σ
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I-P (n= 55)	5 (9,1)	19 (34,5)	12 (21,8)	11 (20,0)	8 (14,5)
II-P (n=54)	10 (18,5)	40 (74,1)	4 (7,4)	–	–
III-P (n=31)	–	–	9 (29,0)	11 (35,5)	11 (35,5)
Всього (n=140)	15 (10,7)	59 (42,1)	25 (17,9)	22 (15,7)	19 (13,6)

Серед екстрагенітальних захворювань у жінок із РС спостерігалась патологія шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та сечовидільної систем (табл.2.4).

Таблиця 2.4

**Екстрагенітальні захворювання у жінок із РС ретроспективної когорти**

Захворювання	Групи ретроспективної когорти		
	I-P (n=55)	II-P (n=54)	III-P (n=31)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ХОЗЛ	4 (7,3)	5 (9,3)	3 (9,7)
Гіпертонічна хвороба I-II А ст.	7 (12,7)	6 (11,1)	3 (9,7)
Гастродуоденіт хронічний	4 (7,3)	4 (7,4)	2 (6,5)
Хронічний пієлонефрит	5 (9,1)	7 (12,9)	3 (9,7)
Ревматоїдний артрит	3 (5,5)	3 (5,6)	2 (6,5)
Варикозна хвороба	9 (16,4)	8 (14,8)	4 (12,9)

Примітка: P>0,05 між сформованими групами

Пацієнтки з тривалістю РС до 5 років отримували інтерферон бета -1a

та глатирамеру ацетат, від 5 до 10 років – глатирамеру ацетат, фінголімод, терифлунамід, лаквінімод, від 10 до 15 років – лаквінімод або моноклональні антитіла (алемтузумаб, наталізумаб або окрелізумаб); з тривалістю понад 15 років – моноклональні антитіла (алемтузумаб, наталізумаб, окрелізумаб) або кладрибін і мітоксантрон.

Серед гінекологічних захворювань у пацієнок із РС мали місце запальні захворювання та пухлини статевих органів (табл.2.5).

Звертала на себе увагу значна частота порушень менструального циклу у пацієнок всіх ретроспективних груп (30,9 %, 27,8 %, 35,5 % у I-Р, II-Р і III-Р групі відповідно), що перевищує популяційний рівень та безпліддя (18,2 %, 16,7 %, 19,4 % у I-Р, II-Р і III-Р групі відповідно), майже з однаковою частотою у пацієнок ретроспективної когорти спостерігались кісти яєчника, генітальний ендометріоз, лейоміома матки (табл.2.5).

Таблиця 2.5

### Гінекологічні захворювання у жінок із РС ретроспективної когорти

Захворювання	Групи ретроспективної когорти		
	I-Р (n=55)	II-Р (n=54)	III-Р (n=31)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ХЗЗОМТ	8 (14,5)	6 (11,1)	3 (9,7)
Порушення МЦ	17 (30,9)	15 (27,8)	11 (35,5)
Кіста яєчника	5 (9,1)	5 (9,3)	4 (12,9)
Позаматкова вагітність	2 (3,6)	1 (1,9)	1 (3,2)
Лейоміома матки	4 (7,3)	5 (9,3)	2 (6,5)
Генітальний ендометріоз	7 (12,7)	8 (14,8)	4 (12,9)
Безпліддя	10 (18,2)	9 (16,7)	6 (19,4)

Примітка:  $P > 0,05$  між сформованими групами

Вагітності в анамнезі мали 73 (52,1 %) жінки із РС ретроспективної когорти, з них у 42 (57,5 %) випадках вагітність настала до встановлення

діагнозу РС. Не вагітніли 26 (47,3 %) жінок з I-P групи, 22 (40,7 %) жінок II-P і 19 (61,3 %) – III-P групи. Серед наслідків вагітностей у жінок, які завагітніли після верифікації діагнозу розсіяного склерозу, звертала на себе увагу значна частота штучного переривання вагітності і невиношування вагітності (табл.2.6). Терміновими пологами (ТП) завершилися 32 (76,2 %) вагітності з тих, які настали до встановлення діагнозу РС, при 2 (6,5 %) серед вагітностей, які мали місце після діагностування РС ( $p=0,00001$ ).

Таблиця 2.6

**Наслідки вагітності у жінок із РС ретроспективної когорти (абс.,%)**

Групи ретро-спективної когорти	Вагітніли	Наслідки вагітностей до встановлення діагнозу РС n=42				Наслідки вагітностей після встановлення діагнозу РС n=31			
		ТП	ПП	СВ	АА	ТП	ПП	СВ	АА
I-P (n=55)	29 (52,7)	15 (51,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	2 (6,9)	–	2 (6,9)	2 (6,9)	6 (20,7)
II-P (n=54)	32 (59,3)	13 (40,6)	1 (3,1)	–	2 (6,3)	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)	8 (25,0)
III-P (n=31)	12 (38,7)	4 (33,3)	–	2 (16,7)	1 (8,3)	–	1 (8,3)	–	4 (33,3)
Всього (n=140)	n=73	32* (76,2)	2** (4,8)	3 (7,1)	5* (11,9)	2 (6,5)	6 (19,4)	5 (16,1)	18 (58,1)

Примітка: \*  $p=0,00001$  між часткою ТП та АА до і після встановлення діагнозу РС

\*\*  $p=0,0322$  між рівнем ПП до і після встановлення діагнозу РС

Водночас відмічено достовірно більшу частоту артифіційних абортів (АА) після встановлення діагнозу РС (відповідно 11,9 % і 58,1 %) ( $p=0,00001$ ) (табл.2.6), що можна трактувати як наслідки настання непланованої вагітності на тлі хворобо-модифікуючої терапії внаслідок відсутності застосування контрацепції. Водночас відмічено зростання частоти передчасних пологів (ПП) з 4,8% до 19,4% ( $p=0,0332$ ).



Штучне переривання вагітності ранніх строків справляє багатогранний негативний вплив як на організм в цілому, так і на стан репродуктивної системи, обумовлюючи ризик розвитку гінекологічних захворювань у віддаленому періоді, порушень психоемоційної сфери, значне підвищення частоти ускладнень при наступній вагітності і пологах, а у жінок із РС шанс штучного переривання непланованої вагітності складає  $VШ=10,246$  (95% ДІ 3,164 – 33,185). Як несприятливі наслідки відсутності планування вагітності на тлі хворобо-модифікуючої терапії слід розглядати збільшення частоти невиношування і недоношування вагітності, відношення шансів передчасного завершення вагітності у жінок із РС складає  $VШ=4,070$  (95% ДІ 1,240-13,364), що ще раз підкреслює необхідність застосування методів планування сім'ї (контрацепція, прегравідарна підготовка) у жінок із РС. Отримані при проведенні ретроспективного аналізу дані свідчать про недостатню консультативну роботу з пацієнтками з РС щодо необхідності надійного запобігання вагітності при проведенні хворобо-модифікуючої терапії та необхідність удосконалення консультативних і діагностично-лікувальних підходів.

### ***Висновки до розділу 2:***

Дані ретроспективного аналізу свідчать про недостатню консультативну роботу з пацієнтками з РС щодо необхідності надійного запобігання вагітності при проведенні хворобо-модифікуючої терапії. Несприятливим наслідками непланованої вагітності на тлі хворобо-модифікуючої терапії при РС є штучне переривання вагітності ( $VШ=10,246$ ; 95% ДІ 3,164 – 33,185), збільшення частоти невиношування і недоношування вагітності порівняно зі здоровим періодом життя ( $VШ=4,070$ ; 95% ДІ 1,240-13,364).

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації [18, 248].*

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

На етапі проспективного дослідження основну когорту склали 116 пацієнок із розсіяним склерозом. Рандомізація пацієнок на групи проводилась сліпим методом залежно від обраної тактики ведення. Ведення пацієнок здійснювалось сумісно із лікарем-неврологом, за показаннями – із лікарем-ендокринологом.

У (I) основну групу увійшли 59 жінок із РС, ведення яких здійснювали на основі запропонованих профілактично-лікувальних заходів. Групу (II) порівняння склали 57 пацієнок із РС, спостереження за якими проводилось згідно рутинної клінічної практики. Залежно від віку пацієнтки в групах були розподілені на підгрупи: у підгрупі I-A (39 жінок) і II-A (37 жінок) раннього репродуктивного віку (20-35 років); у підгрупі I-B (20 жінок) і II-B (20 жінок) – пацієнтки пізнього репродуктивного віку (36-49 років).

*Таблиця 3.1*

#### **Вік жінок із РС основної когорти (на момент включення до дослідження)**

Групи	Вік (роки)					Середній вік M ± σ
	19 – 24	25 – 29	30 – 34	35 – 39	40 – 49	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
I основна (n=59)	5 (8,5)	17 (28,8)	17 (28,8)	11 (18,6)	9 (15,3)	32,0±6,6
II порівняння (n=57)	7 (12,3)	11 (19,3)	19 (33,3)	12 (21,1)	8 (14,0)	31,7±6,1
K (n=40)	6 (15,0)	8 (20,0)	8 (20,0)	10 (25,0)	8 (20,0)	32,7±7,1
Всього (n=156)	18 (11,5)	36 (23,1)	44 (28,2)	33 (21,2)	25 (16,0)	32,1±6,6

Примітка:  $p > 0,05$  між середнім віком у групах

Контрольну групу склали 40 практично здорових жінок віком від 22 до 49 років, які звернулись на профілактичний гінекологічний огляд та у яких за результатами обстеження не було виявлено гінекологічних захворювань.

Медіана віку всіх пацієнток 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 (табл.3.2), медіана оцінки пацієнток за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale) – 3,6 (2,0-4,0).

Таблиця 3.2

### Тривалість захворювання на РС у жінок основної когорти

Групи	Тривалість захворювання (роки)				
	До 1 року	1 – 5 років	Від 6 до 10 років	10 – 15 років	Більше 15 років
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I основна (n=59)	12 (20,3)	27 (45,8)	12 (20,3)	4 (6,8)	4 (6,8)
підгрупи I-A (n=39)	12 (30,8)	20 (51,3)	7 (17,9)	-	-
підгрупи I-B (n=20)	-	7 (35,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	4 (20,0)
II порівняння (n=57)	10 (17,5)	23 (40,4)	16 (28,1)	4 (7,0)	4 (7,0)
II-A (n=37)	10 (27,0)	19 (51,4)	8 (21,6)	-	-
II-B (n=20)	-	4 (20,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	4 (20,0)

За клінічним перебігом ремітуючий тип перебігу РС мав місце у 76 (65,5 %), вторинно-прогресуючий тип перебігу – у 40 (34,5 %) пацієнток (рис.3.1).

У основній когорті переважали пацієнтки з ремітуючим перебігом РС, при цьому у групах і підгрупах пацієнтки розподілилися рівномірно ( $p > 0,05$ ). У переважаючої більшості пацієнток (79,7 % у I основній групі та 80,7 % у II групі порівняння) тривалість захворювання складала до 10 років, для всіх пацієнток характерним був помірний темп прогресування захворювання.

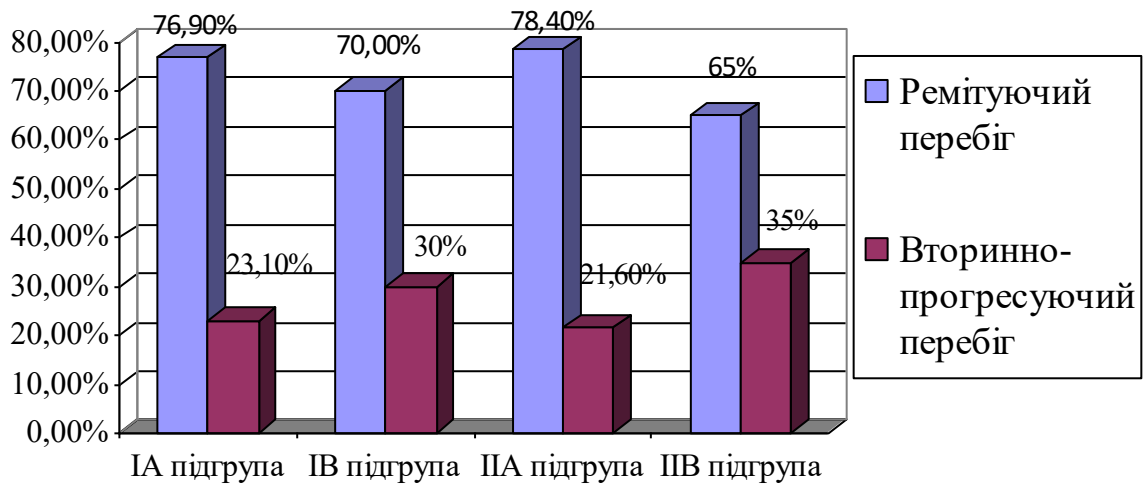


Рис.3.1. Клінічний перебіг РС у жінок основної когорти (%)

У всіх клінічних групах більшість пацієток були мешканками міста (табл.3.3). У I основній групі – 24 (40,7 %) пацієтки і II групі порівняння – 25 (43,9 %) пацієток не працювали, при цьому переважна більшість жінок відмічали, що були змушені залишити роботу через захворювання (табл.3.3).

Таблиця 3.3

### Місце проживання та соціальний статус пацієток основної когорти

Показники		Групи		
		Основна (n=59)	Порівняння (n=57)	Контрольна (n=40)
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Місце проживання	місто	40 (67,8)	39 (68,4)	35 (87,5)
	село	19 (32,2)	18 (31,6)	5 (12,5)
Соціальний стан	працюють	35 (59,3)	32 (56,1)	35 (87,5)
	не працюють	24 (40,7)	25 (43,9)	5 (12,5) * **
Сімейний стан	заміжня	30 (50,9)	31 (54,4)	34 (85,0)
	незаміжня	29 (49,1)	26 (45,6)	6 (15,0)

Примітка: \* $p=0,0007$  між основною і контрольною групою,

\*\* $p=0,0002$  між групою порівняння і контрольною групою.

Середню освіту і середню спеціальну освіту мали 25 (42,4 %) пацієток основної групи і 22 (38,6 %) групи порівняння, неповну вищу

освіту – 6 (10,2 %) і 7 (12,3 %) відповідно, вищу освіту – відповідно 28 (47,5 %) і 28 (49,1 %). Серед пацієток основної групи і групи порівняння значну частку складала незаміжні пацієтки – 29 (49,1 %) та 26 (45,6 %), що вірогідно перевищувало показник контрольної групи – 6 (15,0 %) ( $p=0,0001$  і  $p=0,0005$  відповідно). Пацієтки основної когорти отримували хворобомодифікуючу терапію розсіяного склерозу препаратами першої і другої лінії: інтерферон бета-1 $\alpha$ , глатирамеру ацетат, алемтузумаб, фінголімод, наталізумаб, мітоксантрон (табл.3.4).

Таблиця 3.4

**Характеристика медикаментозної терапії РС у пацієток основної когорти**

Препарати	Групи і підгрупи основної когорти			
	I основна група (n=59)		II група порівняння (n=57)	
	I-A (n=39)	I-B (n=20)	II-A (n=37)	II-B (n=20)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Інтерферон бета -1 $\alpha$	9 (23,1)	5 (25,0)	10 (27,0)	5 (25,0)
Глатирамеру ацетат	9 (23,1)	6 (30,0)	10 (27,0)	3 (15,0)
Мітоксантрон	6 (15,4)	3 (15,0)	8 (21,6)	–
Алемтузумаб	7 (17,9)	3 (15,0)	2 (5,4)	5 (25,0)
Фінголімод	3 (7,7)	2 (10,0)	2 (5,4)	3 (15,0)
Наталізумаб	3 (7,7)	–	2 (5,4)	2 (10,0)
Пульс-терапія метилпреднізолоном	2 (5,1)	1 (1,7)	3 (8,1)	2 (10,0)

Аналіз соматичної захворюваності пацієток основної когорти показав, що найбільш поширеною була патологія шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, схильність до частих гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Екстрагенітальні захворювання у пацієток із РС (основна когорта)**

Екстрагені- тальна патологія	Групи і підгрупи основної когорти				
	I основна (n=59)		II порівняння (n=57)		Контроль (n=40)
	I-A (n=39)	I-B (n=20)	II-A (n=37)	II-B (n=20)	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ГРВІ > 2 на рік	7 (17,9) P <sub>1</sub> =0.0352	3 (15,0)	6 (16,2)	4 (20,0)	2 (5,0)
ХОЗЛ	3 (7,7)	1 (5,0)	2 (5,4)	2 (10,0)	–
Хронічний гастродуоденіт	4 (10,3)	3 (15,0) P <sub>2</sub> =0.0186	2 (5,4)	1 (5,0)	1 (2,5)
Холецистит	–	2 (10,0)	3 (8,1)	–	–
Хронічний пієлонефрит	3 (7,7)	2 (10,0)	4 (10,8)	2 (10,0)	–
Варикозна хвороба	10 (25,6)	4 (20,0)	7 (18,9)	3 (15,0)	7 (17,5)
Гіпертонічна хвороба I- IIА	5 (8,5)	2 (10,0)	5 (13,5)	2 (10,0)	–
Дифузний зоб I-II ст.	21 (53,9) P <sub>1</sub> =0.00001	9 (45,0) P <sub>2</sub> =0.0001	19 (33,3) P <sub>3</sub> =0.0115	7 (35,0) P <sub>4</sub> = 0.0066	5 (12,5)

Примітка: P<sub>1</sub>=0.0352 достовірність відмінностей між IA підгрупою і контролем; P<sub>2</sub>=0.0186 достовірність відмінностей між IB підгрупою і контролем; P<sub>3</sub>=0.0115 достовірність відмінностей між IA підгрупою і контролем; P<sub>4</sub>=0.0066 достовірність відмінностей між IIА підгрупою і контролем

Звертала на себе увагу поширеність дифузного збільшення щитоподібної залози (ЩЗ) у пацієток основних груп (вірогідно частіше, ніж у жінок контрольної групи (табл.3.5), що слугувало обґрунтуванням поглибленого вивчення функції ЩЗ на подальших етапах дослідження. Оцінка стану профілактики йодного дефіциту засвідчила, що регулярно йодвмісні препарати не приймала жодна пацієтка основної когорти.

У більшості пацієнок основної когорти менархе наступило відповідно віку, характерного для нашого географічного регіону. Тільки у 8 (13,6 %) жінок основної групи та 7 (12,3 %) – групи порівняння мала місце затримка встановлення менструальної функції (менархе після 15-16 років), у зв'язку із чим пацієнтки отримували гормональну терапію (КОК, гестагени) від 6 місяців до року. Водночас слід відмітити, що у пацієнок контрольної групи не спостерігався нерегулярний МЦ з моменту менархе, первинна дисменорея і гіперменструальний синдром (табл.3.6)

Таблиця 3.6

**Характеристика менструальної функції жінок основної когорти до дебюту розсіяного склерозу**

Показники	Клінічні групи основної когорти		
	Основна (n=59)	Порівняння (n=57)	Контрольна (n=40)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Менархе 11 – 12 р.	40 (67,8)	42 (73,7)	32 (80,0)
Менархе 13 – 14 р.	11 (18,6)	8 (14,0)	5 (12,5)
Менархе після 15 – 16 р.	8 (13,6)	7 (12,3)	3 (7,5)
Тривалість менструальної кровотечі від 3 до 7 днів	50 (84,8)	50 (87,7)	40 (100,0)
Олігоменорея	4 (6,8)	2 (3,5)	–
Поліменорея	5 (8,4)	5 (8,8)	–
Регулярний МЦ з моменту менархе	47 (79,7)	45 (78,9)	34 (85,0)
Регулярний МЦ через 6 – 12 місяців після менархе	5 (8,5)	5 (8,8)	6 (15,0)
Тривалість МЦ від 21 до 35 днів	52 (88,1)	50 (87,7)	40 (100,0)
Короткий МЦ (менше 21 дня)	2 (3,4)	–	–
Опсменорея	5 (8,5)	7 (12,3)	–
Дисменорея	10 (16,9)	10 (17,5)	–

Примітка:  $p > 0,05$  між основною групою, групою порівняння та контролем

Серед перенесених до встановлення діагнозу РС гінекологічних захворювань переважали запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту та первинна дисменорея, однак, достовірна різниця з показниками контрольної групи була відсутня, а частота інших гінекологічних захворювань не відрізнялась від популяційного рівня (табл.3.7).

Таблиця 3.7

**Гінекологічні захворювання у жінок основної когорти до дебюту розсіяного склерозу**

Гінекологічна патологія	Групи основної когорти		
	І основна (n=59)	II порівняння (n=57)	Контроль (n=40)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ХЗЗОМТ	6 (10,2)	4 (7,0)	3 (7,5)
БВ	11 (18,6)	11 (19,3)	4 (10,0)
Вагініти	12 (20,3)	8 (14,0)	3 (7,5)
Фонові захворювання шийки матки	14 (23,7)	10 (17,5)	3 (7,5)
Лейоміома матки	5 (8,5)	4 (7,0)	–
Генітальний ендометріоз	4 (6,8)	4 (7,0)	–
Киста яєчника	4 (6,8)	3 (5,3)	2 (5,0)
Гіперплазія ендометрію	2 (3,4)	2 (3,5)	–
Безпліддя	3 (5,1)	1 (1,8)	–
ПМС	7 (11,9)	9 (15,8)	2 (5,0)
Дисменорея первинна	10 (16,9)	10 (17,5)	–

Примітка:  $p > 0,05$  між основною групою, групою порівняння та контролем

Дітородну функцію до встановлення діагнозу РС реалізували 30 (50,8 %) пацієнок I основної групи, 28 (49,1 %) – групи порівняння, тоді як за аналогічний віковий період 29 (72,5 %) жінок контрольної групи ( $P < 0,05$ ) (табл.3.8).



Таблиця 3.8

**Дітородний анамнез жінок основної когорти до дебюту розсіяного склерозу**

Вагітності		Групи основної когорти		
		I основна (n=59)	II порівняння (n=57)	Контроль (n=40)
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Не вагітніли		29 (49,2) $P_1=0,0254$	29 (50,9) $P_2=0,0168$	11 (27,5)
Вагітніли		30 (50,8)	28 (49,1)	29 (72,5)
Одна вагітність		23 (38,9)	22 (38,6)	12 (30,0)
Дві і більше вагітностей		7 (11,9) $P_3=0,0007$	6 (10,5) $P_4=0,0003$	17 (42,5)
Всього вагітностей /на 1 жінку		36/1,2	34/1,2	47/1,6
Наслідки вагітностей	Всього пологів	30 (83,3)	29 (85,3)	39 (82,97)
	Термінові пологи	26 (86,7)	24 (82,8)	35 (89,5)
	Передчасні пологи	4 (13,3)	5 (14,7)	4 (10,5)
	Операційні пологи	1 (3,3)	1 (2,9)	–
	Кесарів розтин	6 (20,0)	5 (17,2)	7 (18,4)
	Самовільний викидень	2 (6,7)	2 (5,9)	3 (6,4)
	Артифіційний аборт	4 (11,1)	3 (8,8)	5 (10,6)

Примітка:  $P_1=0,0254$  достовірність відмінностей між основною групою і контролем

$P_2=0,0168$  достовірність відмінностей між групою порівняння і контролем

$P_3=0,0007$  достовірність відмінностей між основною групою і контролем

$P_4=0,0003$  достовірність відмінностей між групою порівняння і контролем

На кожен пацієнтку основних груп, які реалізували репродуктивну функцію до захворювання на РС, припадало 1,2 вагітностей, тоді як у контрольній групі – 1,6 вагітностей. За наслідками вагітностей (термінові пологи, передчасні пологи, невиношування і штучне переривання вагітності)

показники основних і контрольної групи вірогідно не різнились між собою (табл.3.8) та відповідали популяційному рівню.

Більша частка жінок основної групи і групи порівняння, які не реалізували свою репродуктивну функцію до початку захворювання на розсіяний склероз і менша частка повторних вагітностей, пояснюється молодим віком початку захворювання, занепокоєнням жінок, що захворювання або терапія може мати негативні наслідки для вагітності.

Згідно даних літератури, жінки, які народжували дітей, мають більш сприятливий перебіг РС, у них перехід у вторинно-прогресуючу фазу відбувається повільніше порівняно з тими, які не народжували. Водночас, є дослідження, у яких встановлено, що якщо у жінки перша дитина народилася після розвитку РС, ризик переходу з первинно-рецидивуючої фази у вторинно-прогресуючу фазу є нижчим порівняно з жінками, у яких діти народилися до початку захворювання. Вторинно-прогресуючий тип перебігу мав місце у 40 (34,5 %) пацієнток основної когорти, з них 31 (77,5 %) не мали в анамнезі пологів.

### ***Висновки до розділу III***

Аналіз анамнезу, вихідного стану здоров'я, репродуктивного анамнезу пацієнток основних клінічних груп свідчить, що поширеність гінекологічної захворюваності, частота вагітностей та їх наслідки до дебюту розсіяного склерозу вірогідно не різнились від даних пацієнток контрольної групи і переважно відповідали популяційному рівню.

Згідно з результатами проведеного клінічного аналізу, основні клінічні групи, які були сформовані відповідно визначених критеріїв включення, є однорідними за анамнестичними та соціально-клінічними характеристиками, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації [16, 19, 23].*

**РОЗДІЛ 4**

**ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПЕРЕБІГУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ І ІНШИХ ЧИННИКІВ**

При проведенні комплексного обстеження пацієток із РС основної когорти для оцінки впливу розсіяного склерозу на стан репродуктивного здоров'я був проведений аналіз менструальної функції після розвитку захворювання з урахуванням віку пацієток, тривалості, клінічної форми, ступеня тяжкості основного захворювання. Аналіз засвідчив, що після дебюту захворювання спостерігається збільшення частоти порушень менструальної функції (табл.4.1).

