

Вплив гістеректомії на функцію збережених яєчників та корекція гормонального дисбалансу

О.М. Прощенко, І.Б. Венцківська

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

Мета дослідження: оцінювання гормональних порушень у пацієнок після радикального лікування з приводу лейоміоми матки та розроблення терапевтичних опцій для корекції.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне оцінювання перебігу післяопераційного періоду у 160 жінок репродуктивного віку, які прооперовані з приводу лейоміоми матки. Сформовано досліджувані групи: I група – 90 пацієнок, яким виконано вагінальну гістеректомію (ГЕ) з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників, та II група – 70 пацієнок, яким проведено класичну абдомінальну ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників. До контрольної групи увійшли 50 жінок репродуктивного віку з безсимптомною міомою.

Для оцінювання ефективності запропонованої програми було сформовано такі групи: основна група – 46 пацієнок, яким виконано вагінальну ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників, та 36 жінок, яким виконано абдомінальну ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників, – що отримувала запропоновану програму корекції, та група порівняння, у яку увійшли 44 та 34 хворі після вагінальної та абдомінальної ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників відповідно, у яких післяопераційний та реабілітаційний періоди моніторовані згідно із загальноприйнятими стандартами.

Діагностична програма включала оцінювання гормонального гомеостазу, опрацювання анкет-опитувальників для визначення ступеня тяжкості постгістеректомічного синдрому за допомогою модифікованого менопаузального індексу, вираженості урогенітальної та сексуальної дисфункції, а також визначення показників вальвовагінальної атрофії за шкалою Varlow.

Результати. Установлено наявність нейровегетативних симптомів у 36,7% жінок у I групі та 48,6% – у II групі, вегетосудинних симптомів – у 46,7% та 62,3% спостереженнях відповідно. Інсомнія характеризувалася порушенням саме процесу сну, збереженням відчуття втоми після пробудження. Необхідно відзначити зростання у період до 36 міс після операції частки серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія та їхнє поєднання), у 23,1% діагностовано дисгормональну мастопатію, удвічі частіше жінки повідомляли про артралгію, ранкову скутість суглобів, остеоалгію.

Оцінювання сексуальних порушень та проявів дисфункції урогенітального тракту дозволило відзначити найбільш вагому частку дизуричних скарг у 72,9% випадків у II групі після класичної трансабдомінальної ГЕ. До 36 міс після операції верифіковано субклінічний гіпотиреоз у 62,2% жінок I групи та у 31,4% – II групи; клінічно значущий гіпотиреоз – у 21,1% та 55,7% відповідно.

Слід зазначити, що у половини спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс із проявами гіпоестрогенії верифікують до 36 міс моніторингу. При цьому важливим фактором є вік пацієнок, яким виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються у більшому відсотку та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку.

При застосуванні запропонованої програми терапевтичних опцій після ГЕ зі збереженням яєчників спостерігали тенденцію до нормалізації середніх показників естрадіолу, прогестерону та тестостерону, констатовано наближення до референтних значень параметрів пролактину та кортизолу. Концентрація естрадіолу у жінок основної клінічної групи підвищувалася, хоча залишалася значно нижче вікової норми, і найбільш суттєво нормалізувалися зазначені параметри у жінок, що отримували замісну гормональну терапію. Клінічно позитивний ефект у пацієнок щодо вираженості нейровегетативних та психоемоційних проявів на фоні диференційованого лікування спостерігався уже після 3 міс від початку терапії.

Висновки. Отримані результати дозволили припустити, що оптимізація лікувальної програми із застосуванням запропонованого комплексу медикаментозних препаратів у жінок досліджуваних груп приводить до відносної нормалізації гормонального статусу та ініціації компенсаторно-приспосувальних реакцій організму. Це сприяє покращенню якості життя та нівелюванню симптомокомплексу гіпоестрогенемії.