*Таблиця 4.1*

**Менструальна функція жінок основної когорти на тлі розсіяного склерозу**

Показники МЦ	Основна когорта (n=116)		
	До РС	На тлі РС	P
	абс. (%)	абс. (%)	
МЦ регулярний (21-35 днів)	102 (87,9)	60 (51,7)	p<0,00001
Короткий МЦ (менше 21 дня)	2 (1,7)	18 (15,5)	p=0,0001
Опсоменорея	12 (10,3)	36 (31,0)	p=0,0001
Вторинна аменорея	–	2 (1,7)	–
Тривалість менструації 3-7 днів	100 (86,2)	60 (51,7)	p<0,00001
Олігоменорея	6 (5,2)	25 (21,6)	p=0,0002
Поліменорея	10 (8,6)	24 (20,7)	p=0,0084
Міжменструальні кров'янисті виділення	–	8 (6,9)	–
Дисменорея	20 (17,2)	29 (25,0)	p>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками до захворювання та на тлі РС

З 87,9 % до 51,7 % зменшилась частка жінок, які мали регулярний МЦ ( $p < 0,00001$ ), зросла частка жінок із регулярним, але коротким МЦ (з 1,7 % до 15,5 %) ( $p = 0,0001$ ), з опсоменореєю (з 10,3 % до 31,0 %) ( $p = 0,0001$ ) (табл.4.1).

Частина пацієнток відмітила зростання частоти дисменореї, однак в основній когорті зростання частоти дисменореї було статистично не вірогідним (з 17,2 % до 25,0 %) ( $p > 0,05$ ).

У 2 (1,7 %) пацієнток на тлі РС розвинулась вторинна аменорея, а 8 (6,9 %) жінок відмітили появу між менструальних кров'янистих виділень.

Аналіз порушень менструальної функції у пацієнток сформованих клінічних груп основної когорти показав рівномірність розподілу жінок з різними формами порушень репродуктивної функції (табл.4.2).

Таблиця 4.2

**Менструальна функція жінок основної когорти на тлі розсіяного склерозу**

Показники	Клінічні групи основної когорти			
	Основна (n=59)		Порівняння (n=57)	
	До РС	На момент включення у дослідження	До РС	На момент включення у дослідження
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4	5
МЦ (21-35 днів)	52 (88,1)	30 (50,9) P=0,0065	50 (87,7)	30 (52,6) P=0,0032
Короткий МЦ (менше 21 дня)	2 (3,4)	9 (15,3) P>0,05	–	9 (15,8)
Опсоменорея	5 (8,5)	18 (30,5) P>0,05	7 (12,3)	18 (31,6) P>0,05
Вторинна аменорея	–	2 (3,4)	–	–
Тривалість менструації 3-7 днів	50 (84,8)	31 (52,5) P=0,0094	50 (87,7)	29 (50,9) P=0,02
Олігоменорея	4 (6,8)	12 (20,3) P=0,0303	2 (3,5)	13 (22,8) P=0,0131

## Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5
Поліменорея	5 (8,5)	13 (22,0) P>0,05	5 (8,8)	11 (19,3) P>0,05
Міжменструальні кров'янисті виділення	–	4 (6,8)	–	4 (7,0)
Дисменорея	10 (16,9)	15 (25,4) P>0,05	10 (17,5)	14 (24,6) P>0,05

Примітка: р – достовірність відмінностей між показниками до захворювання та на тлі РС

Проаналізовано взаємозв'язок розвитку порушень менструального циклу з тривалістю захворювання на РС у пацієток раннього та пізнього репродуктивного віку.

У пацієток раннього репродуктивного віку з тривалістю захворювання менше 6 років найчастіше мав місце регулярний МЦ (83,6 %), тоді як у пацієток раннього репродуктивного віку зі значною тривалістю захворювання частота його не перевищувала 20,0 %, що було характерним і для пацієток пізнього репродуктивного віку (табл.4.3).

Частіше всього при тривалості захворювання більше 6 років як у пацієток раннього, так і пізнього репродуктивного віку спостерігались опсоменорея, що може бути свідченням зниження стероїдсинтезуючої функції яєчників внаслідок зменшення оваріального резерву (табл.4.3).

Особливо заслуговує на увагу, що у 2 (13,3 %) пацієток раннього репродуктивного віку (19 – 35 років) на тлі захворювання на РС і лікування мітоксантроном розвинулась вторинна аменорея, що співвідноситься з даними літератури – є повідомлення, що мітоксантрон викликає порушення МЦ внаслідок ушкодження ооцитів [107].

Таблиця 4.3

**Параметри МЦ (регулярність) у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку основної когорти на тлі розсіяного склерозу**

Показники	Основна когорта (n=116)			
	Вік 19-35 р. (n=76)		Вік 36-49 р. (n=40)	
	Тривалість РС < 6 р. (n=61)	Тривалість РС > 6 р. (n=15)	Тривалість РС < 6 р. (n=11)	Тривалість РС > 6 р. (n=29)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
МЦ 21-35 днів, регулярний	51 (83,6) P <sub>1</sub> =0,0000 P <sub>3</sub> =0,0002	3 (20,0) P <sub>4</sub> >0,05	3 (27,3) P <sub>2</sub> >0,05	3 (10,3)
Короткий МЦ (менше 21 дня)	2 (3,3) P <sub>1</sub> =0,0191 P <sub>3</sub> >0,05	5 (33,3) P <sub>4</sub> >0,05	3 (27,3) P <sub>2</sub> >0,05	8 (27,6)
Опсоменорея	8 (13,1) P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> =0,0474	5 (33,3) P <sub>4</sub> =0,0323	5 (45,5) P <sub>2</sub> >0,05	18 (62,1)
Вторинна аменорея	–	2 (13,3)	–	–

Примітка: P<sub>1</sub> – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієток віком 19-35 р.

P<sub>2</sub> – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієток віком 36-49 р.

P<sub>3</sub> – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС менше 6 років у пацієток віком 19-35 р. і 36-49 р.

P<sub>4</sub> – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС більше 6 років у пацієток віком 19-35 р. і 36-49 р.

Збільшення тривалості захворювання на РС (більше 6 років) корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт Пірсона 0,982 (критерій  $\chi$ -квадрат 54,971) ( $p < 0,001$ ), за даними кореляційно-регресійного аналізу коефіцієнт кореляції  $r$  дорівнює 0,865, що свідчить про прямий сильний зв'язок ( $p = 0,000000$ ), а відносний ризик опсоменореї, вторинної

аменореї на тлі розсіяного склерозу і хворобо-модифікуючої терапії складає  $BP=4,880$  (95% ДІ 2,623-9,077; NNT 1,572).

Таблиця 4.4

**Параметри МЦ (тривалість менструальних виділень) у жінок основної когорти на тлі розсіяного склерозу**

Показники	Основна когорта (n=116)			
	Вік 19-35 р. (n=76)		Вік 36-49 р. (n=40)	
	Тривалість РС < 6 р. (n=61)	Тривалість РС > 6 р. (n=15)	Тривалість РС < 6 р. (n=11)	Тривалість РС > 6 р. (n=29)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Тривалість менструації 3-7дн.	41 (67,2) $P_1=0,0001$ $P_3=0,0295$	3 (20,0) $P_4>0,05$	4 (36,3) $P_2>0,0$	9 (31,0)
Олігоменорея	8 (13,1) $P_{1,3}>0,05$	4 (26,7) $P_4>0,05$	3 (27,3) $P_2>0,05$	10 (34,5)
Поліменорея	10 (16,4) $P_{1,3}>0,05$	4 (26,7) $P_4>0,05$	3 (27,3) $P_2>0,05$	7 (24,1)
Міжменструальні кров'янисті виділення	2 (3,3) $P_{1,3}>0,05$	2 (13,3) $P_4>0,05$	1 (9,1) $P_2>0,05$	3 (10,3)
Вторинна аменорея	–	2 (13,3)	–	–

Примітка:  $P_1$  – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієток віком 19-35 р.

$P_2$  – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієток віком 36-49 р.

$P_3$  – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС менше 6 років у пацієток віком 19-35 р. і 36-49 р.

$P_4$  – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС більше 6 років у пацієток віком 19-35 р. і 36-49 р.

Пацієнтки обох вікових градацій відмітили на тлі розвитку розсіяного склерозу зміну інтенсивності кров'янистих виділень під час менструації. При збереженій нормальній тривалості та інтенсивності менструації у 67,2 % пацієток віком від 19 до 35 років із тривалістю захворювання до 6 років,

13,1% жінок відмітили скудність і скорочення менструальних днів, 16,4% – навпаки, посилення інтенсивності кров'янистих виділень (табл.4.4). При цьому серед пацієнок аналогічного віку з тривалістю захворювання більше 6 років частка пацієнок, які відмітили зміну інтенсивності менструальних виділень (оліго- або поліменорея) зросла у 1,8 разів (табл.4.4). У пацієнок пізнього репродуктивного періоду частота інтенсивності менструальних кровотеч була вірогідно вищою ( $p=0,0295$ ) (табл.4.4). Ризик змін інтенсивності менструальних виділень (як в сторону зменшення крововтрати, так і збільшення) у пацієнок з тривалістю захворювання на РС більше 6 років у пацієнок обох вікових груп становить  $VP=1,758$  (95% ДІ 1,219-2,535; NNT 3,520), а за даними кореляційно-регресійного аналізу коефіцієнт кореляції  $r$  дорівнює 0,982, що свідчить про прямий зв'язок із високою силою зв'язку за шкалою Чеддока ( $p=0,000000$ ), коефіцієнт Пірсона складає 0,879 (критерій  $\chi^2$  73,033) ( $p<0,001$ ) (сила зв'язку дуже сильна).

Таким чином, аналіз порушень менструального циклу у різних вікових групах показав їх переважання у пацієнок пізнього репродуктивного віку (підгрупи ІВ і ІІВ) із тривалістю захворювання більше 6 років (рис. 4.1).

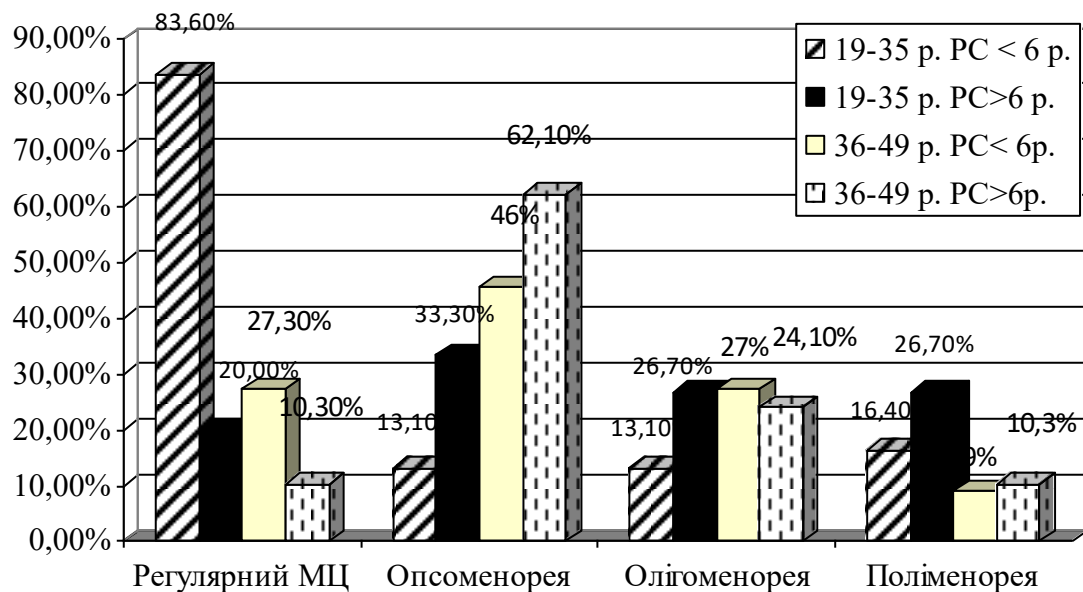


Рис.4.1. Частота розвитку порушень менструального циклу залежно від віку пацієнок і тривалості захворювання (%)



Аналіз скарг пацієнок на момент включення у дослідження проведений сумісно з лікарем-неврологом для диференціації скарг, які зумовлені неврологічними та гінекологічними порушеннями (табл.4.5).

Таблиця 4.5

**Скарги пацієнок з розсіяним склерозом основної когорти**

Скарги	Клінічні групи		
	Основна група (n=59)	Група порівняння (n=57)	Контрольна група (n=40)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Порушення МЦ	31 (52,5)	28 (49,1)	-
Млявість (періодично)	45 (76,3)	38 (66,7)	2 (5,0)
Коливання настрою	50 (84,8)	50 (87,7)	1 (2,5)
Погіршення пам'яті	31 (52,5)	29 (50,9)	
Депресія	27 (45,8)	23 (40,4)	
Надмірні вагінальні виділення	24 (40,7)	22 (38,6)	-
Сухість, печія в ділянці піхви і зовнішніх статевих органів	5 (8,5)	3 (5,3)	-
Печія, свербіж в ділянці зовнішніх статевих органів	16 (27,1)	14 (24,6)	-
Періодичне порушення сечовипускання	11 (18,6)	9 (15,8)	-
Зниження лібідо	18 (30,5)	17 (29,8)	-
Відсутність задоволення від сексуальних стосунків	17 (28,8)	14 (24,6)	-
Диспареунія	10 (16,9)	9 (15,8)	-

Комплексна верифікація гінекологічної патології (УЗД, бімануальне гінекологічне дослідження, дослідження стану мікробіоти піхви) пацієнок основної когорти показала тенденцію до зростання деяких гінекологічних захворювань впродовж періоду захворювання (табл.4.6).

Таблиця 4.6

**Гінекологічна захворюваність жінок основної когорти на тлі розсіяного склерозу**

Гінекологічна патологія	Основна когорта (n=116)		
	До РС	На тлі РС	P
	абс. (%)	абс. (%)	
ХЗЗОМТ	10 (8,6)	11 (9,5)	P>0,05
Синдром вагінальних виділень	20 (17,2)	43 (37,1)	P*=0,0005
Фонові захворювання шийки матки	21 (18,1)	36 (31,0)	P*=0,0215
АМК	11 (9,5)	27 (23,3)	P*=0,004
Лейоміома матки	9 (7,8)	9 (7,8)	P>0,05
Генітальний ендометріоз	8 (6,9)	12 (10,3)	P>0,05
Функціональні кісти яєчника	7 (6,0)	16 (13,8)	P>0,05
Персистенція фолікула	5 (4,3)	18 (15,5)	P*<0,0001
Гіперплазія ендометрію	4 (3,5)	19 (16,4)	P*=0,001
Безпліддя	4 (3,5)	22 (18,97)	P*=0,0054
ПМС	16 (13,8)	34 (29,3)	P*=0,0036

Примітка: P\* – достовірність відмінностей між показниками до захворювання на РС та на тлі РС

У пацієток основної когорти на тлі РС збільшилась частота гіперплазії ендометрію (p=0,001), персистенції фолікулів (p<0,0001), що супроводжувалося зростанням частоти аномальних маткових кровотеч (p=0,004). Заслужувало на увагу зростання частоти безпліддя на тлі розсіяного склерозу, рівень якого хоча і не перевищував популяційний, однак був достовірно вищим, ніж до захворювання на розсіяний склероз (p=0,0054)

, що може бути пов'язано як з гормональними порушеннями, так і зі значною частотою штучного переривання вагітності в анамнезі, при цьому сформовані клінічні групи вірогідно не різнились за рівнем гінекологічної захворюваності (табл.4.7).

Клінічні прояви захворювання у жінок переважно з'являються у репродуктивному віці, а дані літератури свідчать, що патологія центральної нервової системи може призводити до дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, свідченням чого є наведені вище дані щодо зростання частоти дисгормональної патології репродуктивної системи на тлі розсіяного склерозу.

Таблиця 4.7

**Гінекологічні захворювання у жінок клінічних груп основної когорти на тлі розсіяного склерозу**

Гінекологічна патологія	Клінічні групи основної когорти			
	I основна (n=59)		II порівняння (n=57)	
	До РС	На тлі РС	До РС	На тлі РС
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4	5
ХЗЗОМТ	6 (10,2)	7 (11,9) P>0,05	4 (7,0)	4 (7,0)
Синдром вагінальних виділень	11 (18,6)	21 (35,6) P*=0,0359	9 (15,8)	22 (38,6) P*=0,005
Фонові захворювання шийки матки	12 (20,3)	18 (30,5) P>0,05	9 (15,8)	18 (31,6) P*=0,0454
АМК	5 (8,5)	13 (22,0) P*=0,0395	6 (10,5)	14 (24,6) P*=0,0459
Лейоміома матки	5 (8,5)	5 (8,5) P>0,05	4 (7,0)	4 (7,0) P>0,05
Генітальний ендометріоз	4 (6,8)	6 (10,2) P>0,05	4 (7,0)	6 (10,5) P>0,05

## Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5
Функціональні кісти яєчника	4 (6, 8)	9 (15,3) P>0,05	3 (5,3)	7 (12,3) P>0,05
Персистенція фолікула	2 (3,4)	8 (13,6) P*=0,0451	3 (5,3)	10 (17,5) P*=0,0385
Гіперплазія ендометрію	2 (3,4)	8 (13,6) P*=0,0451	2 (3,5)	11 (19,3) P*=0,0066
Безпліддя	3 (5,1)	11 (18,6) P*=0,0214	1 (1,8)	11 (19,3) P*=0,0017
ПМС	7 (11,9)	16 (27,1) P*=0,0353	9 (15,8)	18 (31,6) P*=0,0454

Примітка: P\* – достовірність відмінностей між показниками до захворювання на РС та на тлі РС

Порівняльний аналіз гінекологічної захворюваності у віковому аспекті та у розрізі тривалості основного захворювання показав, що тенденція до зростання гінекологічної захворюваності у жінок із розсіяним склерозом спостерігається як у пацієток раннього, так і пізнього репродуктивного віку, що однак не завжди корелює з тривалістю захворювання на розсіяний склероз.

Зростання частоти проявів, які характерні для передменструального синдрому (головний біль, коливання настрою, дратівливість, мастодинія) після захворювання на розсіяний склероз було характерним для жінок як раннього, так і пізнього репродуктивного періоду (p=0,0353 і p=0,0454 відповідно) (табл.4.8).

Зростання частоти АМК у пацієток із РС можна розглядати в першу чергу як наслідок порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції функції яєчників, що супроводжується розвитком персистенції фолікулів, утворенням функціональних кіст яєчників та гіперплазії ендометрію на цьому фоні, однак

не можна недооцінювати впливу хворобо-модифікуючої терапії і віку пацієнток.

Таблиця 4.8

**Порівняльний аналіз частоти дисгормональної патології у пацієнток із РС у віковому аспекті**

Показники	Основна когорта (n=116)			
	Вік 19-35 р. (n=76)		Вік 36-49 р. (n=40)	
	Тривалість РС < 6 р. (n=61)	Тривалість РС > 6 р. (n=15)	Тривалість РС < 6 р. (n=11)	Тривалість РС > 6 р. (n=29)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
АМК	6 (9,8) P <sub>1</sub> =0,0269 P <sub>3</sub> >0,05	6 (40,0) P <sub>4</sub> >0,05	2 (18,2) P <sub>2</sub> =0,0421	13 (44,8)
Генітальний ендометріоз	4 (6,6) P <sub>1,3</sub> >0,05	1 (6,7) P <sub>4</sub> >0,05	1 (9,1) P <sub>2</sub> >0,05	6 (20,7)
Функціональні кісти яєчника	3 (4,9) P <sub>1</sub> =0,0364 P <sub>3</sub> >0,05	4 (26,7) P <sub>4</sub> >0,05	1 (9,1) P <sub>2</sub> >0,05	8 (27,6)
Персистенція фолікула	3 (4,9) P <sub>1,3</sub> >0,05	3 (20,0) P <sub>4</sub> >0,05	2 (18,2) P <sub>2</sub> >0,0	10 (34,5)
Гіперплазія ендометрію	5 (8,2) P <sub>1,3</sub> >0,05	4 (26,7) P <sub>4</sub> >0,05	2 (18,2) P <sub>2</sub> >0,05	8 (27,6)
Безпліддя	15 (24,6) P <sub>1,3</sub> >0,05	3 (20,0)	4 (36,4)	-
ПМС	19 (31,2) P <sub>1,3</sub> >0,05	3 (20,0) P <sub>4</sub> >0,05	2 (18,2) P <sub>2</sub> >0,05	10 (34,5)

Примітка: P<sub>1</sub> – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієнток віком 19-35 р.

P<sub>2</sub> – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієнток віком 36-49 р.

P<sub>3</sub> – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС менше 6 років у пацієнток віком 19-35 р. і 36-49 р.

P<sub>4</sub> – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС більше 6 років у пацієнток віком 19-35 р. і 36-49 р.

Статистично значимим без урахування віку і тривалості захворювання на РС є ризик розвитку АМК – ВР=2,455 (95% ДІ 1,279 - 4,712; NNT 7,25), персистенції фолікула – ВР=3,60 (95% ДІ 1,383 - 9,372; NNT 8,923), гіперплазії ендометрію ВР=4,75 (95% ДІ 1,667 - 13,534; NNT 7,733).

Захворювання на РС підвищує ризик розвитку АМК –  $\chi^2=4,196$  ( $p=0,041$ ), однак внесення поправок на вік пацієнток показує, що для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання –  $\chi^2=8,239$  ( $p=0,005$ ) при відсутності такого у жінок пізнього репродуктивного віку –  $\chi^2=2,416$  ( $p=0,121$ ), що визначає необхідність запровадження профілактичних заходів для попередження розвитку патології саме у жінок раннього репродуктивного періоду.

В процесі оцінки сексуальної функції жінок основної когорти із розсіяним склерозом особлива увага приділялась аналізу частоти патології нижнього відділу генітального тракту, оскільки наявність дисбіотичних та запальних процесів піхви можуть впливати як на регулярність, так і якість статевих стосунків.

Комплексне дослідження стану мікробіоти піхви і стану шийки матки показало, що зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз проявлялась тенденція до зростання частоти дисбіотичних процесів геніталій, що може бути спричинене цілим рядом факторів – гормональними і нутрієнтними порушеннями, впливом хворобо-модифікуючої терапії на стан імунної системи, можливостями пацієнток дотримуватись гігієни статевих органів тощо.

В процесі обстеження при мікроскопічному дослідженні мазків з піхви наявність кандидозного вагініту встановлено у 15 (25,4 %) жінок І основної групи і 11 (19,3 %) – групи порівняння.

За критеріями Amsel бактеріальний вагіноз виявлено у 17 (28,8 %) пацієнток І основної групи і 12 (21,1 %) – групи порівняння. Діапазон рН вагінальних виділень у пацієнток основної когорти складав від  $3,9 \pm 0,1$  (при

вульвовагінальному кандидозі) до  $6,4 \pm 0,3$  (при змішаному вагініті та бактеріальному вагінозі).

Остаточна верифікація стану мікробіоти з використанням методу ПЛР (Флороценоз) підтвердила значну частоту дисбіотичних процесів та вагінітів у жінок із розсіяним склерозом (табл.4.9).

Таблиця 4.9

**Стан мікробіоти піхви у жінок основної когорти із розсіяним склерозом  
(при включенні у дослідження)**

Стан мікробіоти піхви	Клінічні групи основної когорти		
	Основна (n=59)	Порівняння (n=57)	Контрольна (n=40)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Нормоценоз	22 (37,3)	27 (47,4)	40 (100,0) $P_{1,2} < 0,00001$
Аеробний (змішаний) вагініт	6 (10,2)	5 (8,8)	–
Анаеробний вагіноз (БВ)	16 (27,1)	13 (22,8)	–
Вульвовагінальний кандидоз	15 (25,4)	12 (21,0)	–

Примітка:  $p_1$  – достовірність відмінностей між показниками основної і контрольної групи

$p_2$  – достовірність відмінностей між показниками контрольної групи і групи порівняння

Хоча поширеність бактеріального вагінозу у жінок із розсіяним склером на загал відповідала популяційній, оцінка частоти і типів дисбіотичних і запальних процесів нижнього відділу генітального тракту у пацієток основної когорти залежно від віку та тривалості захворювання на розсіяний склероз показала, що частіше патологія нижнього відділу геніталій виявлялась у жінок із розсіяним склерозом старшої вікової групи (табл.4.10).

Таблиця 4.10

## Патологія нижнього відділу генітального тракту у пацієнок із РС

Показники	Основна когорта (n=116)			
	Вік 19-35 р. (n=76)		Вік 36-49 р. (n=40)	
	Тривалість РС < 6 р. (n=61)	Тривалість РС > 6 р. (n=15)	Тривалість РС < 6 р. (n=11)	Тривалість РС > 6 р. (n=29)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
БВ	7 (11,5)	5 (33,3) P <sub>1</sub> =0,05	4 (36,4) P <sub>3</sub> >0,05	13 (44,8) P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05
Вагініти (аеробний і кандидозний)	11 (18,0)	4 (26,7) P <sub>1</sub> >0,05	5 (45,5) P <sub>3</sub> =0,0479	18 (62,1) P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>4</sub> =0,018
Фонові захворювання шийки матки	19 (31,1)	8 (53,3) P <sub>1</sub> >0,05	5 (45,5) P <sub>3</sub> >0,05	16 (55,2) P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>4</sub> >0,05

Примітка: P<sub>1</sub> – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієнок віком 19-35 р.

P<sub>2</sub> – достовірність відмінностей між показниками при різній тривалості захворювання у пацієнок віком 36-49 р.

P<sub>3</sub> – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС менше 6 років у пацієнок віком 19-35 р. і 36-49 р.

P<sub>4</sub> – достовірність відмінностей між показниками при тривалості РС більше 6 років у пацієнок віком 19-35 р. і 36-49 р.

Серед фонових захворювань шийки матки переважали рецидивуюча ектопія циліндричного епітелію цервікального каналу (24 – 20,7 %), екзоцервіцит (12 – 10,3 %) та ендоцервіцит (8 – 6,9 %), атрофія слизової оболонки, яка поєднувалась із атрофічним кольпітом (2 – 1,7 %), субепітеліальний ендометріоз (2 – 1,7 %). Лікування проводилось відповідно виявленої патології та стану мікробіоти піхви.

Найбільша частота проаналізованої нами наукової літератури стосувалась перебігу і наслідків вагітності у жінок із розсіяним склерозом,



можливості та необхідності відміни хворобо-модифікуючої терапії в період вагітності та оцінка ризиків її проведення. Водночас значно менше даних є щодо застосування надійних методів контрацепції в період проведення хворобо-модифікуючої терапії.

Серед жінок, які склали основну когорту дослідження, не мали в анамнезі вагітностей 58 (50,0 %) пацієток, не реалізували дітородну функцію (самовільний викидень або штучне переривання вагітності) 11 (9,8 %), реалізували свою дітородну функцію і мають дітей 47 (40,5 %) пацієток.

Використання методів планування сім'ї було актуальним для всіх жінок основної когорти, окрім тих, хто не мав в процесі дослідження статевих стосунків – 6 (7,9 %) жінок основної групи, 8 (20,0 %) – групи порівняння і 4 (10,0 %) – контрольної групи.

При аналізі поінформованості жінок з розсіяним склерозом щодо методів запобігання небажаній вагітності нами було встановлено, що більшість жінок – 81 (69,8 %) жодного разу не були консультовані фахівцем щодо ефективних методів планування сім'ї та важливості їх використання. Тільки 20 (17,2 %) жінок після встановлення діагнозу розсіяного склерозу були скеровані на консультацію до лікаря акушера-гінеколога для обговорення необхідності використання надійних методів контрацепції, 15 (12,9 %) пацієток продовжували використовувати попередньо застосовувані засоби запобігання вагітності.

Аналіз дітородної функції пацієток основної когорти після встановлення діагнозу розсіяного склерозу засвідчив негативні наслідки відсутності належного консультування з питань планування сім'ї (табл.4.11).

На тлі розсіяного склерозу завагітніли 34 (29,3 %) пацієтки основної досліджуваної когорти, що вірогідно менше періоду до захворювання ( $p=0,001$ ).

При зменшенні загальної кількості вагітностей на тлі захворювання на РС ( $p=0,001$ ) вірогідно зросла частота самовільного (з 5,7 % до 26,5 %) та штучного (з 10,0 % до 58,8 %) переривання вагітностей (табл.4.11), що підтверджує необхідність застосування надійних і безпечних методів контрацепції для збереження здоров'я жінок.

Таблиця 4.11

**Дітородний анамнез жінок основної когорти до дебюту розсіяного склерозу**

Вагітності	Основна когорта пацієнок (n=116)		P
	До захворювання на РС	На тлі захворювання на РС	
	абс. (%)	абс. (%)	
Не вагітніли	58 (50,0)	82 (70,7)	P=0,001
Вагітніли	58 (50,0)	34 (29,3)	P=0,001
Всього вагітностей	70	34	
Пологів	59 (84,3)	5 (14,7)	P<0,00001
Самовільний викидень	4 (5,7)	9 (26,5)	P=0,0109
Артифіційний аборт	7 (10,0)	20 (58,8)	P<0,00001

Примітка: P\* – достовірність відмінностей між показниками до захворювання на РС і на тлі РС

Оцінка використання пацієнтками засобів попередження небажаної вагітності на момент включення у дослідження показала недостатній рівень використання надійних засобів контрацепції (табл.4.12).

Хоча перерваний статевий акт не є методом контрацепції, 29 (41,4 %) пацієнок раннього репродуктивного віку та 6 (18,8 %) – пізнього репродуктивного віку використовували його для запобігання непланованій вагітності.

Таблиця 4.12

**Методи застереження від небажаної вагітності, що  
використовувались пацієнтками основної когорти на момент  
включення до дослідження**

Методи застереження від небажаної вагітності, що використовувались пацієнтками	Основна когорта (n=102)		Контрольна група (n=36)
	Вік 19-35 р. (n=70)	Вік 36-49 р. (n=32)	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Бар'єрний метод (презерватив, сперміциди)	19 (27,1) $P_1=0,0479$	12 (37,5) $P_2=0,0243$	5 (13,9)
ДМПА	5 (7,1) $P_1>0,05$	3 (9,4) $P_2>0,05$	1 (2,8)
ВМК	6 (8,6) $P_1>0,05$	5 (15,6) $P_2>0,05$	3 (8,3)
ВМС Мірена	–	2 (6,3) $P_2>0,05$	5 (13,9)
Гормональна контрацепція	4 (5,7) $P_1=0,0137$	2 (6,3) $P_2>0,05$	9 (25,0)
Перерваний статевий акт	29 (41,4) $P_1=0,0001$	6 (18,8) $P_2>0,05$	4 (11,1)
Методи оцінки фертильності	7 (10,0) $P_1=0,033$	2 (6,3) $P_2=0,0282$	9 (25,0)

Примітка:  $P_1$  – достовірність відмінностей між показниками пацієнок віком 19-35 років і контролем

$P_2$  – достовірність відмінностей між показниками пацієнок віком 36-49 років і контролем

Для жінок із РС доступні більшість методів контрацепції. Найбільш ефективним зворотнім методом контрацепції є внутрішньоматкова система з левоноргестрелом, однак тільки 2 (1,96 %) жінок основної когорти із РС використовували даний метод. Водночас методи, ефективність яких залежить від правильного використання користувачами, такі як комбіновані оральні контрацептиви, можуть бути менш ефективними для жінок із розсіяним

склерозом, а їх на загал використовували 6 (5,9 %) жінок основної когорти. Безпечний та ефективний вибір протизаплідних засобів для жінок із РС часто залишається поза увагою, про що свідчать отримані нами дані.

Важливим є спостереження за пацієнтками, які бажають продовжувати використання застосовуваного методу контрацепції після встановлення діагнозу. Потенційні проблеми включають можливе погіршення перебігу захворювання через збільшення частоти рецидивів або пришвидшення прогресування; ризик венозної тромбоемболії при застосуванні комбінованих гормональних контрацептивів у пацієток з обмеженою рухливістю, підвищений ризик остеопорозу при застосуванні ін'єкційних форм чисто прогестинових контрацептивів – депо медроксипрогестерону ацетат (ДМПА).

Хоча для ДМПА немає обмежень щодо використання жінками з РС (категорія 2) і його використовували 8 (7,8 %), потрібне ретельне спостереження у зв'язку із ризиком погіршення здоров'я кісткової системи, оскільки жінки з РС можуть мати додатковий ризик через інвалідність, знижену мобільність та використання кортикостероїдів.

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.

#### ***Висновки до розділу 4:***

Відносний ризик опсоменореї, вторинної аменореї на тлі розсіяного склерозу і хворобо-модифікуючої терапії складає  $VR=4,880$  (95% ДІ 2,623-9,077; NNT 1,572). Збільшення тривалості захворювання на РС (більше 6 років) корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт кореляції ( $r$ ) дорівнює 0,865, що свідчить про прямий сильний зв'язок ( $p=0,000000$ ).

Ризик змін інтенсивності менструальних виділень (як в бік 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), коефіцієнт кореляції ( $r$ ) дорівнює 0,982, що свідчить про прямий зв'язок із високою силою зв'язку за шкалою Чеддока ( $p=0,000000$ ), коефіцієнт Пірсона складає 0,879 (критерій  $\chi$ -квадрат 73,033) ( $p<0,001$ ) (сила зв'язку дуже сильна).

У пацієток із РС зростає частота гіперплазії ендометрію ( $p=0,001$ ), персистенції фолікулів ( $p<0,0001$ ), що супроводжується зростанням частоти аномальних маткових кровотеч ( $p=0,004$ ). Частота безпліддя на тлі РС не перевищує популяційний, однак, є достовірно вищим, ніж до захворювання ( $p=0,0054$ ).

Статистично значимим без урахування віку і тривалості захворювання на РС є ризик розвитку АМК –  $VR=2,455$  (95% ДІ 1,279 - 4,712; NNT 7,25), персистенції фолікула –  $VR=3,60$  (95% ДІ 1,383 - 9,372; NNT 8,923), гіперплазії ендометрію  $VR=4,75$  (95% ДІ 1,667 - 13,534; NNT 7,733).

РС підвищує ризик розвитку АМК –  $\chi^2=4,196$  ( $p=0,041$ ), внесення поправок на вік пацієток показує, що для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання –  $\chi^2=8,239$  ( $p=0,005$ ) при відсутності такого у жінок пізнього репродуктивного віку –  $\chi^2=2,416$  ( $p=0,121$ ).

У жінок, хворих на РС, низький рівень використання надійних засобів контрацепції (43,1 %).

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації [16, 23,24].*

**РОЗДІЛ 5**  
**ГОРМОНАЛЬНИЙ БАЛАНС І D-СТАТУС ЖІНОК, ХВОРИХ НА**  
**РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ**

**5.1. Особливості гормонального балансу жінок основної когорти з розсіяним склерозом**

Дослідження рівня гонадотропних гормонів гіпофізу і стероїдних гормонів яєчників пацієнок основної когорти із розсіяним склерозом показало, що у жінок із розсіяним склерозом, спостерігається значний розкид показників рівнів гормонів, що проявляється порушеннями МЦ і наявною у пацієнок дисгормональною патологією (табл.5.1).

*Таблиця 5.1*

**Рівні гонадотропних гормонів гіпофізу у пацієнок із розсіяним склерозом (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>x</sub>]) (M ± σ)**

Показники	Основна когорта (n=116)	Контроль (n=40)
1	2	3
ФСГ (3,5–12,5 мМО/мл)	7,33 [3,5; 12,3] 7,07 ± 2,26 (n=82)	7,33 [3,7; 12,2] 7,52 ± 2,45 (n=40)
ФСГ (< 3,5 мМО/мл)	3,15 [1,8; 3,3] (n=12)	–
ФСГ (>12,5 мМО/мл)	18,2 [13,9; 23,6] 18,39 ± 3,82 (n=22)	–
ЛГ (2,4–12,6 мМО/мл)	5,66 [2,86; 12,5] 6,40 ± 2,90 (n=79)	6 [3,86; 10,5] 6,19 ± 2,18 (n=40)
ЛГ (< 2,4 мМО/мл)	1,7 [1,02; 2,28] 1,62 ± 0,46 (n=19)	–

Продовження табл.5.1

1	2	3
ЛГ (>12,6 мМО/мл)	18,04 [13,41; 32,24] 20,42 ± 6,51 (n=18)	–
Пролактин (4,79–23,3 нг/мл)	15,2 [8,06; 22,65] 15,33 ± 4,22 (n=90)	11,85 [6,4; 16,7] 11,47 ± 2,05 (n=40)
Пролактин (>23/3 нг/мл)	30,33 [23,4; 47,5] 32,05 ± 7,06 (n=26)	–

Отримані дані свідчать, що у 12 (10,3 %) пацієток основної когорти рівень ФСГ був нижче референтних значень – 3,15 [1,8; 3,3] мМО/мл, що є відображенням пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу (> 10 років) (p=0,0442 порівняно із контролем; p=0,0474 порівняно з нормальними показниками ФСГ у жінок основної когорти).

Водночас у 22 (18,97 %) жінок рівень ФСГ був вище референтних значень (18,39 ± 3,82) (p=0,0201 порівняно із контролем; p=0,0124 порівняно з нормальними показниками ФСГ у жінок основної когорти), що свідчить про зниження відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію внаслідок зниження оваріального резерву у даної категорії пацієток.

Аналогічні зміни спостерігались у сироваткових рівнях ЛГ – у 19 (16,4 %) пацієток зниження рівня ЛГ нижче референтних значень (1,62 ± 0,46 мМО/мл) і показників контрольної групи (p=0,0453 порівняно із контролем), а у 18 – вище (20,42 ± 6,51 мМО/мл) референтних значень (p=0,0433 порівняно із контролем). Таким чином, у 22 (18,97 %) пацієток із РС основної когорти мав місце гіпергонадотропний стан, а у 12 (10,3 %) жінок –

гіпогонадотропний стан, що спостерігалось як в ранньому, та і пізньому репродуктивному віці.

У 90 (77,6 %) пацієток із РС основної когорти середній рівень пролактину знаходився в межах референтних значень ( $15,33 \pm 4,22$  нг/мл) ( $p > 0,05$  порівняно із контрольною групою), однак у 26 (22,4 %) він вірогідно перевищував показники контрольної групи ( $p = 0,0069$ ) (табл.5.1). Ні в одному випадку гіперпролактинемії при проведенні МРТ гіпофізу з контрастуванням не було підтверджено наявності аденоми гіпофізу.

Таблиця 5.2

**Рівні стероїдних гормонів яєчника у пацієток із розсіяним склерозом (Me [Q1;Q2]) (M ± σ)**

Показники	Основна когорта (n=116)	Контроль (n=40)
Естрадіол (12,5–166,0 пг/мл)	105,05 [40,0; 164,5] 102,68 ± 34,53 (n=91) (у 41 – 45,1%)	125,7 [89,9; 164,6] 126,86 ± 21,90 (n=40)
Естрадіол (> 166,0 пг/мл)	312,2 [214,7;414,8] 296,26 ± 70,25 (n=25)	–
Прогестерон (1,7–27,0 нг/мл)	5,46 [1,7; 21,94] 7,92 ± 6,48 (n=64)	13,5 [4,0; 27,0] 13,18 ± 5,74 (n=40)
Прогестерон (< 1,7 нг/мл)	1,25 [0,52; 1,63] 1,16 ± 0,34 (n=52)	–

Дослідження рівня стероїдних гормонів яєчників показало, що у 25 (21,6 %) пацієток мала місце відносна гіперестрогенія ( $296,26 \pm 70,25$  пг/мл) ( $p = 0,025$  порівняно із контролем), що узгоджувалось із клінічною картиною АМК і гіперплазії ендометрію (коефіцієнт кореляції  $r = 0,867$ ) (табл.5.2). У 50 (43,1 %) пацієток із РС основної когорти рівні естрадіолу відповідали



показникам жінок групи контролю ( $p > 0,05$ ), однак у 41 (35,3 %) пацієнтки рівень естрадіолу у I фазу МЦ був у  $2,62 \pm 0,46$  разів нижче медіани (105,05 пг/мл) основної групи, а саме у цих пацієнток спостерігалась опсоменорея ( $r = 0,645$ ). Рівні прогестерону у 64 (55,2 %) пацієнток із РС основної когорти свідчили про недостатність лютеїнової фази ( $7,92 \pm 6,48$  нг/мл) ( $p > 0,05$  порівняно із контрольною групою), а середні рівні прогестерону  $1,16 \pm 0,34$  нг/мл у 52 (44,8 %) жінок із РС основної когорти свідчили про відсутність овуляції ( $p = 0,0395$  порівняно із контролем).

Рівень АМГ досліджено у 47 пацієнток із РС основної когорти. У 16 (34,0 %) жінок із РС рівень АМГ  $1,69 [0,1; 2,13]$  був дещо нижчим від показників контролю  $1,9 [1; 2,5]$  ( $p > 0,05$ ), однак у 31 (66 %) рівень АМГ був вищим –  $4,73 [2,66; 16,5]$  ( $p = 0,0000$ ). Обмежена кількість спостережень не дає можливості зробити однозначний висновок про зниження оваріального резерву у пацієнток із РС різного репродуктивного віку та тривалості захворювання.

## **5.2. Дослідження функції щитоподібної залози у хворих на розсіяний склероз**

Розсіяний склероз, як вже зазначалось, є хронічним демієлінізуючим захворюванням нервової системи, аутоімунна природа якого не викликає на даний момент сумнівів. У той же час накопичується все більше повідомлень про поєднання РС з іншими аутоімунними захворюваннями, зокрема патологією щитоподібної залози (аутоімунним тиреоїдитом).

Скарги, що їх висловлювали пацієнтки із РС при включенні до дослідження (представлено у 4 розділі), носили неспецифічний характер, що не давало підстав запідозрити патологію щитоподібної залози (ЩЗ). Ультразвукове дослідження ЩЗ до включення у дослідження проходили 37 (31,9 %) пацієнток із розсіяним склерозом, однак комплексне вивчення функції ЩЗ проводилось до включення у дослідження в поодиноких випадках (23 – 19,8 %).

Базуючись на даних наукової літератури щодо взаємозв'язку автоімунних процесів, нами проведено УЗД ЩЗ і дослідження її функції. Ультразвукове обстеження ЩЗ у пацієток із РС основної когорти показало значне поширення дифузного збільшення щитоподібної залози відповідно вікової норми [25] та ознак аутоімунного тиреоїдиту (рис.5.1).

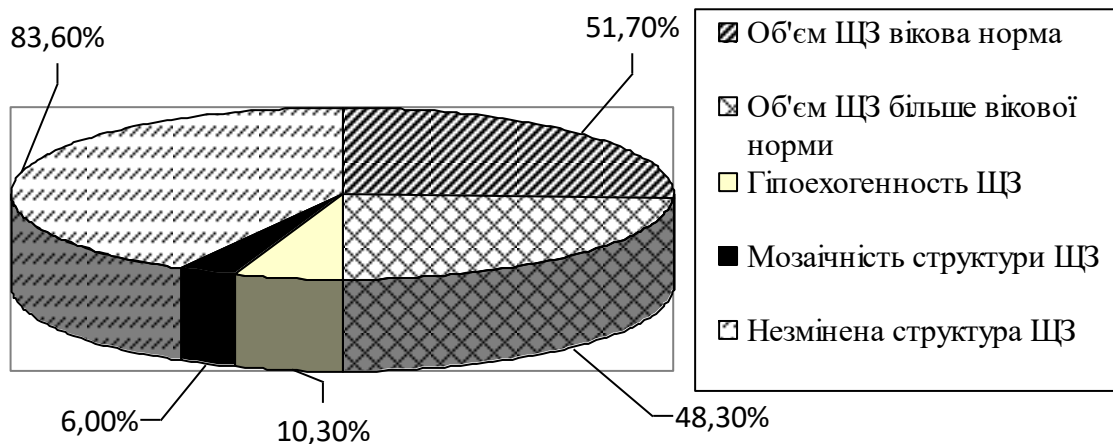


Рис.5.1. Ультразвукові характеристики ЩЗ у пацієток основної когорти із РС (%)

Оцінюючи поширеність дифузного збільшення ЩЗ (дифузний зоб І-ІІ ст.) ми приймали до уваги, що всі пацієтки основної когорти були мешканками йоддефіцитного регіону (Західна Україна) і до того ж не отримували регулярної профілактики йодного дефіциту, що, однак, достовірно перевищувало частоту дифузного зобу у жінок контрольної групи – 7 (17,5 %) ( $p=0,0035$ ).

Наявність ультразвукових ознак аутоімунного тиреоїдиту у 19 (16,4 %) жінок основної когорти, що було достовірно вище, ніж в контрольній групі (2 – 5,0 %) ( $p=0,0202$ ), визначала необхідність дослідження функціонального стану ЩЗ у обстежених жінок. Значення ТТГ представлені медіаною і кuartилями (Me [Q1;Q3]). При оцінці рівнів ТТГ використовували діагностичну градацію рівнів ТТГ, де рівні ТТГ < 0,1 МО/мл відповідають маніфестному гіпертиреозу, рівні ТТГ 0,1 – 0,4 МО/мл – субклінічному гіпертиреозу, рівні ТТГ 0,4 – 2,5 МО/мл та > 2,5 – 4,0 МО/мл відповідають

нормальним референтним значенням, а рівні ТТГ  $4,1 < 10,0$  МО/мл – субклінічному гіпотиреозу (табл.5.3).

Таблиця 5.3

**Рівні ТТГ у пацієток основної когорти із розсіяним склерозом  
(Me [Q1;Q3])**

Рівень ТТГ мМО/л	Основна когорта (n=116)		Контрольна група (n=40)	
	Me [Q1;Q3]	%	Me [Q1;Q3]	%
<0,1	–		–	
0,1 – 0,4	0,23 [0,15; 0,3] (n=5)	4,3	0,24 (n=1)	2,5
0,4 – 2,5	1,9 [0,56; 2,5] (n=63)	54,3	1,7 [0,48; 2,3] (n=32)	80,0
>2,5 – 4,0	2,8 [2,51; 3,8] (n=38)	32,8	2,72 [2,6; 3,9] (n=6)	15,0
4,1 – <10,0	5,1 [4,1; 5,9] (n=10)	8,6	5,27 (n=1)	2,5

Дослідження рівнів ТТГ у пацієток основної когорти засвідчило, що у 15 (12,9 %) жінок є порушення функції щитоподібної залози ( $p=0,0459$  порівняно із контрольною групою): в 5 (4,3 %) випадках ( $p>0,05$  порівняно із контролем) діагностовано субклінічний гіпертиреоз, а в 10 (8,6 %) – субклінічний гіпотиреоз ( $p=0,0459$  порівняно із контролем). Як показав аналіз поширеності патології ЩЗ у пацієток основної групи різного віку, у 5 (6,6 %) пацієток раннього репродуктивного віку мав місце субклінічний гіпертиреоз, у 3 (3,9 %) – субклінічний гіпотиреоз, тоді як у жінок пізнього репродуктивного віку в 7 (17,5 %) випадках був виявлений субклінічний гіпотиреоз. Верифікація дисфункції ЩЗ проводилась сумісно з лікарем-ендокринологом з урахуванням рівнів Т4в. Водночас слід зазначити, що низько нормальний еутиреоїдний діапазон (рівень ТТГ 0,4 – 2,5 мМО/л) виявлявся у пацієток основної когорти у 1,5 рази рідше, ніж у жінок контрольної групи (54,3 % при 80,0 % відповідно,  $p=0,0012$ ).

Пацієнтки з РС, у яких еутиреоїдний діапазон знаходиться у межах рівнів ТТГ  $> 2,5 - 4,0$  мМО/л згідно з сучасними уявленнями, знаходяться у зоні ризику субклінічного гіпотиреозу, особливо при проведенні хворобомодифікуючої терапії алемтузумабом, з яким пов'язують розвиток аутоімунного тиреоїдиту і субклінічного гіпотиреозу. Співставлення виявленої дисфункції щитоподібної залози у пацієнток основної когорти з лікуванням, що проводиться, показало, що з 17 жінок, які приймали алемтузумаб, у 8 (47,1 %) діагностовано дисфункцію ЩЗ.

Наявність антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) є одним з діагностичних критеріїв аутоімунного тиреоїдиту, за відсутності інших критеріїв виявлення АТ-ТПО трактується як безсимптомний прояв аутоімунного процесу у ЩЗ і є показанням для динамічного спостереження функції ЩЗ у жінок (рис.5.2). В контрольній групі тільки у 2 (5,0%) були виявлені діагностичні титри АТ-ТПО (86,0 [78,0; 94,0] МО/мл, а у жінок із РС основної когорти – у 32 (27,6 %) ( $p=0,0003$ ) в середньому титрі 87,35 [60,7; 132,7] МО/мл.

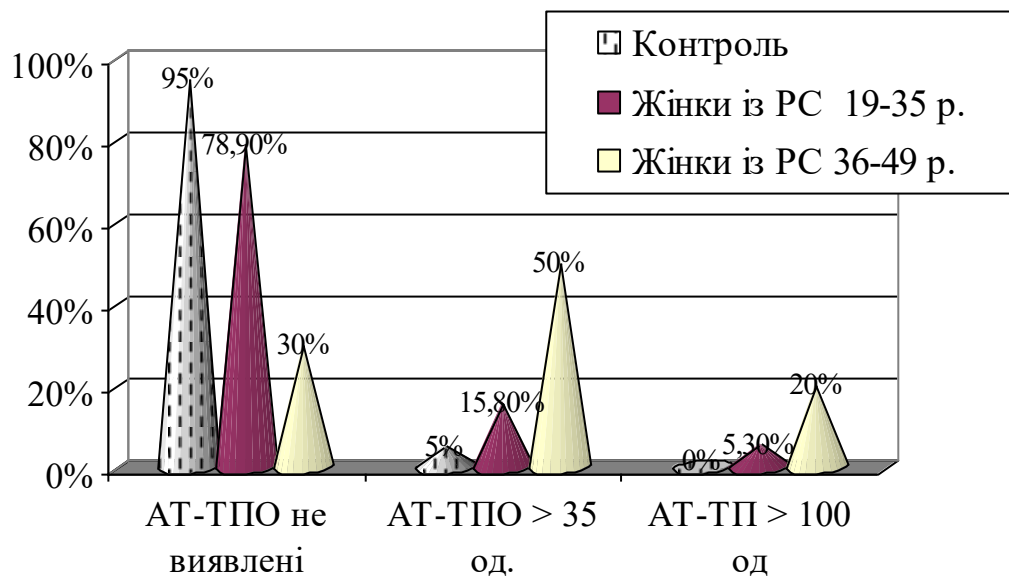


Рис.5.2. Частота виявлення антитіл до тиропероксидази та тиреоглобуліну у жінок із РС основної когорти (%)

У пацієнок пізнього репродуктивного періоду частота виявлення АТ-ТПО, які є показником агресії імунної системи, зростала у 3,2 рази – з 12 (15,8 %) до 20 (50,0%) ( $p=0,0002$ ), що є свідченням наростання аутоімунних процесів в організмі. В контрольній групі антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) не були виявлені, тоді як у жінок із розсіяним склерозом частота їх виявлення склала 12 (10,3 %) випадків, при цьому частота виявлення була вищою у пацієнок пізнього репродуктивного віку у 3,8 рази – з 4 (5,3 %) до 8 (20,0 %) ( $p=0,0333$ ). При цьому одночасно АТ-ТПО та АТТГ були виявлені у 4 (5,3 %) жінок раннього репродуктивного віку і у 8 (20,0 %) – пізнього, однак, кореляційного зв'язку із засобом хворобо-модифікуючої терапії нами не встановлено. Водночас, нами доведено, що відносний ризик розвитку аутоімунного процесу ЩЗ зростає зі збільшенням віку пацієнок і тривалості захворювання на розсіяний склероз –  $VR=3,167$  (95 % ДІ 1,730 – 5,797;  $NNT$  2,923).