Ключові слова: постгістеректомічний синдром, гормональні розлади, урогенітальні та сексуальні порушення, замісна гормонотерапія.

Effect of hysterectomy on the function of saved ovaries and correction of hormonal imbalance O.M. Proshchenko, I.B. Ventskivska

The objective: to assess the hormonal disorders in patients after the radical treatment for leiomyoma and to develop the therapeutic options for correction.

Materials and methods. The clinical and laboratory assessment of postoperative course after leiomyoma surgery in 160 women of reproductive age was carried out. The following groups of patients were formed: I group – 90 patients after vaginal hysterectomy (HE) with opportunistic salpingectomy and ovarian preservation, II group – 70 patients after abdominal HE with opportunistic salpingectomy and ovarian preservation. The control group included 50 women of reproductive age with asymptomatic leiomyoma.

Then the following groups were formed to assess the effectiveness of the proposed medical correction program: the main group – 46 patients after vaginal HE with fallopian tubes and 36 persons after abdominal HE with fallopian tubes – received the proposed medical correction program, and the comparison group – 44 and 34 individuals after vaginal and abdominal HE with opportunistic salpingectomy and ovarian preservation, respectively, with standard approach for postoperative and rehabilitative periods. The diagnostic program included the assessment of hormonal level, post-hysterectomy syndrome degree by modified menopausal index using survey, urogenital and sexual dysfunction, and the indicators of vulvovaginal atrophy according to the Barlow scale.

Results. Neurovegetative symptoms were observed in 36,7 % patients in the I group and 48.6 % - II group, vegetative-vascular symptoms – 46.7 % and 62.3 %, respectively. Insomnia was characterized by the sleep process disorders, the preservation of the feeling of fatigue after waking up. It is necessary to mention that an increase in the proportion of cardiovascular diseases up to 36 months after surgery (hypertension, dysghormonal cardiomyopathy and their combinations, 23.1 % were diagnosed with dysghormonal mastopathy, the women complained on arthralgia, morning joint stiffness, ostealgia twice more.

The assessment of sexual disorders and manifestations of urogenital tract dysfunction allowed to indicate the most significant rate of dysuria complains in 72.9 % of cases in the II group after classical abdominal HE. Up to 36 months after surgery the subclinical hypothyroidism was found in 62.2 % of women in the I group and 31.4 % – II group, clinically significant hypothyroidism – in 21.1 % and 55.7 %, respectively.

In the half of the cases the hormonal imbalance like hypoesrogenia was determined up to 36 months of monitoring without statistically significant differences between groups of different HE methodic. The main factor was patient's age in which endocrine, vegetative-vascular disorders and the clinical manifestations of psychosomatic are developed in a larger percentage of significantly earlier in women of late reproductive age.

The use of proposed program of therapeutic options after HE with ovarian preservation allowed to provide a tendency of the estradiol, progesterone and testosterone levels normalization, prolactin and cortisol concentrations were close to the reference values. Estradiol concentration in the women in main group increased, although it remained significantly below the age normal indices, and the most significant normalization of these parameters were determined in women who received hormonal replacement therapy. Clinically positive effect in patients on the severity of neurovegetative and psychoemotional manifestations on the background of differentiated treatment was observed after 3 months from the beginning of therapy.

Conclusions. The obtained results suggest that the optimization of the treatment program with the the proposed drugs in women in the groups leads to relative optimization of hormonal status and initiation of compensatory-adaptive responses of the organism, which improves the quality of life and eliminates symptoms of hypoestrogenism.

Keywords: *posthysterectomy syndrome, hormonal disorders, urogenital and sexual disorders, hormone replacement therapy.*

Влияние гистерэктомии на функцию сохраненных яичников и коррекция гормонального дисбаланса

O.Н. Проценко, И.Б. Венцовская

Цель исследования: оценка гормональных нарушений у пациенток после радикального лечения по поводу лейомиомы матки и разработка терапевтических опций коррекции.