### 5.3. D-статус пацієнок, хворих на розсіяний склероз

Із низьким рівнем вітаміну D пов'язують розвиток цукрового діабету 1 типу, хвороби Крона, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу. Останнім часом з'ясовано, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищенням рівня АТ-ТПО та подальшим розвитком аутоімунного тиреоїдиту. Згідно з сучасними уявленнями дефіцит вітаміну D визначається при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче 20 нг/мл, недостатність – при рівні 21-29 нг/мл а оптимальна концентрація 25(OH)D – при рівні більше 30,0 нг/мл. Водночас ми враховували, що згідно ряду досліджень, в Україні до 85 % населення мають нестачу вітаміну D різного ступеня [26].

Дослідження рівня 25 (OH) D у сироватці крові жінок із розсіяним склерозом засвідчило поширення дефіциту вітаміну D у даної категорії населення, що особливо вірогідно різниться із забезпеченістю вітаміном D жінок без гінекологічної та соматичної патології (табл.5.4).

Таблиця 5.4

**Рівні 25 (ОН) D у сироватці крові жінок із розсіяним склерозом  
основної когорти на момент включення до дослідження**

Рівень 25(ОН)D (нг/мл)	Основна когорта (n=116)		Контрольна група (n=40)		P
	M ±σ	n (абс,%)	M ±σ	n (абс,%)	
>30	31,55 ± 2,05	2 (1,7)	34,30±0,95	21 (28,0)	P <sub>n</sub> =0,0003
29,9 – 20	24,54 ± 2,73	11 (9,5)	24,92±2,63	13 (32,5)	P <sub>n</sub> =0,004
19,9 – 10	14,33 ± 3,01	61 (52,6)	18,20±1,61	6 (15,0)	P <sub>n</sub> =0,00000
< 10	6,03 ± 2,45	42 (36,2)	–	–	–

Примітка: P – вірогідність відмінностей між чисельністю пацієнток з різними рівнями 25 (ОН) D в основній когорти і контрольній групі

Частка жінок із розсіяним склерозом, у яких виявлено нестачу вітаміну D (рівень 25(ОН)D 24,54 ± 2,73 нг/мл) в основній когорти вірогідно вище, ніж у контрольній групі (p=0,004), водночас кількість жінок, які мали достатній рівень вітаміну D в основній когорти вірогідно нижче (p=0,0003 ) (табл.5.4).

Несприятливим є встановлення тяжкого дефіциту вітаміну D (рівень 25 (ОН) D 6,03 ± 2,45 нг/мл) у 42 (36,2 %) пацієнток основної когорти, однак нами не встановлено ризику збільшення важкості дефіциту вітаміну D залежно від віку і тривалості захворювання, оскільки були відсутні дані щодо рівня 25 (ОН) D до захворювання на РС.

***Висновки до розділу 5:***

Встановлено, що для жінок, хворих на РС, притаманний дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчнокової системи, що проявляється як в ранньому, та і пізньому репродуктивному періоді гіпергонадотропним (18,97 %) станом (p=0,0201 порівняно із контролем; p=0,0124 порівняно з нормальними показниками ФСГ у жінок основної когорти). Це свідчить про зниження відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію або гіпогонадотропним (10,3 %) станом і є відображенням пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу (> 10 років) (p=0,0442

порівняно із контролем;  $p=0,0474$  порівняно з нормальними показниками ФСГ у жінок основної когорти).

Встановлено, що у 22,4 % жінок із РС спостерігається ідіопатична гіперпролактинемія ( $p=0,0069$ ), а клінічна картина порушень менструальної функції (аномальні маткові кровотечі, персистенція фолікула, гіперплазія ендометрію) корелює з відносною гіперестрогенією ( $p=0,025$  порівняно із контролем) та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна аменорея) (рівень естрадіолу у  $2,62 \pm 0,46$  разів нижче медіани для основної групи. Знижені рівні прогестерону у 55,2 % пацієток із РС свідчать про недостатність лютеїнової фази, а у 44,8 % – про відсутність овуляції ( $p=0,0395$  порівняно із контролем).

Встановлено, що у 12,9 % жінок із розсіяним склерозом є порушення функції щитоподібної залози ( $p=0,0459$  порівняно із контрольною групою): 4,3 % – субклінічний гіпертиреоз, 8,6 % – субклінічний гіпотиреоз, при цьому в ранньому репродуктивному віці у 6,6 % пацієток мав місце субклінічний гіпертиреоз, у 3,9 % – субклінічний гіпотиреоз, а у жінок пізнього репродуктивного віку в 17,5 % виявляється субклінічний гіпотиреоз. Низько нормальний еутиреоїдний діапазон виявляється у пацієток із РС у 1,5 рази рідше, ніж у жінок контрольної групи (54,3 % при 80,0 %,  $p=0,0012$ ). Відносний ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієток і тривалості захворювання на розсіяний склероз –  $VR=3,167$  (95 % ДІ 1,730 – 5,797; NNT 2,923).

Встановлено, що у 98,3 % жінок із РС є нестача (9,5 %) або різного ступеня дефіцит вітаміну D (88,8 %) при 47,5 % у контрольній групі ( $p=0,00000$ ).

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації [16, 19, 23, 24].*

## РОЗДІЛ 6

### ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СЕКСУАЛЬНА ФУНКЦІЯ У ЖІНОК ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Комплексний аналіз сексуальної дисфункції у жінок основної когорти із розсіяним склерозом показав, що легкі прояви СД мали 50 (43,1 %) пацієнток, помірні – 28 (24,1 %), виражені прояви СД – 38 (32,8 %) жінок із РС, хоча при першому огляді скарги на порушення сексуальної функції висловлювали лише 85 (73,3 %) пацієнтки.

За підсумками опитувальника «Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом» розраховували індекс сексуальної функції (ІСФ), за величиною якого оцінювали наявність та ступінь сексуальної дисфункції: 80 % і більше – задовільна сексуальна функція (СФ), 60-79 % – легка дисфункція (I ступінь сексуальної дисфункції), 40-59 % – помірна дисфункція (II ступінь), 20-39 % – важка дисфункція (III ступінь), 19 % і менше – дуже важка сексуальна дисфункція (IV ступінь) (табл. 6.1).

Аналіз проводили у віковому аспекті пацієнток основної когорти з РС і здорових жінок контрольної групи.

У трьох з чотирьох аспектів сексуальної функції у жінок із РС середнє значення показників відповідало ступеню легкої сексуальної дисфункції (<80 %), крім аспекту «дискомфорт і біль під час статевого акту», який в усіх вікових групах відповідав задовільній сексуальній функції (> 80 %). У пацієнток пізнього репродуктивного періоду всі показники сексуальної функції були найнижчими порівняно з іншими віковими групами ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження СФ із віком. У жінок контрольної групи, такі показники сексуальної функції, як задоволення сексуальними відношеннями (ЗСВ), сексуальна активність і збудження (САЗ) мали вищі значення, ніж у жінок основної когорти з РС ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 6.1

Показники сексуальної функції пацієток із РС різних вікових груп  
( $M \pm SD$ , %)

Вік пацієток	Показники	$M \pm SD$ (%)		t	p
		Основна когорта	Контрольна група		
		(n=17)	(n=12)		
19-26 років	ІСФ	79,9 ± 11,0			
	ЗСВ	72,0 ± 13,6	74,2 ± 23,2	0,21	0,83
	САЗ	72,3 ± 15,8	78,3 ± 19,3	0,66	0,51
	ДІБСА	87,3 ± 16,9	86,7 ± 11,6	0,10	0,92
	БВСС	74,5 ± 15,7	–	–	
		(n=63)	(n=12)		
27-35 років	ІСФ	80,5 ± 11,4			
	ЗСВ	72,6 ± 14,8	79,7 ± 8,9	2,34	0,02*
	САЗ	78,4 ± 13,6	82,9 ± 6,8	1,76	0,08
	ДІБСА	90,5 ± 13,5	93,9 ± 9,8	1,10	0,27
	БВСС	78,2 ± 13,9	–	–	
		(n=36)	(n=16)		
36-49 років	ІСФ	74,5 ± 12,6			
	ЗСВ	69,5 ± 14,6	77,9 ± 9,2	2,60	0,01*
	САЗ	66,9 ± 17,8	75,1 ± 11,0	2,07	0,04*
	ДІБСА	89,6 ± 12,8	93,9 ± 12,3	1,21	0,23
	БВСС	71,8 ± 17,5	–	–	

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між показниками основної когорти і контролю

У 43,97 % пацієток основної когорти жінок з РС індекс сексуальної функції ІСФ був нижче 80 %. Середній ступінь загального індексу сексуальної функції у пацієток основної когорти становив  $78,5 \pm 11,9$  % (від

43,7 % до 96,5 %), що відповідало легкій дисфункції (I ступінь) сексуальної функції, у той час як задовільна сексуальна функція ( $80,5 \pm 11,4$  %) спостерігалась лише у жінок віком 27-35 років.

Таблиця 6.2

Показники сексуальної функції пацієток із РС ( $M \pm SD$ , %)

Показники	$M \pm SD$ (%)		t	p
	Основна когорта (n=116)	Контрольна група (n=40)		
ІСФ	$78,5 \pm 11,9$			
ЗСВ	$71,5 \pm 14,4$	$78,4 \pm 10,4$	3,24	0,001*
САЗ	$73,5 \pm 16,2$	$78,7 \pm 10,7$	2,32	0,02 *
ДБСА	$89,6 \pm 13,9$	$93,2 \pm 11,1$	1,68	0,09
БВСС	$75,4 \pm 15,5$	–	–	

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між показниками основної когорти і контролю

Опитувальник MSISQ-19 включав 19 питань (5-ти бальна шкала від 1 бала – немає проблем, 5 балів – проблеми завжди є) стосовно симптомів, які перешкоджали сексуальній активності або отриманню задоволення протягом останніх шести місяців. Оцінка за MSISQ-19 передбачала розподіл відповідей за трьома статевими дисфункціями: первинна – MS-1 (виникає внаслідок неврологічних змін, пов'язаних з РС, які безпосередньо впливають на сексуальні почуття та реакцію), вторинна – MS-2 (стосується фізичних змін, пов'язаних з РС, які побічно впливають на сексуальну реакцію), третинна – MS-3 (стосується психологічних, емоційних, соціальних та культурних аспектів РС, які впливають на сексуальність). Величину статевої дисфункції оцінювали як суму всіх відповідей – чим більше число, тим більше виражена сексуальна дисфункція (табл. 6.2).

Результати аналізу показали, що найнижчий сумарний середній бал опитувальника MSISQ-19 у жінок з РС був у віковій групі 29-38 років – 33,2

$\pm 11,6$  балів, а найвищий – у 39-49 років  $41,7 \pm 12,5$  балів ( $p=0,002$ ), що свідчить про те, що зі збільшенням віку зростає вираженість статевої дисфункції у жінок з РС.

Таблиця 6.3

**Показники статевої дисфункції за опитувальником MSISQ-19 у пацієнток основної когорти у віковому аспекті (M $\pm$ SD, бали)**

Групи		MS, бали	MS-1, бали	MS-2, бали	MS-3, бали
Всього		35,9 $\pm$ 12,6	10,2 $\pm$ 4,3	17,6 $\pm$ 6,3	8,1 $\pm$ 3,7
19-26 рр.		33,9 $\pm$ 12,5	9,0 $\pm$ 3,9	16,5 $\pm$ 6,1	8,4 $\pm$ 4,1
27-35 рр.		33,2 $\pm$ 11,6	9,5 $\pm$ 4,1	16,4 $\pm$ 5,9	7,4 $\pm$ 3,2
36-49 рр.		41,7 $\pm$ 12,5	12,2 $\pm$ 4,4	20,4 $\pm$ 6,5	9,1 $\pm$ 3,9
P1	t (p)	0,27 (0,79)	0,50 (0,62)	0,10 (0,92)	1,25 (0,21)
P2	t (p)	2,55 (0,01)*	3,14 (0,002)*	2,56 (0,01)*	0,65 (0,51)
P3	t (p)	3,17 (0,002)*	2,92 (0,004)*	2,93(0,004)*	2,10 (0,04*)

Примітка: \*P1 – достовірність різниці показників вікових груп 19-26 р. та 27-35 р.

\*P2 – достовірність різниці показників вікових груп 19-26 р. та 36-49 р.

\*P3 – достовірності різниці показників вікових груп 27-35 р. та 36-49 р.

Це також підтверджується найвищими показниками сумарних балів статевої дисфункції при всіх трьох її видах у цій старшій групі з-поміж всіх вікових груп –  $12,2 \pm 4,4$  балів (MS-1),  $20,4 \pm 6,5$  балів (MS-2) та  $9,1 \pm 3,9$  балів (MS-3) ( $p<0,05$ ).

Оцінка рівня сексуальної дисфункції залежно від важкості РС у жінок основної когорти (наявність/відсутність хоча б однієї відповіді 4/5 балів в опитувальнику MSISQ-19) показала достовірно ( $p=0,015$ ) вищі бали у жінок з сексуальною дисфункцією (серединний бал за шкалою EDSS становив 3,50 [2,63; 4,50] бали), порівняно з жінками без неї (серединне значення за шкалою EDSS 2,50 [2,00; 4,00] бали) (табл.6.4).

Таблиця 6.4

**Розподіл наявності/відсутності сексуальної дисфункції згідно балів опитувальника MSISQ-19 (Me [Q1;Q3] або  $M \pm SD$ ) залежно від ступеня важкості РС за шкалою EDSS, тривалості хвороби та віку жінок**

MSISQ-19 (бали)	EDSS (бали)	Тривалість РС (роки)	Вік (роки)
Хоча б одна відповідь 4 або 5 балів	3,5 [2,6; 4,5]	9,0 [5,0; 12,5]	34,7 ± 8,5
Усі відповіді по 1-3 бали	2,5 [2,0; 4,0]	7,0 [2,1; 11,0]	33,3 ± 7,7
U/t (p)	U=2,44 (p=0,015)	U=1,45 (p=0,148)	t=0,84 (p=0,40)

Встановлено, що високі бали статевої дисфункції виявляються у жінок середнього і пізнього репродуктивного віку ( $p < 0,05$ ) з більшою тривалістю захворювання на розсіяний склероз (9,00 [5,0; 12,5] років проти 7,0 [2,1; 11,0] років,  $p = 0,148$ ).

Опитувальник MSQOL-54 – це багатовимірний показник якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, який включає 54 питання (6-ти бальна шкала, де 1 – проблеми є завжди, 6 – ніколи), що генеруються у 13 підшкал, однією з самих важливих є якість життя, та виводяться дві підсумкові компоненти оцінки життя: фізичне й психічне здоров'я.

Ступінь розладів здоров'я оцінювали у відсотках, де 80 % і більше – задовільне здоров'я, 60-79 % – легка дисфункція, 40-59 % – помірна дисфункція, 20-39 % – важка дисфункція, 19 % і менше – дуже важка дисфункція (табл. 6.5).

Показники якості життя, фізичного та психічного компонентів у жінок з РС основної когорти свідчили про легку дисфункцію здоров'я, проте у старшій віковій групі 39-49 років мала місце більш виражене порушення

здоров'я – помірна дисфункція з показниками від  $53,7 \pm 12,9$  % для фізичного здоров'я до  $61,2 \pm 17,5$  % показника якості життя ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.5

**Середні дані основних показників якості життя у жінок з РС (M±SD, %)**

Вік пацієнток (роки)	Якість життя	Фізичне здоров'я	Психічне здоров'я
Основна когорта (19 – 49 р.р.)	$67,1 \pm 18,4$	$62,3 \pm 19,0$	$63,7 \pm 21,7$
19 – 26	$68,9 \pm 19,3$	$64,4 \pm 21,2$	$66,4 \pm 23,4$
27 – 35	$69,6 \pm 17,9$	$66,3 \pm 19,6$	$68,1 \pm 21,4$
36 – 49	$61,2 \pm 17,5$	$53,7 \pm 12,9$	$53,8 \pm 17,7$
P1 / t (p)*	0,17 (0,87)	0,41 (0,69)	0,34 (0,74)
P2 / t (p)*	1,74 (0,08)	2,46 (0,02)	2,47 (0,01)
P3 / t (p)*	2,19 (0,03)	3,54 (0,001)	3,34 (0,001)

Примітка. \*P1 – дані достовірності різниці показників вікових груп 18-28 р. та 29-38 р.

P2 - дані достовірності різниці показників вікових груп 19-26 років та 39-49 років

P3 - дані достовірності різниці показників вікових груп 27-35 років та 39-49 років

Підсумковий показник фізичного здоров'я вираховували на основі даних 8-ми підшкал: фізична функція, сприйняття здоров'я, енергія / втома, обмеження ролі через фізичні проблеми, біль, сексуальна функція, соціальна функція, порушення здоров'я. Показник психічного здоров'я розраховувався на основі даних 5-ти підшкал: порушення здоров'я, якість життя, емоційне самопочуття, обмеження ролі через емоційні проблеми, когнітивна функція. Показники двох підшкал: зміна здоров'я та задоволеність статевою функцією не входили у підсумкові компоненти фізичної та психічної оцінки життя (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Середні показники підшкал опитувальника MSQOL54 за віковими групами у жінок з розсіяним склерозом  
(M±SD або Me [Q1;Q3], %)**

Показники	Всього	19-26 років	27-35 років	36-49 років	#P1	#P2	P3#
					U/t (p)	U/t (p)	U/t (p)
1	2	3	4	5	6	7	8
Фізична функція	72,4 ± 22,4	78,5 ± 19,4	76,0 ± 20,7	60,4 ± 23,7	0,54 (0,59)	3,43 (0,001)	3,14 (0,002)
Сприйняття здоров'я*	47,9 [35,0; 55,0]	46,5 [35,0; 60,0]	50,050 [40,0; 60,0]	45,0 [40,0; 47,9]	0,94 (0,35)	0,48 (0,63)	1,92 (0,054)
Енергія / втома	57,5 ± 21,3	57,9 ± 23,8	61,8 ± 22,4	50,1 ± 14,4	0,74 (0,46)	1,60 (0,11)	2,91 (0,005)
Роль обмежень через фізичні проблеми*	42,4 [0,0; 75,0]	42,4 [18,8; 81,4]	50,1 [0; 100,0]	25,1 [0; 42,4]	0,24 (0,81)	2,65 (0,008)	2,68 (0,007)
Біль	72,0 ± 23,1	75,4 ± 24,6	75,8 ± 23,1	62,5 ± 19,2	0,08 (0,94)	2,37 (0,02)	2,87 (0,01)
Сексуальна функція	79,6 ± 21,8	83,9 ± 20,3	79,5 ± 22,3	75,6 ± 22,3	0,95 (0,35)	1,61 (0,11)	0,78 (0,44)
Соціальна функція	75,0 ± 19,2	71,8 ± 21,4	78,5 ± 18,4	72,2 ± 18,1	1,46 (0,15)	0,09 (0,93)	1,56 (0,12)

Продовження таблиці 6.6.

1	2	3	4	5	6	7	8
Дистрес здоров'я*	59,9 [48,8; 80,0]	59,9 [43,8; 81,3]	60,0 [50,0; 85,0]	59,9 [50,0; 60,0]	1,25 (0,21)	0,35 (0,72)	2,10 (0,036)
Якість життя	67,1 ± 18,4	68,9 ± 19,3	69,6 ± 17,9	61,1 ± 17,5	0,17 (0,87)	1,74 (0,08)	2,19 (0,03)
Емоційне самопочуття	66,9 ± 18,6	70,5 ± 19,3	68,9 ± 18,5	60,2 ± 17,0	0,34 (0,73)	2,31 (0,02)	2,26 (0,03)
Роль обмежень через емоційні проблеми*	51,7 [0,0; 100,0]	51,7 [33,3; 100,0]	66,7 [33,3; 100,0]	33,3 [0; 51,7]	0,37 (0,71)	2,37 (0,018)	2,99 (0,003)
Когнітивна функція	76,3 ± 21,8	75,8 ± 22,8	80,0 ± 21,9	70,7 ± 20,0	0,83 (0,41)	0,96 (0,34)	2,01 (0,05)
Зміна здоров'я*	50,0 [25,0; 50,0]	44,6 [25,0; 50,0]	50,00 [44,6; 50,0]	44,6 [25,0; 50,0]	1,73 (0,08)	0,013 (0,99)	2,11 (0,035)
Задоволеність статевою функцією*	75,0 [50,0; 100,0]	75,0 [50,0; 81,3]	75,0 [69,4; 100,0]	69,4 [50,0; 75,0]	1,16 (0,27)	0,97 (0,33)	2,16 (0,031)

Примітки. \* - Для показників, які представлені як Me [Q1;Q3], достовірність різниці порахована за допомогою критерію Манна-Уїтні;

Для показників, які представлені як M±SD – за допомогою непарного критерію Ст'юдента

# P1 – дані достовірності різниці показників вікових груп 19-26 р. та 27-35 р.

# P2 – дані достовірності різниці показників вікових груп 19-26 років та 36-49 років

# P3 – дані достовірності різниці показників вікових груп 27-35 років та 36-49 років

Оцінка фізичного здоров'я показала помірну дисфункцію при показниках «Сприйняття здоров'я» – 47,9 [35,0; 55,0] % та «Ролі обмежень через фізичні проблеми» – 42,4 [0,0;75,0] %. При цьому останній показник у старшому віці 36-49 років зі значенням 25,0 [0; 42,4] % ( $p=0,007$ ) засвідчив важку дисфункцію здоров'я, хоча показники решти компонентів відповідали легкій дисфункції здоров'я.

Серед компонентів психічного здоров'я лише показник «Роль обмежень через емоційні проблеми» свідчив про помірну дисфункцію (51,7 [0,0; 100,0] %, однак, у жінок пізнього репродуктивного віку відповідав важкій дисфункції психічного здоров'я ( $M=29,6$  %,  $Me = 33,3$  [0; 51,7] %).

Більшість показників підшкал опитувальника MSQOL54, окрім сприйняття здоров'я, сексуальна функція, соціальна функція свідчили про вірогідне погіршення ступеню здоров'я з віком ( $p<0,05$ ).

Оцінка взаємозв'язку між сексуальною дисфункцією (обрахованою як наявність/відсутність хоча б однієї відповіді 4 або 5 балів в опитувальнику MSISQ-19) та компонентами якості здоров'я опитувальника MSQOL54 показала вірогідний середньої сили зворотний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ) (табл. 6.7).

Відмічено, що зі збільшенням віку взаємозв'язок між сексуальною дисфункцією та якістю життя знижується: у жінок віком 39-49 років мається зворотній кореляційний зв'язок між сексуальною дисфункцією та двома фізичними компонентами якості життя: «Сексуальна функція» ( $r=-0,46$ ;  $p=0,01$ ) та «Соціальна функція» ( $r=-0,42$ ;  $p=0,02$ ). Враховуючи вищенаведені дані, ми вважали за доцільне дослідити наявність кореляційних зв'язків між показниками трьох опитувальників. Результати кореляційного аналізу між загальним індексом сексуальної функції (ІСФ) та його окремими чотирма аспектами з даними анкет MSQOL54 (якість життя, показник фізичного здоров'я, показник психічного здоров'я) та MSISQ19 довели наявність суттєвого взаємозв'язку між цими компонентами у жінок із РС.



Таблиця 6.7

**Показники кореляційного зв'язку (r) між показниками сексуальної дисфункції (опитувальник MSISQ-19) та компонентами якості здоров'я (опитувальник MSQOL54) у жінок із розсіяним склерозом**

Показники	Всього		19-26		27-35		36-49	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Фізичне здоров'я	-0,36	0,0002	-0,39	0,04	-0,36	0,01	-0,35	0,06
Фізична функція	-0,27	0,01	-0,30	0,11	-0,31	0,03	-0,18	0,35
Сприйняття здоров'я	-0,20	0,04	-0,22	0,26	-0,17	0,25	-0,24	0,20
Енергія / втома	-0,30	0,002	-0,43	0,02	-0,31	0,03	-0,09	0,64
Обмеження ролі через фізичні проблеми	-0,27	0,01	-0,44	0,01	-0,24	0,11	-0,14	0,47
Біль	-0,22	0,03	-0,05	0,82	-0,35	0,01	-0,16	0,41
Сексуальна функція	-0,54	0,00000	-0,53	0,002	-0,61	0,00	-0,46	0,01
Соціальна функція	-0,40	0,00003	-0,37	0,05	-0,42	0,003	-0,42	0,02
Психічне здоров'я	-0,32	0,001	-0,36	0,05	-0,33	0,02	-0,26	0,17
Загальна якість життя	-0,18	0,07	-0,25	0,19	-0,08	0,59	-0,26	0,16
Емоційне самопочуття	-0,13	0,21	-0,16	0,40	-0,18	0,22	0,03	0,88
Обмеження ролі через емоційні проблеми	-0,36	0,0003	-0,37	0,04	-0,36	0,01	-0,35	0,06
Когнітивна функція	-0,38	0,0001	-0,48	0,01	-0,49	0,0003	-0,09	0,65
Дистрес здоров'я	-0,21	0,04	-0,29	0,14	-0,15	0,32	-0,20	0,30
Зміна здоров'я	-0,05	0,65	-0,29	0,12	0,03	0,83	0,16	0,40
Задоволеність статевою функцією	-0,32	0,001	-0,38	0,04	-0,31	0,03	-0,30	0,11

Для всіх пацієнток основної когорти із розсіяним склерозом встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між індексом сексуальної функції (у тому числі його чотирма компонентами: задоволеність сексуальними відносинами і стосунками; сексуальна активність і збудження; дискомфорт і біль під час статевого акту; безпосередній вплив розсіяного склерозу на сексуальне життя) та показниками якості життя, фізичного, психічного здоров'я за MSQOL54 ( $p < 0,01$ ) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

**Показники кореляційного зв'язку між індексом сексуальної функції, фізичним та психічним здоров'ям, інтимними стосунками та сексуальністю (опитувальники MSQOL54, MSISQ19) у жінок основної когорти з РС**

Показники	Фізичне здоров'я		Психічне здоров'я		Якість життя		Інтимне життя та сексуальність	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ІСФ	0.669	0.000	0.484	0.000	0.522	0.000	-0.694	0.000
ЗСВ*	0.517	0.000	0.422	0.000	0.404	0.000	-0.554	0.000
САЗ*	0.667	0.000	0.464	0.000	0.547	0.000	-0.661	0.000
ДІБСА*	0.413	0.000	0.394	0.001	0.356	0.002	-0.409	0.000
БВСС*	0.460	0.000	0.322	0.003	0.332	0.002	-0.587	0.000

Примітка. \* ЗСВ – задоволеність сексуальними відносинами; САЗ – сексуальна активність і збудження; ДІБСА – дискомфорт і біль під час статевого акту; БВСС – безпосередній вплив РС на сексуальні стосунки.

Проведений аналіз також засвідчив наявність впливу кількості вагітностей і пологів на інтимне життя і сексуальність (опитувальник MSISQ19) ( $r=0,20$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,31$ ,  $p=0,007$  відповідно). Доведено середньої сили зворотній кореляційний зв'язок між ІСФ та показниками опитувальника MSISQ19 ( $p < 0,05$ ). Для жінок раннього репродуктивного віку з РС доведено

наявність кореляційного зв'язку між фізичним здоров'ям (прямий), інтимним життям і сексуальністю (зворотній) та всіма показниками ІСФ, а для психічного здоров'я встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку із індексом сексуальної функції в цілому, задоволеністю сексуальним життям і стосунками та сексуальною активністю і збудженням ( $p < 0,02$ ).

Водночас слід особливо підкреслити, що якість життя у жінок раннього репродуктивного віку (19 – 28 років) має доведений кореляційний зв'язок із індексом сексуальної функції в цілому, сексуальною активністю та дискомфортом і болем під час статевого акту ( $p < 0,04$ ) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

**Кореляційний зв'язок між індексом сексуальної функції, фізичним та психічним здоров'ям, інтимним життям і сексуальністю у жінок з РС 19-28 р.**

Показники	Фізичне здоров'я		Психічне здоров'я		Інтимне життя і сексуальність		Якість життя	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ІСФ	0.861	0.000	0.742	0.006	-0.876	0.000	0.663	0.019
ЗСВ	0.528	0.043	0.580	0.023	-0.643	0.007	0.377	0.166
САЗ	0.810	0.000	0.728	0.002	-0.776	0.000	0.665	0.007
ДІБСА	0.513	0.042	0.313	0.237	-0.601	0.011	0.514	0.041
БВСС	0.496	0.026	0.317	0.173	-0.645	0.001	0.351	0.129

У жінок віком 27-35 років практично між всіма дослідженими показниками показниками (індекс сексуальної функції, фізичне та психічне здоров'я, інтимні відносини та сексуальність) є вірогідний кореляційний зв'язок, однак не встановлено кореляційного зв'язку між якістю життя та безпосереднім впливом розсіяного склерозу на сексуальні стосунки –  $r=0,252$ ,  $p=0,108$ ) (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Кореляційний зв'язок між індексом сексуальної функції, фізичним та психічним здоров'ям та сексуальністю у жінок з РС 27-35 р.**

Показники	Фізичне здоров'я		Психічне здоров'я		Інтимне життя і сексуальність		Якість життя	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ІСФ	0.554	0.001	0.491	0.003	-0.668	0.000	0.415	0.013
ЗСВ	0.547	0.000	0.492	0.002	-0.565	0.000	0.462	0.004
САЗ	0.540	0.001	0.473	0.003	-0.601	0.000	0.367	0.025
ДБСА	0.408	0.011	0.392	0.015	-0.412	0.007	0.418	0.009
БВСС	0.438	0.004	0.362	0.018	-0.607	0.000	0.252	0.108

У жінок віком 39-49 років при аналізі сексуальної функції на тлі захворювання на розсіяний склероз встановлено наявність середньої сили кореляційних зв'язків між показниками фізичного здоров'я (прямий) та інтимним життям та сексуальністю (зворотній) із практично всіма складовими індексу сексуальної функції (крім дискомфорту і болю під час статевого акту,  $p > 0,05$ ).

Показник психічного здоров'я у цій віковій групі має доведений прямий зв'язок із сексуальною активністю і збудженням ( $R=0,468$ ,  $p=0,028$ ). Водночас отримано підтвердження, що саме у жінок пізнього репродуктивного періоду (36-49 років) існує вірогідний кореляційний зв'язок між якістю життя та сексуальною функцією ( $r=0,432$ ,  $p=0,035$ ) (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

**Кореляційний зв'язок між індексом сексуальної функції, фізичним та психічним здоров'ям та сексуальністю у жінок з РС 39-49 р.**

Показники	Фізичне здоров'я		Психічне здоров'я		Інтимне життя і сексуальність		Якість життя	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ІСФ	0.697	0.001	0.321	0.194	-0.556	0.006	0.314	0.204
ЗСЖ	0.529	0.017	0.084	0.725	-0.432	0.031	0.356	0.124
САЗ	0.697	0.000	0.468	0.028	-0.623	0.001	0.395	0.069
ДІБСА	0.409	0.074	0.415	0.069	-0.360	0.077	0.321	0.167
БВСЖ	0.650	0.001	0.374	0.071	-0.409	0.028	0.432	0.035

Оцінка впливу важкості перебігу розсіяного склерозу на якість життя та сексуальну функцію показала наявність кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками (табл. 6.12).

При легкому ступені захворювання на РС за шкалою EDSS незалежно від віку існує кореляційний зв'язок між усіма компонентами опитувальників MSQOL54 та MSISQ19 ( $p < 0,05$ ).

При середній важкості розсіяного склерозу найбільш показовим є середньої сили зворотній кореляційний зв'язок ( $r$  від  $-0,44$  до  $-0,60$ ,  $p < 0,04$ ) лише між показниками опитувальника MSISQ19 (інтимне життя і сексуальність) та всіма компонентами індексу сексуальної функції.

Отже, пацієнтки навіть з легкими неврологічними порушеннями мають прояви сексуальної дисфункція – зниження лібідо, вагінальної чутливості, труднощі у досягненні оргазму тощо. Водночас на розвиток сексуальної дисфункції впливають як психологічні чинники, так і менша частота статевих контактів.

Таблиця 6.12

**Показники кореляційного зв'язку між індексом сексуальної функції, фізичним та психічним здоров'ям й інтимними стосунками та сексуальністю (опитувальники MSQOL54, MSISQ19) у жінок із розсіяним склерозом залежно від ступеня важкості за шкалою EDSS**

Показники	Фізичне здоров'я		Психічне здоров'я		Інтимне життя і сексуальність		Якість життя	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Легкий ступінь EDSS</b>								
ІСФ	0.773	0.000	0.614	0.000	-0.757	0.000	0.519	0.001
ЗСВ	0.583	0.000	0.486	0.001	-0.588	0.000	0.429	0.004
САЗ	0.802	0.000	0.683	0.000	-0.765	0.000	0.538	0.000
ДБСА	0.526	0.000	0.383	0.009	-0.410	0.005	0.459	0.002
БВСС	0.502	0.000	0.375	0.008	-0.627	0.000	0.311	0.030
<b>Середній ступінь EDSS</b>								
ІСФ	0.405	0.120	0.325	0.219	-0.596	0.006	0.390	0.135
ЗСВ	0.289	0.261	0.207	0.424	-0.538	0.012	0.299	0.244
САЗ	0.290	0.229	0.305	0.204	-0.523	0.009	0.386	0.102
ДБСА	0.451	0.061	0.420	0.083	-0.437	0.037	0.315	0.203
БВСС	0.216	0.335	0.223	0.318	-0.464	0.015	0.153	0.497
<b>Важкий ступінь EDSS</b>								
ІСФ	1.000	0.000	0.105	0.600	-0.205	0.624	0.949	0.051
ЗСВ	0.949	0.051	0.105	0.895	-0.205	0.741	1.000	0.000
САЗ	0.949	0.051	0.316	0.684	-0.154	0.805	0.889	0.111
ДБСА	0.775	0.225	0.775	0.225	-0.707	0.182	0.544	0.456
БВСС	0.462	0.434	0.410	0.493	-0.377	0.462	0.553	0.334

Важкість перебігу розсіяного склерозу справляє безпосередній вплив як на якість життя, так і на розвиток сексуальної дисфункції: встановлено пряму

сильну взаємозалежність між показниками фізичного здоров'я та індексом сексуальної функції в цілому й двома його компонентами: задоволеність сексуальним життям і стосунками; сексуальна активність і збудження ( $r=0,95-0,99$ ,  $p<0,05$ ), а також між якістю життя та ІСФ в цілому ( $r=0,95-0,99$ ,  $p<0,05$ ).

### ***Висновки до розділу 6:***

Встановлено, що легкі прояви СД мали 50 (43,1 %) пацієток, помірні – 28 (24,1 %), виражені прояви СД – 38 (32,8 %) жінок основної когорти із РС, що корелювало із віком, тривалістю і важкістю захворювання на розсіяний склероз.

Встановлено, що показники якості життя у 67 (57,8 %) жінок із РС основної когорти відповідали легкій дисфункції здоров'я, проте у 49 (42,2 %) жінок пізнього репродуктивного віку мало місце більш виражене зниження якості життя як по фізичній, так і по психічній компоненті, так і в цілому.

Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між індексом сексуальної функції (у тому числі його чотирма компонентами: задоволеність сексуальними відносинами; сексуальна активність і збудження; дискомфорт і біль під час статевого акту; безпосередній вплив розсіяного склерозу на сексуальні стосунки) та показниками якості життя, фізичного та психічного здоров'я ( $p<0,01$ ).

Для жінок раннього репродуктивного віку з РС доведено наявність кореляційного зв'язку між фізичним здоров'ям (прямий), інтимними стосунками і сексуальністю (зворотній) та всіма показниками ІСФ, а для психічного здоров'я встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку із індексом сексуальної функції в цілому, задоволеністю сексуальними стосунками та сексуальною активністю і збудженням ( $p<0,02$ ).

Вираженість статевої дисфункції зростає у жінок середнього і пізнього репродуктивного віку ( $p<0,05$ ) з більшою тривалістю захворювання на розсіяний склероз.

У пацієнток пізнього репродуктивного періоду всі показники сексуальної функції є найнижчими порівняно з раннім репродуктивним віком ( $p < 0,05$ ) – доведено вірогідний кореляційний зв'язок між якістю життя та індексом сексуальної функції ( $r = 0,432$ ,  $p = 0,035$ ).

При легкому ступені захворювання на РС за шкалою EDSS незалежно від віку існує кореляційний зв'язок між усіма компонентами опитувальників MSQOL54 та MSISQ19 ( $p < 0,05$ ), при середній важкості розсіяного склерозу найбільш показовим є середньої сили зворотній кореляційний зв'язок ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,04$ ) між показниками якості життя та індексом сексуальної функції.

Важкість перебігу розсіяного склерозу справляє безпосередній вплив як на якість життя, так і на розвиток сексуальної дисфункції: встановлено пряму сильну взаємозалежність між показниками фізичного здоров'я та індексом сексуальної функції в цілому й двома його компонентами: задоволеність сексуальними стосунками; сексуальна активність і збудження ( $r = 0,95-0,99$ ,  $p < 0,05$ ), а також між якістю життя та ІСФ в цілому ( $r = 0,95-0,99$ ,  $p < 0,05$ ).

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації [18, 248, 249, 250, 251].*



## РОЗДІЛ 7

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЖІНОК, ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Отримані при виконанні перших двох етапів дослідження дані щодо стану і ризиків репродуктивних порушень у жінок із розсіяним склерозом стали підґрунтям для обґрунтування комплексу діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для збереження репродуктивного здоров'я даної категорії жінок. Враховуючи, що ризик розвитку порушень репродуктивного здоров'я зростає з тривалістю захворювання, а тягар порушень наростає впродовж пізнього репродуктивного періоду, нами запропоновано комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, які слід розпочати одразу після встановлення діагнозу розсіяного склерозу.

Пацієнткам I (основної) групи був запропонований диференційний діагностично-профілактичний і лікувальний комплекс для відновлення та/або попередження репродуктивних розладів (представлений у розділі 2).

Всім пацієнткам основної групи призначався холекальциферол у таблетованій формі у дозі 4000 МО щоденно до досягнення рівня 25 (ОН)D у сироватці крові 40 нг/мл.

Пацієнтки, у яких діагностовано аномальні маткові кровотечі, після верифікації стану ендометрію отримували впродовж 6 місяців комбінований оральний контрацептив, який містить динамічні дози естрадіолу валерату (3-2-1 мг) та дієногесту (2-3 мг) і має відповідні показання – лікування аномальних маткових кровотеч і пероральна контрацепція. 5-ти пацієнткам було рекомендовано використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом.

Пацієнтки з верифікованим діагнозом кандидозного вульвовагініту, бактеріального вагінозу, аеробного вагініту отримували топічну терапію вагінальними супозиторіями відповідно типу дисбіотичного або інфекційного процесу.

Пацієнтки з вульвовагінальним кандидозом отримували вагінальні капсули, що містять 1000 мг фентиконазолу двічі з інтервалом 3 дні.

При виявленні аеробного вагініту та анаеробного вагінозу в поєднанні з фоновими захворюваннями шийки матки проводилось лікування вагінальними супозиторіями, які містять октенідину дигідрохлорид 2 мг і бекспантенолу 100 мг впродовж 7 діб. Пацієнтки, які виявляли скарги на сухість і печію у піхві, використовували вагінальний гель, який містить декаметоксину 1 мг, гіалуронат натрію 25,0 мг і лактатний буфер з рН 3,8-4,0, який справляє антимікробну, зволожуючу і регенеруючу дію.

Всім пацієнткам основної групи проводили 4-х тижневий курс пробіотичної пероральної терапії пробіотиком, 1 капсула якого містить живих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 - 10 мг і *Lactobacillus reuteri* RC-14 - 41 мг, здатних до розмноження.

Пацієнтки з іншими порушеннями менструального циклу отримували комплекс селективних фітомолекул, який містить у 10 мл препарату настоянку суміші лікарської рослинної сировини (1:10): коріння комірника шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris* Moench) - 0,28 г, коріння петрушки кучерявої свіжої (*Petroselinum radix*) - 0,225 г, коренів селери свіжої (*Apium radix*) - 0,17 г, трави підмаренника справжнього (*Galium herba*) - 0,135 г, трави льонка звичайного (*Linariae herba*) - 0,11 г, квіток нагідок (*Flores Calendulae*) - 0,08 г, та показаний для застосування при порушеннях менструального циклу; передменструальному синдромі; дисменореї, функціональних кістах яєчників, у складі комплексної терапії при гіперплазії ендометрію, лейоміомі матки, ендометріозі. Комплекс селективних фітомолекул виявляє доведений гормонорегулюючий, антипроліферативний, протизапальний, седативний і

загальнозміцнюючий ефект, що патогенетично показано пацієнтками з розсіяним склерозом.

Пацієнтки групи порівняння (II) велись згідно з існуючими рекомендаціями з переважною неврологічною реабілітацією.

Як критерії ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу були обрані збільшення рівня використання ефективних методів контрацепції, відновлення нормального менструального циклу.

Оцінка ефективності консультацій з планування сім'ї через 6 місяців показала, що проведення адекватного консультування зумовлює зміни до застосування методів контрацепції у бік прихильності до використання ефективних і безпечних методів (табл.7.1).

Таблиця 7.1

**Методи застереження від небажаної вагітності, що використовувались пацієнтками основної групи після консультацій з питань планування сім'ї**

Методи застереження від небажаної вагітності	Основна група (n=52)		Група порівняння (n=50)	
	При включенні у дослідження	Після консультування	При включенні у дослідження	Через 6 місяців
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4	5
Бар'єрний метод	15 (28,9)	24 (46,2) P <sub>1</sub> =0,0334 P <sub>3</sub> >0,05	16 (32,0)	17 (34,0) P <sub>3</sub> >0,05
ДМПА	4 (7,7)	-	4 (8,0)	4 (8,0) P <sub>3</sub> >0,05
ВМК	6 (11,5)	10 (19,2) P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	5 (10,0)	5 (10,0) P <sub>3</sub> >0,05
ВМС Мірена	2 (3,8)	9 (17,3) P <sub>1</sub> =0,0229 P <sub>3</sub> =0,0069	-	1 (2,0)

## Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
Гормональна контрацепція	3 (5,8)	9 (17,3) $P_1=0,0324$ $P_3>0,05$	3 (6,0)	5 (10,0) $P_3>0,05$
Перерваний статевий акт	18 (34,6)	-	17 (34,0)	9 (18,0) $P_3=0,0332$
Методи оцінки фертильності	4 (7,7)	-	5 (10,0)	9 (18,0) $P_3>0,05$

Примітка:  $P_1$  – достовірність відмінностей між показниками пацієнток до і після впровадження лікувально-профілактичних заходів

$P_2$  – достовірність відмінностей між показниками пацієнток основної групи і групи порівняння після лікування

$P_3$  – достовірність відмінностей між показниками групи порівняння до і після лікування

Припинили використання методів контрацепції, які у жінок із розсіяним склерозом є ненадійними або мають застереження 26 (50,0 %) пацієнток основної групи, які мали статеві стосунки – відмовились від перерваного статевого акту 18 (34,6 %) жінок, тоді як у групі порівняння продовжили ним користуватись 9 (18,0 %) жінок; припинили використання ДМПА 4 (7,7 %) пацієнток основної групи у зв'язку із розвитком остеопорозу, однак, 4 (7,0 %) пацієнтки групи порівняння продовжили використовувати цей метод; відмовились від методу оцінки фертильності 4 (7,7 %) пацієнтки основної групи, однак у групі порівняння їх частка зросла з 5(10,0 %) до 9 (18,0 %) випадків. Позитивним є те, що в основній групі зросла частка використання зворотних довготривалих методів контрацепції: ВМК – з 11,5 % до 19,2 % ( $p>0,05$ ), пероральної гормональної контрацепції – з 5,8 % до 17,3 % ( $p=0,0324$ ) та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом з 3,8 % до 17,3 % ( $p=0,0229$ ) (табл.7.1).

Таким чином, за першим критерієм ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу – збільшення рівня використання

ефективних методів контрацепції позитивний ефект склав 100,0 % при 32,0 % у групі порівняння ( $p < 0,00001$ ).

Відновлення стану нормоценозу піхви було досягнуто у 56 (94,9 %) пацієток основної групи, тоді як у групі порівняння – тільки у 33 (57,9 %) жінок ( $p < 0,00001$ ), повністю досягнуто вилікування аеробного вагініту, у 1 (1,7 %) пацієтки основної групи спостерігався рецидив бактеріального вагінозу, ще у 2 (3,4 %) – рецидив вульвовагінального кандидозу, тоді як у групі порівняння вірогідних змін у відновленні нормоценозу піхви не відмічено (табл.7.2).

Таблиця 7.2

**Стан мікробіоти піхви у жінок основної когорти із розсіяним склерозом (при включенні до дослідження)**

Стан мікробіоти піхви	Клінічні групи основної когорти			
	Основна група (n=59)		Група порівняння (n=57)	
	При включенні у дослідження	Після лікування	При включенні у дослідження	Через 6 місяців
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Нормоценоз	22 (37,3)	56 (94,9) $P_1 < 0,00001$ $P_2 < 0,00001$	27 (47,4)	33 (57,9) $P_3 > 0,05$
Аеробний (змішаний) вагініт	6 (10,2)	–	5 (8,8)	5 (8,8) $P_3 > 0,05$
Анаеробний вагіноз (БВ)	16 (27,1)	1 (1,7) $P_1 < 0,00001$ $P_2 = 0,0032$	13 (22,8)	10 (17,5) $P_3 > 0,05$
Вульвовагінальний кандидоз	15 (25,4)	2 (3,4) $P_1 = 0,0004$ $P_2 = 0,0222$	12 (21,0)	9 (15,8) $P_3 > 0,05$

Примітка:  $P_1$  – достовірність відмінностей між показниками основної групи до і після лікування

$P_2$  – достовірність відмінностей між показниками основної групи і групи порівняння після лікування

$P_3$  – достовірність відмінностей між показниками групи порівняння до і після лікування

Таким чином, за другим критерієм ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу – відновлення стану нормоценозу піхви ефективність склала 94,9 %, тоді як у групі порівняння – тільки 57,9 % ( $p < 0,00001$ ). Усунення дисбіотичних і запальних процесів піхви зумовило вірогідне зменшення скарг, які висловлювали пацієнтки при включенні у дослідження (табл.7.3).

Таблиця 7.3

**Скарги пацієнок з розсіяним склерозом основної когорти після застосування лікувально-профілактичного комплексу**

Скарги	Основна група (n=59)		P
	При включенні у дослідження	Після лікувально-профілактичного комплексу	
	абс. (%)	абс. (%)	
Порушення МЦ	31 (52,5)	5 (8,5)	$p=0,00001$
Млявість (періодично)	45 (76,3)	37 (62,7)	$p>0,05$
Коливання настрою	50 (84,8)	33 (55,9)	$p=0,0003$
Погіршення пам'яті	31 (52,5)	26 (44,1)	$p>0,05$
Депресія	27 (45,8)	22 (37,3)	$p>0,05$
Надмірні вагінальні виділення	24 (40,7)	–	–
Сухість, печія в ділянці піхви і зовнішніх статевих органів	5 (8,5)	–	–
Печія, свербіж в ділянці зовнішніх статевих органів	16 (27,1)	–	–
Періодичне порушення сечовипускання	11 (18,6)	9 (15,3)	$p>0,05$
Диспареунія	10 (16,9)	2 (3,4)	$p=0,0135$

Примітка: P – достовірність відмінностей між показниками основної групи до і після лікування

Відновлення стану мікробіоти піхви і досягнення нормоценозу зумовило відсутність скарг на надмірні вагінальні виділення, сухість і печію в піхві, свербіж в ділянці зовнішніх статевих органів у 100,0 % випадків та зменшення проявів диспареунії у 4,97 разів (з 16,9 % до 1,7 %). Водночас пацієнтки відмітили зменшення скарг психо-емоційного і неспецифічного характеру в середньому на  $12,5 \pm 4,9$  %. Регулярний МЦ встановився у 54 (91,5 %) жінок основної групи без достовірних змін у пацієток групи порівняння – 36 (63,2 %) (табл.7.4).

Таблиця 7.4

**Менструальна функція жінок основної групи після застосування лікувально-профілактичного комплексу**

Показники	Клінічні групи основної когорти			
	Основна (n=59)		Порівняння (n=57)	
	При включенні у дослідження	Після лікування	При включенні у дослідження	Після лікування
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4	5
МЦ (21-35 днів)	30 (50,9)	54 (91,5) $P_1 < 0,0001$ $P_2 = 0,0001$	30 (52,6)	36 (63,2) $P_3 > 0,05$
Короткий МЦ (менше 21 дня)	9 (15,3)	–	9 (15,8)	9 (15,8) $P_3 > 0,05$
Опсоменорея	18 (30,5)	5 (8,5) $P_1 = 0,0019$ $P_2 = 0,0275$	18 (31,6)	12 (21,1) $P_3 > 0,05$
Вторинна аменорея	2 (3,4)	–	–	–
Тривалість менструації 3-7 днів	31 (52,5)	53 (89,8) $P_1 < 0,00001$ $P_2 = 0,0004$	29 (50,9)	36 (63,2) $P_3 > 0,05$
Олігоменорея	12 (20,3)	6 (10,2) $P_1 > 0,05$ $P_2 = 0,0334$	13 (22,8)	13 (22,8) $P_3 > 0,05$

## Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4	5
Поліменорея	13 (22,0)	–	11 (19,3)	6 (10,5) $P_3 > 0,05$
Міжменструальні кров'янисті виділення	4 (6,8)	–	4 (7,0)	2 (3,5) $P_3 > 0,05$
Дисменорея	15 (25,4)	4 (6,8) $P_1 = 0,0048$ $P_2 = 0,0387$	14 (24,6)	10 (17,5) $P_3 > 0,05$

Примітка:  $P_1$  – достовірність відмінностей між показниками основної групи до і після лікування;

$P_2$  – достовірність відмінностей між показниками основної групи і групи порівняння після лікування;

$P_3$  – достовірність відмінностей між показниками групи порівняння до і після лікування

Зміна інтенсивності і тривалості менструальних кровотеч була досягнута у 53 (89,8 %) жінок основної групи, тоді як вірогідного ефекту у групі порівняння досягнуто не було ( $p=0,0004$ ).