Материалы и методы. Проведена клинико-лабораторная оценка течения послеоперационного периода у 160 женщин репродуктивного возраста, которые прооперированы по поводу лейомиомы матки. Сформированы исследуемые группы: I группа – 90 пациенток, которым выполнена вагинальная гистерэктомия (ГЭ) с оппортунистической сальпингэктомией с сохраненными яичниками, и II группа – 70 пациенток, которым проведена классическая абдоминальная ГЭ с оппортунистической сальпингэктомией с сохраненными яичниками. В контрольную группу вошли 50 женщины репродуктивного возраста с бессимптомной миомой.

Для оценки эффективности предложенной программы были сформированы следующие группы: основная группа – 46 пациенток, которым выполнена вагинальная ГЭ с оппортунистической сальпингэктомией, и 36 женщин, которым выполнена абдоминальная ГЭ с оппортунистической сальпингэктомией, – получавшая предложенную программу коррекции, и группа сравнения, в которую вошли 44 и 34 больные после вагинальной и абдоминальной ГЭ с маточными трубами соответственно, у которых послеоперационный и реабилитационный периоды мониторированы согласно общепринятым стандартам.

Диагностическая программа включала оценку гормонального гомеостаза, обработку анкет-опросников для определения степени тяжести постгистерэктомического синдрома с помощью модифицированного менопаузального индекса, выраженности уrogenитальной и сексуальной дисфункции, а также определение показателей вульвовагинальной атрофии по шкале Barlow.

Результати. Установлено наявність нейровегетативних симптомів у 36,7% жінок в I групі та 48,6% – в II групі, вегетосудинних симптомів – у 46,7% та 62,3% відповідно. Інсомнія характеризувалась порушенням самого процесу сну, збереженням відчуття втоми після пробудження. Необхідно відзначити зростання частоти в період до 36 міс після операції частоти серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія та їх поєднання), у 23,1% діагностована дисгормональна мастопатія, вдвоє частіше жінки повідомляли про артралгії, ранню скованість суглобів, остеоалгії.

Оцінка сексуальних порушень та проявів дисфункції уrogenітального тракту дозволила відзначити найбільш значущу частоту дисуричних скарг у 72,9% випадків в II групі після класичної трансабдомінальної ГЕ. До 36 міс після операції верифіковано субклінічний гіпотиреоз у 62,2% жінок I групи та у 31,4% – II групи; клінічно значущий гіпотиреоз – у 21,1% та 55,7% відповідно.

Слід зазначити, що у половині спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс з проявами гіпоестрогенії верифікують до 36 міс моніторингу. При цьому важливим фактором є вік пацієнток, у яких виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються в більшій частині та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку.

При застосуванні запропонованої програми терапевтичних опцій після ГЕ з збереженням яєчників спостерігали тенденцію до нормалізації середніх показників естрадіолу, прогестерону та тестостерону, констатовано наближення до референтних значень параметрів пролактину та кортизолу. Концентрація естрадіолу у жінок основної клінічної групи підвищилась, хоча залишалась значно нижчою за вікову норму, та найбільш значущо нормалізувалась зазначені параметри у жінок, у яких виконано заміщену гормональну терапію. Клінічно позитивний ефект у пацієнток щодо вираженості нейровегетативних та психоемоційних проявів на фоні диференційованого лікування спостерігано вже після 3 міс від початку терапії.

Висновки. Отримані результати дозволяють передбачити, що оптимізація лікувальної програми з використанням комплексних медикаментозних засобів у жінок досліджуваної групи призводить до часткової нормалізації гормонального статусу та ініціації компенсаторно-приспособлювальних реакцій організму. Це сприяє покращенню якості життя та нивелюванню симптомокомплексу гіпоестрогенії.

Ключові слова: постгістеректомічний синдром, гормональні порушення, уrogenітальні та сексуальні порушення, заміслювальна гормонотерапія.

В останні роки гістеректомія (ГЕ) є найбільш частим оперативним втручанням, становлячи більше 40%, згідно з даними вітчизняних та зарубіжних джерел [1–4]. Близько 90% ГЕ виконують з приводу доброякісних процесів матки, де третину показань у структурі становить лейоміома матки з ускладненим перебігом [1, 3].

Як демонструють літературні джерела, матка має власну ендокринну активність за рахунок складної системи біологічно активних речовин, що впливають як на центральні регуляторні механізми, так і на яєчники безпосередньо [5, 6]. Наприклад, ціла низка біологічно активних речовин, що синтезуються у матці, зокрема простагландини, депресорно впливають на регуляцію артеріального тиску, володіють досить значущими антиатерогенними та антитромботичними властивостями, а видалення матки як важливого ендокринного органу ініціює функціональну поломку регулювальних структур мозку, що призводить до порушення стероїдогенезу у яєчниковій тканині. Крім того, у тканині піхви, сечівника, сечового міхура містяться рецептори до естрогенів, що в умовах гормонального дисбалансу може зумовлювати маніфестації клінічних проявів вульвовагінітів, розвиток сухості слизової оболонки, диспареунії, полікурії, ніктурії та ознаки нетримання сечі [7–9].

Важливими проявами патогенетичної картини ендокринно-обмінних розладів у жінок, що перенесли ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією та збереженням яєчкової тканини, все ж таки залишається гіпоестрогенія. При цьому метаболічна та гормональна функції периферійних ендокринних залоз у даній категорії пацієнток залишаються маловивченими, а наукові положення зберігають елементи дискусії та неоднозначності, тоді як існуючі літературні дані є суперечливими та небагаточисленними.

Висока поширеність постгістеректомічного синдрому у пацієнток, які перебувають у розквіті своєї професійної та суспільної діяльності, багатогранність його проявів та наростання ступеня їхньої тяжкості є значною медичною та соціальною проблемою [10, 11]. Це зберігає актуальність та доцільність наукових пошуків. Власне тому в останні роки все частіше науковці та практики акцентують увагу не тільки на усунення патологічної картини симптомокомплексу психоемоційних, вегетосудинних та соматичних проявів після ГЕ, але і на збереження якості життя, що напряму пов'язано із гормональним дисбалансом.

Сучасні принципи щодо терапевтичного впливу на ендокринний дисбаланс після ГЕ базуються на підходах до вибору естрогенів як компонента коригувальної терапії у таких пацієнток із урахуванням «метаболічної нейтральності» обраних препаратів. Проте лікувальна програма у даній категорії жінок не завжди є персоналізованою, а доцільність її призначення у практичній медицині зберігає елементи дискусії та неоднозначності підходів.

Мета дослідження: оцінювання гормональних порушень у пацієнток після радикального лікування з приводу лейоміоми матки та розроблення терапевтичних опцій для корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У даному дослідженні проведено клініко-лабораторне оцінювання перебігу післяопераційного періоду у віддалені терміни у 160 жінок репродуктивного віку, у яких була проведена ГЕ з приводу лейоміоми матки.

Було сформовано дві досліджувані групи:

I група – 90 пацієнток, у яких була виконана вагінальна ГЕ із опортуністичною сальпінгектомією зі збе-

реженням яєчників, як класична, так і асоційована із лапароскопічним доступом,

II група – 70 пацієнок, у яких була виконана класична абдомінальна ГЕ із опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників.

До контрольної групи увійшли 50 жінок репродуктивного віку із безсимптомною міомою.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнок від 40 до 49 років, ГЕ з приводу міоми матки з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчничкової тканини, згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: тяжкі соматичні захворювання, які формували преморбідний фон пацієнтки до операції, оваріоектомія в анамнезі, онкологічні процеси будь-якої локалізації або підозра на їхню наявність, абсолютні протипоказання для призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ), відмова пацієнок від участі у дослідженні.