Таким чином, за третім критерієм ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу – відновлення нормального менструального циклу позитивний ефект було досягнуто у 89,8 %.

Позитивні ефекти лікувально-профілактичного комплексу дозволили зменшити помірні прояви сексуальної дисфункції з 28 (24,1 %) випадків до 15 (12,9 %) та покращити якість життя (легка дисфункція здоров'я) з 57,8 % до 68,97 % ( $p=0,0384$ ) в цілому.

### **Висновки до 7 розділу:**

Доведено, що ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу за визначеними критеріями складає за збільшенням рівня використання ефективних методів контрацепції 100,0 %, за відновленням



стану нормоценозу піхви – 94,9 %, за відновленням нормального менструального циклу – 89,8 %.

Лікувально-профілактичний комплекс дозволив зменшити помірні прояви сексуальної дисфункції у 1,9 разів та покращити якість життя в цілому у 1,2 рази.

*За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковано наступні наукові публікації [19, 23, 249, 251].*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Репродуктивне здоров'я відображає стан репродуктивної системи жінки протягом усього її життя. 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 наявної 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 пацієнток із РС для удосконалення методології надання лікувальної допомоги цій групі пацієнток, 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 пацієнток, первинна рандомізація яких на групи проводилась сліпим методом залежно від обраної тактики ведення. Ведення пацієнток проводилось сумісно з лікарем-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 пацієнток з розсіяним склерозом, які велись згідно з існуючими рекомендаціями. Залежно від віку пацієнтки в групах були розподілені на підгрупи: у підгрупи I-A (39 жінок) і II-A (37 жінок) віднесли пацієнток раннього репродуктивного віку (19-35 років); у підгрупи 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.

Дані ретроспективного аналізу засвідчили значну частоту порушень менструального циклу та безпліддя у пацієток із розсіяним склерозом, яка перевищує популяційний рівень. Аналіз методів контрацепції, що їх використовували пацієнтки, свідчив про недостатню консультативну роботу з жінками з РС щодо необхідності надійного запобігання вагітності при проведенні хворобо-модифікуючої терапії. Несприятливими наслідками непланованої вагітності на тлі хворобо-модифікуючої терапії при РС 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 пацієток 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 пацієток 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 % пацієток. У основній когорті переважали пацієнтки з ремітуючим перебігом РС, при цьому у групах і підгрупах пацієнтки розподілялись рівномірно. У переважаючої більшості пацієток (79,7 % в основній групі та 80,7 % у групі порівняння) тривалість захворювання складала до 10 років, для всіх пацієток характерним був помірний темп прогресування захворювання.

Пацієнтки основної когорти отримували хворобо-модифікуючу терапію розсіяного склерозу препаратами першої і другої лінії: інтерферон бета-1 $\alpha$ , глатирамеру ацетат, алемтузумаб, фінголімод, наталізумаб, мітоксантрон.

Аналіз соматичної захворюваності пацієнток 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 % пацієнток основної групи, 49,1 % – групи порівняння, тоді як за аналогічний віковий період в контрольній групі – 72,5 % жінок ( $p < 0,05$ ).

Більша частка жінок основної групи і групи порівняння, які не реалізували свою репродуктивну функцію до початку захворювання на розсіяний склероз і менша частка повторних вагітностей, пояснюється молодим віком початку захворювання, занепокоєнням жінок, що захворювання або терапія може мати негативні наслідки для вагітності, що узгоджується з даними інших досліджень [15, 39, 50, 101].

Згідно з даними літератури, жінки, які народжували дітей, мають більш сприятливий перебіг РС, у них перехід у вторинно-прогресуючу фазу відбувається повільніше порівняно з тими, які не народжували. Водночас, є дослідження, у яких встановлено, що якщо у жінки перша дитина народилася після розвитку РС, ризик переходу з первинно-рецидивуючої фази у вторинно-прогресуючу фазу є нижчим порівняно з жінками, у яких діти народилися до початку захворювання, що узгоджується з отриманими нами даними, оскільки вторинно-прогресуючий тип перебігу мав місце у 34,5 % пацієнток основної когорти, з яких 77,5 % не мали в анамнезі пологів [59, 63, 73, ].

Після дебюту захворювання на РС спостерігається збільшення частоти порушень менструальної функції і розвитку дисгормональної патології репродуктивних органів. Відносний ризик опсоменореї, вторинної аменореї на тлі розсіяного склерозу і хворобо-модифікуючої терапії складає  $VR=4,880$  (95% ДІ 2,623-9,077; NNT 1,572). Збільшення тривалості захворювання на РС (більше 6 років) корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт кореляції ( $r$ ) дорівнює 0,865, що свідчить про прямий сильний

зв'язок ( $p=0,000000$ ). Ризик змін інтенсивності менструальних виділень (як у бік зменшення крововтрати, так і збільшення) у пацієнок з тривалістю захворювання на РС більше 6 років у пацієнок обох вікових груп становить  $BP=1,758$  (95 % ДІ 1,219-2,535; NNT 3,520), коефіцієнт кореляції ( $r$ ) дорівнює 0,982, що свідчить про прямий зв'язок із високою силою зв'язку за шкалою Чеддока ( $p=0,000000$ ), коефіцієнт Пірсона складає 0,879 (критерій  $\chi$ -квадрат 73,033) ( $p<0,001$ ) (сила зв'язку дуже сильна).

У пацієнок із РС зростає частота гіперплазії ендометрію ( $p=0,001$ ), персистенції фолікулів ( $p<0,0001$ ), що супроводжується зростанням частоти аномальних маткових кровотеч ( $p=0,004$ ). Частота безпліддя на тлі РС не перевищує популяційний, однак є достовірно вищим, ніж до захворювання ( $p=0,0054$ ). Статистично значимим без урахування віку і тривалості захворювання на РС є ризик розвитку АМК –  $BP=2,455$  (95% ДІ 1,279 - 4,712; NNT 7,25), персистенції фолікула –  $BP=3,60$  (95% ДІ 1,383 - 9,372; NNT 8,923), гіперплазії ендометрію  $BP=4,75$  (95% ДІ 1,667 - 13,534; NNT 7,733). РС підвищує ризик розвитку АМК –  $\chi^2=4,196$  ( $p=0,041$ ), внесення поправок на вік пацієнок показує, що для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання –  $\chi^2=8,239$  ( $p=0,005$ ) при відсутності такого у жінок пізнього репродуктивного віку –  $\chi^2=2,416$  ( $p=0,121$ ).

Водночас відмічено, що для жінок, хворих на РС, характерний низький рівень використання надійних засобів контрацепції (43,1 %), у той же час всі дослідники наголошують на необхідності проведення належного консультування пацієнок із РС з питань планування сім'ї.

У жінок із розсіяним склерозом, спостерігається значний розкид показників рівнів гонадотропних і статевих стероїдних гормонів, що проявляється порушеннями МЦ і наявною у пацієнок дисгормональною патологією. Нами встановлено, що після захворювання на РС з 87,9 % до 51,7 % зменшилась частка жінок, які мали регулярний МЦ ( $p<0,00001$ ), зросла

частка жінок із регулярним, але коротким МЦ (з 1,7 % до 15,5 %) ( $p=0,0001$ ), з опсоменореєю (з 10,3 % до 31,0 %) ( $p=0,0001$ ).

Частина пацієнок відмітила зростання частоти дисменореї, однак в основній когорті зростання частоти дисменореї було статистично не вірогідним (з 17,2 % до 25,0 %) ( $p>0,05$ ). У 1,7 % пацієнок на тлі РС розвинулась вторинна аменорея, а 6,9 % жінок відмітили появу між менструальних кров'янистих виділень. Аналіз зв'язку розвитку порушень менструального циклу з тривалістю захворювання на РС у пацієнок раннього та пізнього репродуктивного віку показав, що у пацієнок раннього репродуктивного віку з тривалістю захворювання менше 6 років частіше мав місце регулярний МЦ (83,6 %), тоді як у пацієнок раннього репродуктивного віку зі значною тривалістю захворювання частота його не перевищувала 20,0 %, що було характерним і для пацієнок пізнього репродуктивного віку. Частіше всього при тривалості захворювання більше 6 років як у пацієнок раннього, так і пізнього репродуктивного віку спостерігались опсоменорея, що може бути свідченням зниження стероїдсинтезуючої функції яєчників внаслідок зменшення оваріального резерву як у зв'язку з віком, так і під впливом деяких препаратів хворобомодифікуючої терапії, на чому наголошують інші автори [117, 142, 231].

Збільшення тривалості захворювання на РС (більше 6 років) корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт Пірсона 0,982 (критерій  $\chi$ -квадрат 54,971) ( $p<0,001$ ), за даними кореляційно-регресійного аналізу коефіцієнт кореляції  $r$  дорівнює 0,865, що свідчить про прямий сильний зв'язок ( $p=0,000000$ ), а відносний ризик опсоменореї, вторинної аменореї на тлі розсіяного склерозу і хворобо-модифікуючої терапії складає  $VR=4,880$  (95% ДІ 2,623-9,077; NNT 1,572). Ризик змін інтенсивності менструальних виділень (як в сторону зменшення крововтрати, так і збільшення) у пацієнок з тривалістю захворювання на РС більше 6 років у пацієнок обох вікових груп становить  $VR=1,758$  (95 % ДІ 1,219-2,535; NNT 3,520), а за даними кореляційно-регресійного аналізу коефіцієнт кореляції  $r$

дорівнює 0,982, що свідчить про прямий зв'язок із високою силою зв'язку за шкалою Чеддока ( $p=0,000000$ ), коефіцієнт Пірсона складає 0,879 (критерій  $\chi^2$  73,033) ( $p<0,001$ ) (сила зв'язку дуже сильна).

Таким чином, аналіз порушень менструального циклу у різних вікових групах жінок із РС показав їх переважання у пацієток пізнього репродуктивного віку із тривалістю захворювання більше 6 років.

На тлі РС зросла частота гіперплазії ендометрію ( $p=0,001$ ), персистенції фолікулів ( $p<0,0001$ ), що супроводжувалося зростанням частоти аномальних маткових кровотеч ( $p=0,004$ ). Зростання частоти АМК у пацієток із РС можна розглядати в першу чергу як наслідок порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції функції яєчників, що супроводжується розвитком персистенції фолікулів, утворенням функціональних кіст яєчників та гіперплазії ендометрію, однак, не можна недооцінювати впливу хворобомодифікуючої терапії і віку пацієток.

Заслугоувало на увагу зростання частоти безпліддя на тлі розсіяного склерозу, рівень якого хоча і не перевищував популяційний, однак був достовірно вищим, ніж до захворювання на розсіяний склероз ( $p=0,0054$ ), що може бути пов'язано як з гормональними порушеннями, так і зі значною частотою штучного переривання вагітності в анамнезі.

Статистично значимим без урахування віку і тривалості захворювання на РС є ризик розвитку АМК – ВР=2,455 (95% ДІ 1,279 - 4,712; NNT 7,25), персистенції фолікула – ВР=3,60 (95% ДІ 1,383 - 9,372; NNT 8,923), гіперплазії ендометрію ВР=4,75 (95% ДІ 1,667 - 13,534; NNT 7,733).

Захворювання на РС підвищує ризик розвитку АМК –  $\chi^2=4,196$  ( $p=0,041$ ), однак внесення поправок на вік пацієток показує, що для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання –  $\chi^2=8,239$  ( $p=0,005$ ) при відсутності такого у жінок пізнього репродуктивного віку –  $\chi^2=2,416$  ( $p=0,121$ ), що визначає необхідність запровадження профілактичних заходів для попередження розвитку патології саме у жінок раннього репродуктивного періоду. Отримані дані



узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що патологія центральної нервової системи може призводити до дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, свідченням чого є зростання частоти дисгормональної патології репродуктивної системи на тлі розсіяного склерозу.

Увага приділялась аналізу частоти патології нижнього відділу генітального тракту, оскільки наявність дисбіотичних та запальних процесів піхви можуть впливати як на регулярність, так і якість статевих стосунків.

Комплексне дослідження стану мікробіоти піхви і стану шийки матки показало, що зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз проявлялась тенденція до зростання частоти дисбіотичних процесів геніталій (57,8 %), що може бути спричинене цілим рядом факторів – гормональними і нутрієнтними порушеннями, впливом хворобо-модифікуючої терапії на стан імунної системи, можливостями пацієнок дотримуватись гігієни статевих органів тощо. Серед фонових захворювань шийки матки переважали рецидивуюча ектопія циліндричного епітелію цервікального каналу ( 20,7 %), екзоцервіцит (10,3 %) та ендцервіцит (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 % пацієнок продовжували використовувати попередньо застосовувані засоби запобігання вагітності. Хоча перерваний статевий акт не є методом контрацепції, 41,4 % пацієнок 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.

Для жінок, хворих на РС, притаманний дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що проявляється як в ранньому, та і пізньому репродуктивному періоді гіпергонадотропним (18,97 %) станом ( $p=0,0201$  порівняно із контролем;  $p=0,0124$  порівняно з нормальними показниками ФСГ у жінок основної когорти), що свідчить про зниження відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію або гіпогонадотропним (10,3 %) станом, і є відображенням пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок із тривалим перебігом РС (> 10 років) ( $p=0,0442$  порівняно із контролем;  $p=0,0474$  порівняно з нормальними показниками ФСГ у жінок основної когорти).

Встановлено, що у 22,4 % жінок із РС спостерігається ідіопатична гіперпролактинемія ( $p=0,0069$ ), а клінічна картина порушень менструальної функції (аномальні маткові кровотечі, персистенція фолікула, гіперплазія ендометрію) корелює з відносною гіперестрогенією ( $p=0,025$  порівняно із контролем) та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна аменорея) (рівень естрадіолу у  $2,62 \pm 0,46$  разів нижче медіани для основної групи. Знижені рівні прогестерону у 55,2 % пацієток із РС свідчать про недостатність лютеїнової фази, а у 44,8 % – про відсутність овуляції ( $p=0,0395$  порівняно із контролем).

Встановлено, що у 12,9 % жінок із розсіяним склерозом є порушення функції щитоподібної залози ( $p=0,0459$  порівняно із контрольною групою): 4,3 % – субклінічний гіпертиреоз, 8,6 % – субклінічний гіпотиреоз, при цьому в ранньому репродуктивному віці у 6,6 % пацієток мав місце субклінічний гіпертиреоз, у 3,9 % – субклінічний гіпотиреоз, а у жінок пізнього репродуктивного віку в 17,5 % виявляється субклінічний гіпотиреоз. Низько

нормальний еутиреоїдний діапазон виявляється у пацієток із РС у 1,5 рази рідше, ніж у жінок контрольної групи (54,3 % при 80,0 %,  $p=0,0012$ ). Відносний ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієток і тривалості захворювання на розсіяний склероз –  $VR=3,167$  (95 % ДІ 1,730 – 5,797; NNT 2,923). Встановлено, що у 98,3 % жінок із РС є нестача (9,5 %) або різного ступеня дефіцит вітаміну D (88,8 %) при 47,5 % у контрольній групі ( $p<0,00001$ ).

Комплексний аналіз сексуальної дисфункції у жінок основної когорти із розсіяним склерозом показав, що легкі прояви СД мали 50 (43,1 %) пацієток, помірні – 28 (24,1 %), виражені прояви СД – 38 (32,8 %) жінок із РС, хоча при першому огляді скарги на порушення сексуальної функції висловлювали лише 85 (73,3 %) пацієнтки. Встановлено, що легкі прояви СД мали 50 (43,1 %) пацієток, помірні – 28 (24,1 %), виражені прояви СД – 38 (32,8 %) жінок основної когорти із РС, що корелювало із віком, тривалістю і важкістю захворювання на розсіяний склероз. Встановлено, що показники якості життя у 67 (57,8 %) жінок із РС основної когорти відповідали легкій дисфункції здоров'я, проте у 49 (42,2 %) жінок пізнього репродуктивного віку мало місце більш виражене зниження якості життя як по фізичній, так і по психічній компоненті, так і в цілому.

Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між індексом сексуальної функції (у тому числі його чотирма компонентами: задоволеність сексуальними стосунками; сексуальна активність і збудження; дискомфорт і біль під час статевого акту; безпосередній вплив розсіяного склерозу на сексуальні відносини) та показниками якості життя, фізичного та психічного здоров'я ( $p<0,01$ ).

Для жінок раннього репродуктивного віку з РС доведено наявність кореляційного зв'язку між фізичним здоров'ям (прямий), інтимним життям і сексуальністю (зворотній) та всіма показниками ІСФ, а для психічного здоров'я встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку із індексом

сексуальної функції в цілому, задоволеністю сексуальним життям і стосунками та сексуальною активністю і збудженням ( $p < 0,02$ ).

Вираженість статевої дисфункції зростає у жінок середнього і пізнього репродуктивного віку ( $p < 0,05$ ) з більшою тривалістю захворювання на розсіяний склероз. У пацієток пізнього репродуктивного періоду всі показники сексуальної функції є найнижчими порівняно з раннім репродуктивним віком ( $p < 0,05$ ) – доведено вірогідний кореляційний зв'язок між якістю життя та індексу сексуальної функції ( $r = 0,432$ ,  $p = 0,035$ ).

При легкому ступені захворювання на РС за шкалою EDSS незалежно від віку існує кореляційний зв'язок між усіма компонентами опитувальників MSQOL54 та MSISQ19 ( $p < 0,05$ ), при середній важкості розсіяного склерозу найбільш показовим є середньої сили зворотній кореляційний зв'язок ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,04$ ) між показниками якості життя та індексом сексуальної функції.

Важкість перебігу розсіяного склерозу справляє безпосередній вплив як на якість життя, так і на розвиток сексуальної дисфункції: встановлено пряму сильну взаємозалежність між показниками фізичного здоров'я та індексом сексуальної функції в цілому й двома його компонентами: задоволеність сексуальними відносинами; сексуальна активність і збудження ( $r = 0,95-0,99$ ,  $p < 0,05$ ), а також між якістю життя та ІСФ в цілому ( $r = 0,95-0,99$ ,  $p < 0,05$ ).

Враховуючи, що ризик розвитку порушень репродуктивного здоров'я зростає з тривалістю захворювання, а тягар порушень наростає до пізнього репродуктивного періоду, нами запропоновано комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, які слід розпочати одразу після встановлення діагнозу розсіяного склерозу.

Пацієнткам I (основної) групи був запропонований диференційний діагностично-профілактичний і лікувальний комплекс для відновлення та/або попередження репродуктивних розладів, який включав діагностичний блок (комплексне гінекологічне обстеження, що включає зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах, УЗД органів малого тазу; дослідження стану мікробіоти піхви; дослідження рівнів

гонадотропних і стероїдних гормонів яєчників, АМГ; дослідження функції ЩЗ; визначення рівня 25(OH) D у сироватці крові); профілактичний блок (консультування з планування сім'ї; анкетування з використанням опитувальника MSISQ-19 в динаміці захворювання на розсіяний склероз для своєчасної корекції виявлених проявів сексуальної дисфункції; підбір адекватного метода контрацепції під час проведення хворобо-модифікуючої терапії залежно від репродуктивних планів та наявної гінекологічної патології); лікувальний блок (корекція порушень менструального циклу; усунення дефіциту вітаміну D; відновлення нормоценозу піхви; лікування виявленої гінекологічної патології; корекція дисфункції щитоподібної залози).

Як критерії ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу були обрані збільшення рівня використання ефективних методів контрацепції, відновлення нормального менструального циклу.

Після застосування комплексу розроблених заходів в основній групі зросла частка використання оборотних довготривалих методів контрацепції: ВМК – з 11,5 % до 19,2 % ( $p > 0,05$ ), пероральної гормональної контрацепції – з 5,8 % до 17,3 % ( $p = 0,0324$ ) та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом з 3,8 % до 17,3 % ( $p = 0,0229$ ). За першим критерієм ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу – збільшення рівня використання ефективних методів контрацепції позитивний ефект склав 100,0 % при 32,0 % у групі порівняння ( $p < 0,00001$ ).

Відновлення стану нормоценозу піхви було досягнуто у 94,9 % пацієток основної групи, тоді як у групі порівняння – тільки у 57,9 % жінок ( $p < 0,00001$ ), повністю досягнуто вилікування аеробного вагініту, у 1,7 % пацієтки основної групи спостерігався рецидив бактеріального вагінозу, ще у 3,4 % – рецидив вульвовагінального кандидозу, тоді як у групі порівняння вірогідних змін у відновленні нормоценозу піхви не відмічено.

Отже, за другим критерієм ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу – відновлення стану нормоценозу піхви,

ефективність склала 94,9 %, тоді як у групі порівняння – тільки 57,9 % ( $p < 0,00001$ ). Відновлення стану мікробіоти піхви і досягнення нормоценозу зумовило відсутність скарг на надмірні вагінальні виділення, сухість і печію в піхві, свербіж в ділянці зовнішніх статевих органів у 100,0 % випадків та зменшення проявів диспареунії у 4,97 разів (з 16,9 % до 1,7 %).

Регулярний МЦ встановився у 91,5 % жінок основної групи без достовірних змін у пацієток групи порівняння – 63,2 % ( $p = 0,0001$ ). Зміна інтенсивності і тривалості менструальних кровотеч була досягнута у 89,8 % жінок основної групи, тоді як вірогідного ефекту у групі порівняння досягнуто не було ( $p = 0,0004$ ). Таким чином, за третім критерієм ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу – відновлення нормального менструального циклу позитивний ефект було досягнуто у 89,8 %.

Позитивні ефекти лікувально-профілактичного комплексу дозволили зменшити помірні прояви сексуальної дисфункції з 24,1 % до 12,9 % та покращити якість життя (легка дисфункція здоров'я) з 57,8 % до 68,97 % ( $p = 0,0384$ ) в цілому. Водночас пацієнтки відмітили зменшення скарг психоемоційного і неспецифічного характеру в середньому на  $12,5 \pm 4,9$  %.

Таким чином, ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу за визначеними критеріями 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.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене 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 пацієнток.

1. За даними ретроспективного аналізу встановлено, що частота порушень менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності у пацієнток із розсіяним склерозом перевищує популяційний рівень; неадекватне використання методів контрацепції свідчить про недостатню консультативну роботу щодо запобігання небажаної вагітності при проведенні хворобо-модифікуючої терапії, а 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).

2. Встановлено, що збільшення тривалості захворювання на РС корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт Пірсона 0,982 ( $\chi^2$  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 ендометрію  $VP = 4,75$  (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  $VP=1,758$  (95 % ДІ 1,219-2,535;  $NNT$  3,520),

3. 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 ендометрію) 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 аутоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієток і тривалості захворювання –  $VP=3,167$  (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 ( $p<0,00001$ ).

4. 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 сексуальної 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.

5. Обґрунтовано, впроваджено та доведено ефективність диференційованих профілактично-лікувальних заходів, яка складає за збільшенням рівня використання ефективних методів контрацепції 100,0 %, відновленням стану нормоценозу піхви – 94,9 %, 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.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обстеження стану репродуктивного здоров'я, консультування з планування сім'ї та комплекс реабілітаційних заходів необхідно розпочинати одразу після встановлення діагнозу розсіяного склерозу.

2. Діагностично-профілактичний і лікувальний комплекс для відновлення та/або попередження репродуктивних розладів, має включати

- комплексне гінекологічне обстеження, що включає зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах, УЗД органів малого тазу;

- дослідження стану мікробіоти піхви (бактеріоскопічне дослідження, за показаннями молекулярно-біологічне дослідження);

- дослідження рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, прогестерону, АМГ (для жінок, які не реалізували дітородну функцію) у сироватці крові;

- дослідження функції ЩЗ: УЗД ЩЗ, ТТГ, Т4 вільний, рівень АТ-ТПО у сироватці крові;

- визначення рівня 25(OH) D у сироватці крові;

- проведення анкетування з використанням опитувальника MSISQ-19 в динаміці захворювання на розсіяний склероз для своєчасної корекції сексуальної дисфункції;

- підбір адекватного метода контрацепції під час проведення хворобомодифікуючої терапії залежно від репродуктивних планів та наявної гінекологічної патології.

- корекцію порушень менструального циклу;

- усунення дефіциту вітаміну D;

- відновлення нормоценозу піхви;

- лікування виявленої гінекологічної патології;

- корекцію дисфункції щитоподібної залози.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Веропотвелян НП. и др. Современный подход к сохранению репродуктивного потенциала. Здоровье женщины. 2015; 9 (105): 94-97.
2. Гончарова ЗА, Сизякина ЛП, Мегерян ВА. [и соавт.]. Коморбидная аутоиммунная патология у больных, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (10–2): 53–60.
3. Камышников ВС. Методы клинических лабораторных исследований. МЕДпресс. 2018. – 736 с.
4. Киселева ЕВ, Спириин НН, Александров ЮК, Лейнова ЕВ. Особенности течения и клинической семиологии рассеянного склероза на фоне патологии щитовидной железы. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014; 19 (1):18-21.
5. Коробко Д, Малкова Н, Булатова Е. Влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию рассеянного склероза. Журн неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 2: 10-6.
6. Котов С, Якушина Т, Лиждвой В. Длительное сравнительное исследование эффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Альманах клинической медицины. 2011;25:37–40.
7. Котов С, Якушина Т, Лиждвой В. Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Московской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3):60-3.
8. Кочеткова А, Тихоновская О, Алифирова В. Оценка риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25 (2): 70-75. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16045.

9. Кочеткова АЮ, Тихоновская ОА, Алифирова ВМ. Реализация репродуктивной функции женщин, страдающих рассеянным склерозом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 35-38. – 2014.
10. Кривецька П, Кліміна ЛД. Оцінка якості життя хворих на розсіяний склероз як компонент комплексної оцінки ефективності лікування. *Український неврологічний журнал*. 2016; 3: 73.
11. Локшин ВН, Петренко АА, Арефьева НЕ. Влияние заболеваний репродуктивной системы на качество жизни женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2005; 1:14–18.
12. Малкова НА, Рябухина ОВ, Бабенко ЛА, Ионова ТИ, Киштович АВ. Связанное со здоровьем качество жизни у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(12):31–35.
13. Минцер АП. Статистические методы исследования в клинической медицине. *Практическая медицина*. 2010; 3: 41-45.
14. Міщенко Т, Шульга О, Бобрик Н. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Український медичний часопис*. 2014; (3): 84-87.
15. Муравин АИ, Бойко АН, Попова ЕВ, Мурашко АВ. Влияние беременности на течение рассеянного склероза. *Мед совет*. 2015; 7: 23-7. doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-23-27.
16. 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>
17. Негрич ОІ, Пирогова ВІ. Репродуктивне здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз: сучасний стан проблеми (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2017; 1; 158-161.
18. 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](https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=249087)

19. 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>
20. Норман Ч, Смит Э, Смит ПМ. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. под ред. А.И. Гуса. М.: Практическая медицина, 2015. 296 с.
21. Оринчак Л. Вплив віку менархе та сімейного стану у хворих на розсіяний склероз жінок на клінічні характеристики цього захворювання. Міжнародний неврологічний журнал. 2015; 3: 151-6.
22. Пажигова ЗБ, Карпов СМ, Шевченко ПП. [и др.]. Распространенность рассеянного склероза в мире. Международный журнал экспериментального образования. 2014; 1: 78-82.
23. Пирогова ВІ, Негрич ОІ. Медико-соціальний портрет жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз. Здоровье женщины. 2019; 10(146):16-21. DOI 10.15574/HW.2019.146.16.
24. Пирогова ВІ, Негрич ОІ. Особливості використання методів контрацепції у жінок, хворих на розсіяний склероз. Здоровье женщины. 2020; №4(150):14-17.
25. Позднякова АС, Антонова – Рафі ЮВ. Алгоритм аналізу даних ультразвукової діагностики стану щитовидної залози. Вісник КрНУ імені Михайла Остроградського. 2016; 5 (100, Ч.2): 113-118.
26. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012; 4 (08):56-61.
27. Потрохова ЕА, Соболюк НВ, Бочанцев СВ, Гапоненко ВП. Витамин D и аутоиммунные заболевания. Рос вестн перинатол и педиатр. 2017; 62: (1): 26–32. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–26–32.
28. Предтеченская ЕВ, Некрасова МФ. Половые гормоны в патогенезе рассеянного склероза. Нейроиммунология. 2011; 3 (3): 129-130.

29. Радзіховська НС, Соколова ЛІ. Сексуальна дисфункція у хворих на розсіяний склероз різної тяжкості і тривалості. Український неврологічний журнал. 2014; 1: 75-80.

30. Радзинский ВЕ, Хамошина МБ. Нерешенные проблемы современной гинекологии: Quo vadis? Гинекология Эндокринология. 2017; 124 (6): 4-9.

31. Соколова Л І. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології. Український вісник психоневрології. 2017; 25 (1): 106-107. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2017\\_25\\_1\\_83](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_83)

32. Соколова ЛІ, Негрич ТІ, Волошина НП, Єгоркіна ОВ, Пашковський ВІ, Шульга ОД. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з активним рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом в Україні. Український неврологічний журнал. 2018;0(2):93-96.

33. Спирина НН, Спирин НН, Фадеева ОА. [и др.]. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 10: 32-42.

34. Статистичні дані [Інтернет]. Українська база медико-статистичної інформації. 2017. Режим доступу до ресурсу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html>.

35. Стоянов ОМ, Іванюк АВ, Грінчук АД, Борисенко ОА, Бочерова ТІ. Порівняльна характеристика епідеміології та клініки розсіяного склерозу на Півдні та Півночі України на прикладі популяцій Миколаївської та Рівненської областей. Укр. медичний часопис. 2020; 1 (135): 1-5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.135.170341

36. Татарчук ТФ. Основні аспекти репродуктивного здоров'я жінки: вітамін D. Здоров'я України. 2018; 3 (31):13-14.

37. Тихоновская О, Кочеткова А, Алифирова В. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеяным склерозом. Акушерство и гинекология. Acta biomedica scientifica. 2017; 2 (5 Pt 1): 26-31. doi: 10.12737/article\_59e85954b59223.59077292.

38. Тихоновская ОА, Пинчук АЮ, Алифирова ВМ, Мусина НФ. Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом. *Анналы неврологии*. 2014; 8 (2): 2014 46-50. [www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru)
39. Хачанова НВ. Терапия рассеянного склероза и желание иметь ребенка — есть ли проблема выбора? *Практическая медицина*. 2019; 17 (7): 18-27. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-18-27
40. Хижняк ЮВ, Мяловицька О А. Когнітивні порушення у хворих з ініціальними і прогресуючими формами розсіяного склерозу. *Український вісник психоневрології*. 2016; 3 (88): 101-104.
41. Черненко МЄ, Вовк ВІ. Розсіяний склероз: сучасні підходи до патогенетичної терапії. *Міжнародний медичний журнал*. 2015; 21 (1): 58-62.
42. Шестопалова ЛФ, Гапонов ІК, Бородавко ОО. Гендерні особливості порушень особистості та суб'єктивного сприйняття якості життя у хворих на розсіяний склероз. *Медична психологія*. 2012; 1: 3-7.
43. Школьник ВМ, Бараненко ОМ, Погорелов ОВ, Кальбус ОІ. Сучасні підходи до лікування при загостренні розсіяного склерозу з позицій доказової медицини. *Укр.медичний часопис*. 2014; 4 (102): 108-111.
44. Шмидт Т, Яхно Н. *Рассеянный склероз: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 272 с.
45. Шмони́на ИА, Галкина ОВ, Тотолян НА, Каронова ТЛ. Уровень обеспеченности витамином D пациентов с рассеянным склерозом. *Практическая медицина*. 2015; 5 (90): 88-91.
46. Шульга ОД. Паління як фактор ризику розсіяного склерозу: результати когортного дослідження у жителів волинської області. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2016; 1/3(18):66-70. DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59256
47. Якунина АВ, Романова ТВ, Хивинцева ЕВ. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов. *Практическая медицина*. 2012; 2 (57): 147-8.

48. Якушина ТИ, Котов СВ, Якушин МА. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом. Альм. книнич. медицины. 2015 Июнь-июль; 39: 82-8. doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89.

49. Airas L, Jalkanen A, Alanen A. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Aug; 75(5): 474-6. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eb5860.

50. Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstetric Med*. 2012 Sep; 5: 94-7. doi.org/10.1258/om.2012.110014.

51. Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scandinavica*. 2015; 132: 62-70. doi.org/10.1111/ane.12433.

52. Aktas O, Kieseier B, Hartung H. Neuroprotection, regeneration and immunomodulation: broadening the therapeutic repertoire in multiple sclerosis. *Trends in Neurosciences*. 2010;33(3):140-152.

53. Al Marzooqi A, Leone A, Al Saleh J, Khamashta M. Current status and future prospects for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(9):927–935. doi:10.1080/1744666X.2016.1178573.

54. Alehashemi A, Mostafavian Z, Dareini N. Sexual function in iranian female multiple sclerosis patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(8):1303-1308.

55. Al-Inany H, Youssef M, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J. [et al.]. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Human Reproduction Update*. 2011; 17(4):435-435.

56. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016;2016:6527458. doi:10.1155/2016/6527458.

57. Alonso A, Clark C. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: A review of the epidemiologic evidence. *J Neurological Sciences*. 2009; 286(1-2):73-75.



58. Alping P, Frisell T, Novakova L. [et al.]. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016;79(6):950–958. doi:10.1002/ana.24651
59. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, Sahraian M, Alsharoqi I, ALTahan A. [et al.]. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Mult Scler Int.* 2016; 2016: 1034912. doi: 10.1155/2016/1034912.
60. Alwan S, Yee IM, Dybalski M. [et al.]. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2013; 19: 351–358.
61. Amato M, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B, Marrosu M. [et al.] Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: The need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci.* 2017 Oct; 38(10):1849-1858. doi: 10.1007/s10072-017-3081-8.
62. Amato M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V. [et al.]. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Nov 16;75(20):1794-802. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fd62bb.
63. Amato M, Portaccio E. Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2015 Mar;29(3):207-20. doi: 10.1007/s40263-015-0238-y.
64. Anand S, Kaysen GA, Chertow GM, et al. Vitamin D deficiency, self-reported physical activity and healthrelated quality of life: the Comprehensive Dialysis Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3683–3688.
65. Ascherio A, Munger K, White R, Köchert K, Simon K, Polman C et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurology.* 2014;71(3):306.
66. Ashtari F, Rezvani R, Afshar H. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: Dimensions and contributory factors *J Res Med Sci.* 2014 Mar; 19(3): 228–233.

67. Avasarala J, Sotirchos E, Bhargava P, Calabresi P. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. Author Response. *Neurology*. 2016; 87(4):445-446.
68. Baker T, Cooper S, Kessler L, Hale T. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis *J Hum Lact*. 2015 May;31(2):233-6. doi: 10.1177/0890334414566237.
69. Bamford C, Sibley W, Laguna J. Anesthesia in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1978 Feb; 5(1):41-4.
70. Barak Y, Achiron A, Elizur A, Gabbay U, Noy S, Sarova-Pinhas I. Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates. *J Psychiatry Neurosci*. 1996;21(4):255-258.
71. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsagareishvili G. The correlations of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril*. 2015 Jan-Mar;8(4):393-8. doi: 10.22074/ijfs.2015.4179.
72. Bartnik P, Wielgoś A, Kacperczyk J, et al. Sexual dysfunction in female patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2017;7(6). e00699.
73. Bartosik-Psujek H. Cięża i poród u chorych na stwardnienie rozsiane Aktualności Neurologiczne. 2014; 14 (1): 25-9.
74. Bayas A, Penzien J, Hellwig K. Accidental natalizumab administration in pregnancy in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2012 Jul; 126(1):e5-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01636.x.
75. Beaber B, Chi M, Brara S. Immunomodulatory agents and risk of postpartum multiple sclerosis relapses. *Perm J* 2014;18(1):9–13. doi:10.7812/TPP/13-090
76. Beaulieu D, Ananthakrishnan A, Martin C. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*.2018;16(1):99–105.

77. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006;6(3):357-364.
78. Bhargava P, Steele S, Waubant E, Revirajan N, Marcus J, Dembele M et al. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 22(6):753-760.
79. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Orav E, Lips P, Meunier P, Lyons R et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(1):40-49.
80. Bjørnevik K, Chitnis T, Ascherio A, Munger K. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(14):1830-1838.
81. Bodhankar S, Wang C, Vandembark A, Offner H. Estrogen-induced protection against experimental autoimmune encephalomyelitis is abrogated in the absence of B cells. *European Journal of Immunology*. 2011; 41(4):1165-1175.
82. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, Friedemann P, Dörr J, Hellwig K. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J*. 2012 Jun; 3(1): 9. doi: 10.1186/1878-5085-3-9.
83. Borisow N, Paul F, Dörr J. Optimal management of multiple sclerosis during pregnancy: current perspectives. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2014; 4: 111-20.
84. Borisow N, Paul F, Ohlraun S, Pach D, Fischer F, Dörr J. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One*. 2014 Jun 5;9(6):e99106. doi: 10.1371/journal.pone.0099106. eCollection 2014.
85. Bove R, Alwan S, Friedman J, Hellwig K, Houtchens M, Koren G et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: A systematic review. *Obstet. Gynecol*. 2014;124:1157–1168. doi: 10.1097/AOG.0000000000000541.

86. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(5):520-6. doi: 10.1177/1352458513519181.
87. Bove R, Klein J. Neuroradiology in women of childbearing age. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014 Feb;20(1 Neurology of Pregnancy):23-41. doi: 10.1212/01.CON.0000443835.10508.2b.
88. Bove R, Rankin K, Chua A, Saraceno T, Sattarnejhad N, Greeke E et al. Oral contraceptives and MS disease activity in a contemporary real-world cohort. *Mult Scler.* 2018;24:227-30. doi: 10.1177/1352458517692420.
89. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(9):1205–1211. doi:10.1177/1352458517717806.
90. Bagnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg A, Ostensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(6):1047–8. doi:10.1093/rheumatology/kex039
91. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: an Australian and New Zealand perspective: part 3 treatment practicalities and recommendations. MS Neurology Group of the Australian and New Zealand Association of Neurologists. *J Clin Neurosci.* 2014 Nov; 21(11):1857-65. doi: 10.1016/j.jocn.2014.01.017.
92. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2017;51(1):82-85.
93. Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn A. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand.* 2010; 121(5):289-301. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01314.x
94. Brouwer-Brolsma E, Bischoff-Ferrari H, Bouillon R, Feskens E, Gallagher C, Hypponen E et al. Vitamin D: do we get enough?. *Osteoporosis International.* 2012;24(5):1567-1577

95. Buraga I, Popovici RE. Multiple Sclerosis and Pregnancy: Current Considerations. *Sci World J*. 2014: 513160. doi: 10.1155/2014/513160.
96. Burnard S, Lechner-Scott J, Scott R. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring?. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;16:24-30.
97. Calzà L, Fernández M, Giardino L. Role of the thyroid system in myelination and neural connectivity. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1405-1421.
98. Carvalho AT, Veiga A, Morgado J, Tojal R, Rocha S, Vale J et al. Multiple sclerosis and motherhood choice: an observational study in Portuguese women patients. *Rev Neurol*. 2014 Dec 16;59(12):537-42.
99. Cavalla P, Rovei V, Masera S, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: Current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* 2006; 27: 231–239.
100. Celik DB, Poyraz EÇ, Bingöl A, Idiman E, Ozakbaş S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1-2):17-20. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.019.
101. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117(5):1499–1506. doi:10.1182/blood-2010-07-295444
102. Charron S, McKay K, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011–2016). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;20:169-177.
103. Chen Y, Lin H, Lin H. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009; 15(5):606-612.
104. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Mar;84(2):98–106.

105. Christiano L, Bozic C, Kooijmans M. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy registry. *Mult Scler* 2010; 16: S294-S294.

106. Christopherson J, Moore K, Foley F, Warren K. A comparison of written materials vs. materials and counselling for women with sexual dysfunction and multiple sclerosis. *J Clin Nurs*. 2006; 15(6):742-750. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01437.x

107. Çil AP, Leventoglu A, Sönmezer M, et al. Assessment of ovarian reserve and Doppler characteristics in patients with multiple sclerosis using immunomodulating drugs. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2009; 10: 213–219.

108. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, Rolla S, Bardina V, Barbero P. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Feb; 16 (8): 963-72. doi.org/10.1080/14740338.2017.1346082.

109. Cohan S, Moses H, Calkwood J. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: a multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:27–34

110. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008; 372(9648):1502-1517.

111. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau Th. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998 July; 339(5):285-91. [doi.org/10.1056/NEJM199807303390501](https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390501).

112. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(3):595-605.

113. Conradi S, Malzahn U, Paul F, Quill S, Harms L, Then Bergh F et al. Breastfeeding is associated with lower risk for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):553-8. doi: 10.1177/1352458512459683.

114. Correale J, Farez MF, Ysrraelit M. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012 Nov; 72(5):682-94. doi: 10.1002/ana.23745.
115. Coyle P, Sinclair S, Scheuerle A, Thorp J Jr, Albano J, Rametta M. Final results from the Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*. 2014 May 12;4(5):e004536. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004536.
116. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May; 9(3): 198-210. doi: 10.1177/1756285616631897.
117. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Jun;19(7):835-43. doi: 10.1177/1352458512471880
118. Cristiano L, Bozic C, Bloomgren G. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. *ECTRIMS 2012*; poster 27.
119. Curtis K, Jatlaoui T, Tepper N, Zapata L, Horton L, Jamieson D et al. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recommendations and Reports*. 2016; 65(4):1-66.
120. Czernichowska-Kotiuszko M, Bartosik-Psujek H. Pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis. *Aktualnosci Neurologiczne*. 2014; 14(1):25-9. doi: 10.15557/AN.2014.0002.
121. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(3): e453. doi:10.1212/NXI.0000000000000453.
122. Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ. Efficacy of Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol*. 2004; 171(3):1189-1193.

123. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *International Journal of Women's Health*. 2013; 333.
124. Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Ghafoori F, Nabavi SM. Sexual dysfunction levels in Iranian women suffering from multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:49-53.
125. Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;286(1-2):14-17
126. Decallonne B, Bartholomé E, Delvaux V, et al. Thyroid disorders in alemtuzumab-treated multiple sclerosis patients: a Belgian consensus on diagnosis and management. *Acta Neurol Belg* 2018;118(2):153–159. doi:10.1007/s13760-018-0883-2.
127. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD008873.
128. D'hooghe M, D'Hooghe T, De Keyser J. Female Gender and Reproductive Factors Affecting Risk, Relapses and Progression in Multiple Sclerosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013; 75(2):73-84.
129. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012 May; 259(5):855-61. doi: 10.1007/s00415-011-6267-7.
130. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex P. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Practical Neurology*. 2019; 19(2):106-114.
131. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European J Neurology* 2019, 26: 27–40doi:10.1111/ene.13819
132. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev*. 2010; 68(8):465-477. doi.org/10.1111/i.1753-4887.2010.00306.x.



133. Dung AA, Panda AK. Interferon  $\beta$ -1a therapy for multiple sclerosis during pregnancy: an unresolved issue. *BMJ Case Rep.* 2014 Apr 7;2014. pii: bcr2013201273. doi: 10.1136/bcr-2013-201273.

134. Duquette P, Prat A. How safe is natalizumab during pregnancy? *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):121-2. doi: 10.1177/1352458514555789.

135. Durand-Dubief F, El-Etr M, Ionescu J, Bracoud L, Cotton F, Merle H et al. The POPARTMUS: a French-Italian multicentric trial of postpartum progesterin and estradiol in multiple sclerosis – MRI findings. *MSJ.* 2014; 20: 95.

136. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):198-205. doi: 10.1177/1352458514546790.

137. Esters N, Spicher C, Thiel S, et al. Disease activity and disability after Natalizumab (NTZ) withdrawal due to planning a pregnancy in women with multiple sclerosis. Poster presented at: 70th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21–27, 2018; Los Angeles, CA.

138. ETA 2019 Guidelines on Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J* 2019; 8:173–185. DOI: 10.1159/000500881.

139. Everage NJ, Liu S, Yun J. [et al.]. Pregnancy outcomes with delayed-release dimethyl fumarate: interim results from an International Registry. *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Online Library* 2017. [onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS](http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS)

140. Fabian M. Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Jun;22(3):837-50. doi: 10.1212/CON.0000000000000328.

141. Fabian M, Fitzgerald KC, Digga E, Deshpande R, Miller A, Gallo S. [et al.]. Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019; 36.

142. Fabregues F, Castelo-Branco C, Carmona F. [et al.]. The effect of different hormone therapies on anti-müllerian hormone serum levels in anovulatory women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 216–224
143. Fernandez O, Delvecchio M, Edan G. [et al.]. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis on Europe. *Eur J Neurol.* 2017;24:516–522. doi: 10.1111/ene.13236.
144. Ferraro D, Simone AM, Adani G, Vitetta F, Mauri C, Strumia S et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: A multicenter study. *Neurol Sci.* 2017;38:1453-9. doi: 10.1007/s10072-017-2999-1.
145. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011 Jun;118(7):790-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x
146. Firdolas F, Ozan T, Onur R, Bulut S, Orhan I. Evaluation of sexual function in women at two stages of multiple sclerosis. *World J Urol.* 2013; 31(4):929-933.
147. Foley F, Zemon V, Campagnolo D et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire — re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;19(9):1197-1203. doi:10.1177/1352458512471876
148. Fong A, Chau CT, Quant C, Duffy J, Pan D, Ogunyemi D. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern-Fetal Neo M.* 2018; 31 (3): 382-7. doi.org/10.1080/14767058.2017.1286314.
149. Fragala E, Russo GI, Di Rosa A, Giardina R, Privitera S, Favilla V et al. Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. *Eur J Neurol.* 2015;22(3):485–92. doi: 10.1111/ene.12595.
150. Fragoso Y, Adoni T, Alves-Leon S, Azambuja N Jr, Barreira A, Brooks J et al. Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring

of mothers with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *CNS Drugs*. 2013 Nov;27(11):955-61. doi: 10.1007/s40263-013-0113-7.

151. Fragoso Y, Boggild M, Macias-Islas M, Carra A, Schaerer K, Aguayo A et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115(2):154-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.024.

152. Fragoso Y. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Dec;13(12):1743-8. doi: 10.1517/14740338.2014.955849.

153. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano L, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016 Aug 24;16(1):150. doi: 10.1186/s12883-016-0674-4.

154. Gava G, Bartolomei I, Costantino A, Berra M, Venturoli S, Salvi F, Maria Cristina Meriggiola MC. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing–remitting multiple sclerosis *Fertil Steril*. 2014 July; 102 (1): 116-22. [doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.054](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.054).

155. Gava G, Visconti M, Salvi F, Bartolomei I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Prevalence and psychopathological determinants of sexual dysfunction and related distress in women with and without multiple sclerosis. *J Sex Med*. 2019;16(6): 833-842

156. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Mohammadifar M, Sahraian MA, Azimi A. Sexual function in women with multiple sclerosis. *Acta Med Iran*. 2014;52(4):315-318.

157. Giannantoni A, Proietti S, Giusti G, et al. A intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results. *World J Urol*. 2015;33(12):2095-2101.

158. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and

Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther.* 2015 Dec; 4(2):93-104. doi: 10.1007/s40120-015-0033-1.

159. Gold R, Stefoski D, Selmaj K, Havrdova E, Hurst C, Holman J [et al.]. Pregnancy Experience: Nonclinical Studies and Pregnancy Outcomes in the Daclizumab Clinical Study Program. *Neurol Ther.* 2016 Dec;5(2):169-182.

160. Gold S, Sasidhar M, Morales L, Du S, Sicotte N, Tiwari-Woodruff S et al. Estrogen treatment decreases matrix metalloproteinase (MMP)-9 in autoimmune demyelinating disease through estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ). *Annals of neurology.* 2020; 52.4:421-428.

161. Goris S, Sungur G, Mirza M. [et al.] The effect of urinary incontinence and sexual dysfunction on the quality of life among women with multiple sclerosis. *Pak J Med Sci.* 2010;26: 277-281

162. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A. [et al.]. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795–810. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840.

163. Greer J, McCombe P. Role of gender in multiple sclerosis: Clinical effects and potential molecular mechanisms. *Journal of Neuroimmunology.* 2011;234(1-2):7-18.

164. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med.* 1989 Oct;226(4):241-4. doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb01387.x.

165. Gumus H, Akpinar Z, Yilmaz H. Effects of multiple sclerosis on female sexuality: a controlled study. *J Sex Med.* 2014;11(2): 481-486.

166. Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 2012;14(4):530-535

167. Harazim H, Štourač P, Janků P, Zelinková H, Frank K, Dufek M, Štourač P. Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2018 Sep;8(9):e01082. doi: 10.1002/brb3.1082.

168. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 Jul;6(4):237-48. doi: 10.1177/1756285613488434.
169. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(4):406-11. doi: 10.1177/1352458513498126.
170. Hellwig K, Chen LH, Stanczyk FZ, Langer-Gould AM. Oral Contraceptives and Multiple Sclerosis/Clinically Isolated Syndrome Susceptibility. *PLoS ONE.* 2016;11:e0149094. doi: 10.1371/journal.pone.0149094.
171. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013 Nov; 149(2):219-24. doi: 10.1016/j.clim.2013.02.001.
172. Hellwig K, Kuge M, Gold R, Langer-Gould A. When supplemental infant feedings begin, postpartum multiple sclerosis relapses return. *Neurology* 2012; 78: P06.186.
173. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol.* 2015 Oct;72(10):1132-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1806.
174. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2009;61(2):65-8. doi: 10.1159/000177937.
175. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:39-42. doi: 10.1159/000367640.
176. Hemat S. Disease activity during pregnancy after fingolimod withdrawal due to planning a pregnancy in women with multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Online Library 2018. [onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/)

177. Hendrickx L, Gijs L, Enzlin P. Age-related prevalence rates of sexual difficulties, sexual dysfunctions, and sexual distress in heterosexual women: results from an online survey in Flanders. *J Sex Med.* 2015;12(2):424-435
178. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, Hellwig K. Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2016 May;22(6):810-6. doi: 10.1177/1352458515623366.
179. Hewer S, Lucas R, van der Mei I, Taylor B. Vitamin D and multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2013; 20(5):634-641.
180. Hoel D, Berwick M, de Gruijl F, Holick M. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermato-Endocrinology.* 2016; 8(1):e1248325.
181. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011; 96(7):1911-1930.
182. Holick M. Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives. *Current Drug Targets.* 2011; 12(1):4-18.
183. Holmoy T, Torkildsen O. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. *Neither Tidsskr nor Laegeforen.* 2016; 136:1726-9. doi: 10.4045/tidsskr.16.0563.
184. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom A, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to cyclical hormone changes. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2009;14(5):365-370.
185. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril.* 2010 Dec; 94(7):2835-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.045.
186. Hösl KM, Deutsch M, Wang R, et al. Sexual dysfunction seems to trigger depression in female multiple sclerosis patients. *Eur Neurol.* 2018; 80(1-2) : 34-41.

187. Houtchens M, Zapata L, Curtis K, Whiteman M. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(6):757-764.

188. Houtchens M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Jun; 56(2):342-9. doi: 10.1097/GRF.0b013e31828f272b.

189. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology*. 2018; 91:e1559-e1569. doi: 10.1212/WNL.0000000000006384.

190. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013 May; 260(5):1202-14. doi: 10.1007/s00415-012-6653-9.

191. Hutchinson M. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: commentary. *Mult Scler*. 2013 Oct; 19(12):1569-70. doi: 10.1177/1352458513504329.

192. Ishak IH, Low WY, Othman S. Prevalence, risk factors, and predictors of female sexual dysfunction in a primary care setting: a survey finding. *J Sex Med*. 2010;7(9):3080-3087.

193. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jan; 131(1):64-7. doi: 10.1111/ane.12306.

194. Janardhan V, Bakshi R. Quality of Life and Its Relationship to Brain Lesions and Atrophy on Magnetic Resonance Images in 60 Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2000; 57(10). doi:10.1001/archneur.57.10.1485

195. Jastrzębski K, Nadratowski P. Leki immunomodulujące u osób planujących rodzinę lub kobiet ciężarnych ze stwardnieniem rozsianym – leki drugiej linii. *Neurologia po Dyplomie*. 2016; 2. Доступно: <https://podyplomie.pl/neurologia/21273>.

196. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA. Vitamin D for the management of multiple sclerosis.

Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 24; 9(9):CD008422. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3.

197. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82(8):674–680. doi:10.1212/WNL.000000000000137

198. Karp I, Manganas A, Sylvestre MP, Ho A, Roger E, Duquette P. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol.* 2014 Jul;24(7):504-8.e2. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.04.007.

199. Kelly V, Nelson L, Chakravarty E. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology.* 2009; 73(22):1831-1836.

200. Kempe P, Hammar M, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis during use of combined hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:1-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.030.

201. Kessler T, Fowler C, Panicker J. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(3):341-350. doi:10.1586/14737175.9.3.341

202. Keyhanian K, Davoudi V, Etemadifar M, Amin M. Better prognosis of multiple sclerosis in patients who experienced a full-term pregnancy. *Eur Neurol.* 2012;68(3):150-5.

203. Kim H, Ku S, Sung J, Kim S, Choi Y, Kim J et al. Association between hormone therapy and nerve conduction study parameters in postmenopausal women. *Climacteric.* 2011;14(4):488-491

204. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2010;81(9):1039-1043

205. Konstantinidis C, Tzitzika M, Bantis A, et al. Female sexual dysfunction among greek women with multiple sclerosis: correlations with organic and psychological factors. *Sex Med.* 2019;7(1):19-25.

206. Kragt J, vans Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman C et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower



incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009; 15(1):9-15.

207. Kriegel M.A. Manson J.E., Costenbader K.H. Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: (6): 512-531. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.009.

208. Krueger W, Anthony M, Saltus C, Margulis A, Rivero-Ferrer E, Monz B. Evaluating the Safety of Medication Exposures During Pregnancy: A Case Study of Study Designs and Data Sources in Multiple Sclerosis. *Drugs Real World Outcomes*. 2017 Sep;4(3):139-149. doi: 10.1007/s40801-017-0114-9.

209. Küçükali Cİ, Kürtüncü M, Çoban A, Çebi M, Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med*. 2015 Jun; 17(2):83-96. doi: 10.1007/s12017-014-8298-6.

210. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444-1444. doi:10.1212/wnl.33.11.1444.

211. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease courses. *Clin Immunol*. 2013 Nov; 149(2):244-50. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.008.

212. Langer-Gould A, Huang S, Van Den Eeden SK, Gupta R, Leimpeter AD, Albers KB et al. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses. *Arch Neurol*. 2011 Mar;68(3):310-3. doi: 10.1001/archneurol.2010.291.

213. Langer-Gould A, Smith J, Albers K, Wu J, Kerezsi E, McClearnen K et al. Pregnancy-related Relapses in a Large, Contemporary Multiple Sclerosis Cohort: No Increased Risk in the Postpartum Period (S6.007). *Neurology*. 2019; 92 (Suppl 15): S6.007.

214. Langer-Gould A, Smith J, Albers K, Xiang A, Wu J, Kerezsi E et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2020; 94(18):e1939-e1949.

215. Langer-Gould A. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):773-792
216. Langer-Gould A. Sex hormones and multiple sclerosis: another informative failure. *Lancet Neurol*. 2016 Jan; 15(1):22-3. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00348-8.
217. Laplaud D, Leray E, Barriere P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*. 2006; 66(8):1280-1281.
218. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology*. 2007; 17(2):210-218.
219. Laursen J, Søndergaard H, Sørensen P, Sellebjerg F, Oturai A. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016; 10:169-173.
220. Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of sexual dysfunctions among women with multiple sclerosis. *Sex Disabil*. 2013;31(2): 141-153.
221. Leray E, Yaouanq J, Le Page E. [et al.]. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010; 133: 1900–1913.
222. Lu E, Wang B, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1130-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64.
223. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick AD, Dahlgren L. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother*. 2013; 13 (3): 251-61. doi.org/10.1586/ern.13.12.
224. Lúcio A, D’Ancona C, Lopes M, Perissinotto M, Damasceno B. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(13):1761-1768

225. MacDonald SC, McElrath ThF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2019 Jan; 188 (1): 57-66. doi.org/10.1093/aje/kwy197.

226. McGahuey, Alan J. Gelenberg, Cin C. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and Validity. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2000;26(1):25-40

227. Magyari M. Role of socio-economic and reproductive factors in the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):20-3. doi: 10.1111/ane.12426.

228. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency – is there really a pandemic? *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1817-1820. doi:[10.1056/NEJMp1608005](https://doi.org/10.1056/NEJMp1608005).

229. Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, Hocking JS, De Livera AM, Taylor KL et al. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2016; 16(1):210. doi: 10.1186/s12883-016-0735-8.

230. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):263-81. doi: 10.1177/1352458514564491.

231. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, Dalla Libera D, Muiola L, Falini A et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler*. 2016 Oct; 22(11):1506-8.

232. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple Sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(4):392-402. doi: 10.1177/1352458512452331.

233. McGahuey A, Gelenberg J, Cin C. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and Validity. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2000;26(1):25-40

234. McKay K, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *BioMed research international*. 2015; 817238.
235. Mei I, Ponsonby A, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kilpatrick T et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology*. 2007; 254(5):581-590.
236. Meinl I, Havla J, Hohlfeld R, Kümpfel T. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(7):991–914. doi:10.1177/1352458517731913
237. Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia*. 2019 May;34(4):259-69. doi: 10.1016/j.nrl.2016.06.005.
238. Merghati-Khoei E, Qaderi K, Amini L, Korte JE. Sexual problems among women with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):81-85.
239. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug;83(8):796-802. doi: 10.1136/jnnp-2012-302235.
240. Miller AE. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and pregnancy. *Mult Scler*. 2016 May;22(6):715-6. doi: 10.1177/1352458516642316.
241. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(5):527-36. doi: 10.1177/1352458513519840.
242. Mirzaei F, Michels K, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman M et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Annals of Neurology*. 2011;70(1):30-40.
243. Modrego P, Pina M, Simón A, Azuara M. The Interrelations between Disability and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis in the Area of Bajo Aragon, Spain: A Geographically Based Survey. *Neurorehabil Neural Repair*. 2001; 15(1):69-73. doi:10.1177/154596830101500109.

244. Mohammadi K, Rahnama P, Mohseni SM, Sahraian MA, Montazeri A. Determinants of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2013;13(1):83
245. Mosalanejad F, Afrasiabifar A, Zoladl M. Investigating the combined effect of pelvic floor muscle exercise and mindfulness on sexual function in women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2018;32(10): 1340-1347
246. Munger KL, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hanninen M, Surcel HM, Ascherio A. [et al.]. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73:515–519. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800.
247. Muris A, Smolders J, Rolf L, Klinkenberg L, van der Linden N, Meex S et al. Vitamin D Status Does Not Affect Disability Progression of Patients with Multiple Sclerosis over Three Year Follow-Up. *PLOS ONE.* 2016; 11(6):e0156122.
248. 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; 5 (107):19-25. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702>.
249. 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.
250. Nehrych O, Pyrohova V. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: impact of disease severity and duration. *Health of woman.* 2020;3(149):33-37.
251. Nehrych O, Pyrohova V, Nehrych T. Quality of life in female patients with multiple sclerosis: the impact of sexual dysfunction. *European Gynecology and Obstetrics.* 2020; 2(3):185-189. URL: <https://www.egojournal.eu/wp-content/uploads/journal/2020/2.3/185/185-189.pdf>
252. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Költringer P, Archelos JJ. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune

thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003 Jun;250(6):672-5. doi: 10.1007/s00415-003-1053-9.

253. Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct; 18(10):102360. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102360.

254. Nielsen N, Munger K, Koch-Henriksen N, Hougaard D, Magyari M, Jørgensen K et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2016; 88(1):44-51.

255. Nortvedt M, Riise T, Frugaård J et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(1):106-112. doi:10.1177/1352458506071210

256. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4(5):e377. doi:10.1212/NXI.0000000000000377

257. O'Neill C, Kazantzidis A, Ryan M, Barber N, Sempos C, Durazo-Arvizu R et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(9):533.

258. O'Connor P, Lee L, Ng P, Narayana P, Wolinsky J. Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: A longitudinal study. *Neurology*. 2001;57(5):889-891. doi:10.1212/wnl.57.5.889

259. O'Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013; 40(1):1-12. doi: 10.1159/000341902.

260. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish Women. *J Urol*. 2006;175(2): 654-658

261. Orasanu B, Frasure H, Wyman A, Mahajan S. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2013; 2(2):117-123. doi:10.1016/j.msard.2012.10.005

262. Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, Airas L. NeuroNet Study Group. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014 Mar;7(2):137-49. doi: 10.1177/1756285613501575.

263. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Apr-Jun; 52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN\_16\_02\_12.

264. Pakpoor J, Ramagopalan S. Evidence for an Association Between Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;26:105-15. doi: 10.1007/7854\_2014\_358.

265. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012 Oct;259(10):2246-8. doi: 10.1007/s00415-012-6553-z.

266. Parnell G, Booth D. The Multiple Sclerosis (MS) Genetic Risk Factors Indicate both Acquired and Innate Immune Cell Subsets Contribute to MS Pathogenesis and Identify Novel Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2017 Apr 18;8:425. doi: 10.3389/fimmu.2017.00425. eCollection 2017.

267. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: The Italian cohort study. *BMC Neurol*. 2012 Dec 31;12:165. doi: 10.1186/1471-2377-12-165.

268. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006; 129(12):3165-3172.

269. Pearce JMS. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2005; 54:49–53.

270. Peeters PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: The Clinical Practice Research Datalink. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 444–451

271. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disor.* 2013;6(2):81–116. doi: 10.1177/1756285612473513.

272. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2017;14:35-45.

273. Pludowski P, Holick MF, Williams B, Grant [et al.]. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018; January (175): 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>

274. Polat Dunya C, Tulek Z, Uchiyama T, Haslam C, Panicker J. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourology and Urodynamics.* 2019;39(1):83-95

275. Polman C, Reingold S, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366

276. Popek M, Grabowska-Popek A, Mitosek-Szewczyk K, Stelmasiak Z. Is multiple sclerosis only a neurological problem? Evaluation of sexual dysfunctions in a group of multiple sclerosis patients. *Med Stud.* 2018;34(2):127-132.

277. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Muiola L et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):845-50. doi: 10.1136/jnnp-2013-306054.

278. Portaccio E, Muiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: maternal risks. *Neurology* 2018;90(10):e832–e839. doi:10.1212/WNL.0000000000005068

279. Portaccio, E, Ghezzi, A, Hakiki, B. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145-50. [doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224afc9](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224afc9)



280. Poser S, Raun NE, Wikström J, Poser W. Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1979 Mar; 59(2-3):108-18. doi.org/10.1111/j.1600-0404.1979.tb02917.x

281. Pöttgen J, Rose A, van de Vis W, et al. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: a scoping review. *PLoS One.* 2018;13(2).

282. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, Marinelli F, Angelis FD, Gallo V et al. Oral contraceptives combined with interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;2:e120. doi: 10.1212/NXI.0000000000000120.

283. Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, Martocchia A, D'Urso R, Proietti A et al. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: Relationship with sex hormone patterns. *Neurology.* 1999;53(3):622-622.

284. Pozzilli C, Pugliatti M. ParadigMS Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Oct;22 Suppl 2:34-9. doi: 10.1111/ene.12797.

285. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e9–e17

286. Qaderi K, Merghati Khoei E. Sexual Problems and Quality of Life in Women with Multiple Sclerosis. *Sexuality and Disability.* 2013;32(1):35-43.

287. Ragnedda G, Leoni S, Parpinel M, Casetta I, Riise T, Myhr KM et al. Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1271-7. doi: 10.1007/s00415-015-7704-9.

288. Ramagopalan S, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca G, Dymont D, Orton S et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *European Journal of Neurology.* 2009;16(3):342-347.

289. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population

based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug;83(8):793-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-302848.

290. Ray J, Vermeulen M, Bharatha A. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016;316(9):952–961. doi:10.1001/jama.2016.12126

291. Redelman MJ. Sexual difficulties for persons with multiple sclerosis in New South Wales, Australia. *Int J Rehab Res*. 2009;32(4):337-347.

292. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet*. 2007;369(9560): 512-525

293. Rejali M, Hosseini SM, Kazemi Tabaee MS, Etemadifar M. Assessing the Risk Factors for Multiple Sclerosis in Women of Reproductive Age Suffering the Disease in Isfahan Province. *Int J Prev Med*. 2016;7:58. doi: 10.4103/2008-7802.178532.

294. Robertson P, Hellriegel E. Clinical Pharmacokinetic Profile of Modafinil. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(2):123-137.

295. Romero RS, Lünzmann C, Bugge JP. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):587-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308113.

296. Rosen C, Brown J, Heiman S, Leib R. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2000;26(2):191-208.

297. Roux T, Courtillet C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol*. 2015; 262(4):957-60. doi: 10.1007/s00415-015-7663-1.

298. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 920–923

299. Runia T, Hop W, de Rijke Y, Buljevac D, Hintzen R. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(3):261-266.

300. Runia TF, Neuteboom RF, de Groot CJ, de Rijke YB, Hintzen RQ. The influence of vitamin D on postpartum relapse and quality of life in pregnant multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2015 Mar;22(3):479-84. doi: 10.1111/ene.12594.

301. Sadovnick A. European Charcot Foundation Lecture: The natural history of multiple sclerosis and gender. *Journal of the Neurological Sciences.* 2009;286(1-2):1-5

302. Sahay RD, Haynes EN, Rao MB, Pirko I. Assessment of sexual satisfaction in relation to potential sexual problems in women with multiple sclerosis: a pilot study. *Sex Disabil.* 2012;30(2): 227-236.

303. Sahin L, Nallani S, Tassinari M. Medication use in pregnancy and the pregnancy and lactation labeling rule. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2016; 100(1):23-25.

304. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2010;63(6):601-610.

305. Salhofer-Polanyi S, Wöber C, Prohazka R, Dal-Bianco A, Bajer-Kornek B, Zebenholzer K. Similar impact of multiple sclerosis and migraine on sexual function in women. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(3-4):115-120

306. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol.* 2010;257(12):2020-3. doi.org/10.1007/s00415-010-5652-y

307. Sánchez-Ramón S, Navarro J, Aristimuño C, Rodríguez-Mahou M, Bellón J, Fernández-Cruz E et al. Pregnancy-induced expansion of regulatory T-lymphocytes may mediate protection to multiple sclerosis activity. *Immunology Letters.* 2005; 96(2):195-201.

308. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler.* 2011;17(4):423-30. [doi.org/10.1177/1352458510394610](https://doi.org/10.1177/1352458510394610).

309. Sanders A, Foley F, LaRocca N, Zemon V. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire-19 (MSISQ-19). *Sexuality and Disability*. 2000; 18(1):3-26.
310. Sawcer S, Franklin R, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*. 2014;13(7):700-709.
311. Scheepe JR, Alamyar M, Pastoor H, Hintzen RQ, Blok BF. Female sexual dysfunction in multiple sclerosis: results of a survey among Dutch urologists and patients. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(1):116-120.
312. Schneider H, Weber CE, Hellwig K, Schrotten H, Tenenbaum T. Natalizumab treatment during pregnancy - effects on the neonatal immune system. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jan;127(1):e1-4. doi: 10.1111/ane.12004.
313. Schnieders J, Willemsen D, de Boer H. Factors contributing to chronic fatigue after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2011; 27: 404–412.
314. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*. 2014 Sep;45(3):301-14. doi: 10.1111/j.1728-4465.2014.00393.x.
315. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2011 Jun;10(8):495-502. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.006.
316. Sena A, Couderc R., Vasconcelos J.C., Feret-Sena V., Pedrosa R. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012; 317:47–51. doi: 10.1016/j.jns.2012.02. 033 PMID: 22459356
317. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina E, Solà-Valls N, Hervàs M, Llufríu S et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler J*. 2015 Sep; 22(4): 1-5. doi: 10.1177/1352458515602339.
318. Shelly S1, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012 May;11(6-7):A465-70. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.009.

319. Shin H, Min B, Park J, Son H. A 10-year interval study to compare the prevalence and risk factors of female sexual dysfunction in Korea: the Korean internet sexuality survey (KISS) 2014. *Int J Impot Res.* 2017;29(2):49-53.
320. Silva RAP, Olival GS, Stievano LP, et al. Validation and cross-cultural adaptation of sexual dysfunction modified scale in multiple sclerosis for Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(8):681-687.
321. Sloka J, Pryse-Phillips W, Stefanelli M. The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis Journal.* 2006;12(3):333-339.
322. Solmaz V, Ozlece HK, Him A, et al. Evaluation of the association between sexual dysfunction and demyelinating plaque location and number in female multiple sclerosis patients. *Neurol Res.* 2018;40:683-688.
323. Somerset D, Zheng Y, Kilby M, Sansom D, Drayson M. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology.* 2004; 112(1):38-43.
324. Souberbielle J, Body J, Lappe J, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang T et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews.* 2010; 9(11):709-715.
325. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Aug; 217(2):129-40. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027.
326. Tan IJ, Peeva E, Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system - A spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun; 14(6):536-42. doi: 10.1016/j.autrev.2015.02.004.
327. Tarhan F, Yucetas U, Turk U, Faydaci G. The relationship between sexual dysfunction and disease-related parameters and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Turk J Urol.* 2012;38(4):216-220.
328. Tepavcevic D, Kostic J, Basuroski I, Stojsavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(8):1131-1136

329. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis — a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2016;22(6):801–809. doi:10.1177/1352458516634872.

330. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018; 391(10130):1622-1636.

331. Thöne J, Kollar S, Noursome D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R, Hellwig K. Serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21 (1):41-7. doi: 10.1177/1352458514540843.

332. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar; 16 (5): 523-34. doi.org/10.1080/14740338.2017.1311321

333. Thorogood M, Hannaford P. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstetr Gynaecol*. 1998; 105(12): 1296-9. [doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10008.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10008.x).

334. Tillman AJ. The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management. *Research publications-Association for Research in Nervous and Mental Diseas*. 1950; 28: 548-582.

335. Torkildsen Ø, Løken-Amsrud K, Wergeland S, Myhr K, Holmøy T. Fat-soluble vitamins as disease modulators in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012; 127:16-23.

336. Totaro R, Rossi M, Casalena A, Carolei A. Pregnancy, delivery, and birth outcome after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Mult Scler*. 2011;17:S227-S8.

337. Tower J, Arbeitman M. The genetics of gender and life span. *Journal of Biology*. 2009;8(4):38.

338. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-177.

339. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48078. doi: 10.1371/journal.pone.0048078.
340. Tsui A, Lee M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Dec;23(6):435-9. doi: 10.1097/GCO.0b013e32834cef8f.
341. Tzitzika M, Kalamaras D, Kordoutis P. Prevalence of Sexual Dysfunction Among Greek MS Patients Sexuality and Disability. 2020 <https://doi.org/10.1007/s11195-020-09662-z>.
342. Van der Kop M, Pearce M, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao A, Tremlett H. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Jul;70(1):41-50. doi: 10.1002/ana.22483.
343. Vanya M, Nyari T, Bencsik K, Bartfai G. Pregnancy and perinatal outcomes among women with multiple sclerosis: a retrospective case-controlled study in South Hungary. *J Mater-Fetal Neo M*. 2014; 27 (6): 577-81. doi.org/10.3109/14767058.2013.825596.
344. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina*. 2020; 56(2): 49. doi.org/10.3390/medicina56020049.
345. Verhaeghe A, Deryck OM, Vanopdenbosch LJ. Pseudotumoral rebound of multiple sclerosis in a pregnant patient after stopping natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Mar;3(2):279-81. doi: 10.1016/j.msard.2013.10.001.
346. Vickrey B, Hays R, Harooni R, Myers L, Ellison G. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 1995; 4(3):187-206. doi:10.1007/bf02260859
347. Vlahiotis A, Sedjo R, Cox ER, Burroughs TE, Rauchway A, Lich R. Gender differences in self-reported symptom awareness and perceived ability to manage therapy with disease-modifying medication among commercially insured multiple sclerosis patients. *J Manag Care Pharm*. 2010 Apr;16(3):206-16.

348. Voskuhl R, Gold S. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol* 2012;8:255–63.
349. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):974-984. doi: 10.1007/s13311-017-0562-7.
350. Voskuhl R, Wang H, Wu T, Sicotte N, Nakamura K, Kurth F et al. Estradiol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Jan; 15(1):35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1.
351. Voskuhl R. Gender issues and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002; 2(3):277-286. doi:10.1007/s11910-002-0087-1.
352. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:255–63.
353. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, Marignier R, Frangoulis B, Confavreux C. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Jun;21(7):953-5. doi: 10.1177/1352458514554056.
354. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004; 127(6):1353-1360.
355. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu E, Cornu C et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: Rationale, objectives and state of advancement. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 286(1-2):114-118.
356. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015 May; 11(5):280-9. doi: 10.1038/nrneurol.2015.53.
357. Wacker M, Holick M. Sunlight and Vitamin D. *Dermato-Endocrinology*. 2013;5(1):51-108.



358. Wagner C, Hollis B, Kotsa K, Fakhoury H, Karras S. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; 18 (3):307-322.
359. Wang CK, Lin CK, Wang TJ, Wang CY, Hsu PC, Su HY. Pregnancy and childbirth in a patient with multiple sclerosis: A case report of successful management *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 June; 57 (3): 447-8. doi.org/10.1016/j.tjog.2018.04.021.
360. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26:889–899. doi:10.3109/14767058.2013.765849
361. Weinstock-Guttman B, Mehta B, Ramanathan M, Karmon Y, Henson L, [et al.]. Vitamin D and Multiple Sclerosis. *The Neurologist*. 2012;18(4):179-183.
362. Winder K, Linker R, Seifert F, et al. Neuroanatomic correlates of female sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(4):490-498. .
363. Wolinsky J, Shochat T, Weiss S, Ladkani D. Glatiramer acetate treatment in PPMS: Why males appear to respond favorably. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;286(1-2):92-98
364. Wundes A, Pebdani R, Amtmann D. What do healthcare providers advise women with multiple sclerosis regarding pregnancy? *Mult Scler Int*. 2014; 2014:819216. doi: 10.1155/2014/819216.
365. Zamani M, Tavoli A, Yazd Khasti B, et al. Sexual therapy for women with multiple sclerosis and its impact on quality of life. *Iran J Psychiatry*. 2017;12(1):58-65.
366. Zapata L, Oduyebo T, Whiteman M, Houtchens M, Marchbanks P, Curtis K. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94(6):612-620.
367. Zhang H, Fan S, Yip PS. Sexual dysfunction among reproductive-aged chinese married women in hong kong: prevalence, risk factors, and associated consequences. *J Sex Med*. 2015; 12(3):738-745.

**ДОДАТОК А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ 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>.
2. Пирогова В, Негрич О. Медико-соціальний портрет жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз. *Здоровье женщины*. 2019;10(146):16-21. DOI 10.15574/HW.2019.146.16.
3. Nehrych O, Pyrohova V. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: impact of disease severity and duration. *Health of woman*. 2020; 3(149):33-37.
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>.
5. Пирогова В, Негрич О. Особливості використання методів контрацепції у жінок, хворих на розсіяний склероз. *Здоровье женщины*. 2020; 4(150):14-17.
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.
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>.
8. Негрич О, Пирогова В, Негрич Т. Опитувальник Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 80636. 2018 лип. 30.

9. Nehrych O, Pyrohova V, Nehrych T. Assessment of sexual function in women with multiple sclerosis. In: Materials of RECOOP HST Association 8<sup>th</sup> Annual Project Review Meeting; 2017 Oct 19-21; Zagreb. Zagreb; 2017, p. 47.

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, Актуальні питання в неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування; 2018 Квіт 17-19; Львів. Львів; 2018. с. 54–55.

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.

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>

14. 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.

15. 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>.

## ДОДАТОК Б

### Відомості щодо апробації результатів дослідження.

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались на:

Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику (Тернопіль, 2017).

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017).

RECOOP HST Association 8<sup>th</sup> Annual Project Review Meeting (Загреб, 2017).

XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль 2019).

Науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019).

Міжнародному симпозіумі «Immunotechnology in Medicine 2019» Innovation SMART LION (Львів, 2019).

13th Congress of the European Society of Gynecology (Відень, 2019).