Для оцінювання ефективності запропонованої програми ПГЕС було сформовано дві групи: основна група (увійшли 46 пацієнок, яким виконана вагінальна ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією, та 36 пацієнок з абдомінальною ГЕ), де жінки отримували запропоновану програму корекції. Параметри оцінки ефективності запропонованої лікувальної програми були зіставлені з даними групи порівняння (44 пацієнтки, яким виконана вагінальна ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією та 34 пацієнтки з абдомінальною ГЕ), де післяопераційний та реабілітаційний періоди моніторовані згідно із загальноприйнятими стандартами. Досліджувані групи зіставні за віком, антропометричними показниками, соціальним статусом та частотою екстрагенітальної патології ($p > 0,05$).

Система терапевтичних опцій у пацієнок основної групи включала корекцію з використанням психологічних технік у кабінеті психолога, а також застосування препаратів психофармакологічної групи: гліцин; мелатонін з метою профілактики порушень сну, для зниження проявів венозного застою – ангіопротектори із капляростабілізуючою дією (біофлавоноїди) протягом трьох місяців. У віддалений післяопераційний період у пацієнок з вираженими проявами ПГЕС – препарати групи ЗГТ з трансдермальним методом використання. У довготривалій перспективі запропонували підтримувальну терапію негормональним природним засобом *Cimicifuga racemosa* з тривалим режимом використання.

Діагностична програма включала оцінювання гормонального гомеостазу, опрацювання анкет-опитувальників для визначення ступеня тяжкості постгістеректомічного синдрому з допомогою модифікованого менопаузального індексу, вираженості уrogenітальної та сексуальної дисфункції із використанням стандартизованої системи POP-Q, що проводили на всіх етапах моніторингу післяопераційного періоду та реабілітації протягом 12 міс та 36 міс після оперативного втручання. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи оцінювали до та після оперативного втручання за вмістом у сироватці крові рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону та

пролактину, а також антимюллерова гормону (АМГ) методом імуноферментного аналізу. Проведено визначення показників вульвовагінальної атрофії за шкалою Barlow.

Усі питання щодо можливості проведення цих досліджень були узгоджені з комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 140 від 21.12.2020 р. Дослідження виконували із аналізом медичної документації перед оперативним лікуванням ретроспективно, усі пацієнтки дали добровільну згоду на обстеження.

Дані динамічного моніторингу за пацієнтками були уведені у створену в пакеті Microsoft Office Excel базу, а їхнє статистичне оброблення та графічне представлення здійснювали із застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA v. 10 і за допомогою прикладної програми Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показаннями до ГЕ були:

- лейоміома матки з геморагічним синдромом на фоні неефективності консервативної терапії (50 жінок I групи – 55,56% і 40 жінок II групи – 57,1%), у тому числі із типом вузлів 2, 2-5,
- великі розміри або швидкий ріст міоми (14 жінок I групи – 15,56% і 17 жінок II групи – 24,29%),
- лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом та доброякісними ретенційними утворами яєчників (17 жінок I групи – 18,88% і 23 жінки II групи – 32,86%),
- лейоміома матки, поєднана із рецидивною залозистою гіперплазією ендометрія (32 жінки I групи – 35,56% і 31 жінка II групи – 44,29%)

Оцінка гормонального дисбалансу у групах обстежених жінок представлена у табл. 1. Вона дозволила продемонструвати напередодні операції зміни вихідного рівня гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ).

Найбільш виражені зміни визначено у 28 жінок I групи – 31,11% і 31 жінки II групи – 37,14% порівняно з контролем – в 11 жінок – 22,0%. При цьому середній рівень гонадотропінів становив $13,26 \pm 8,12$ МО/мл та $12,18 \pm 2,16$ МО/мл відповідно, що в 1,2 раза вище проти показників контрольної групи – $10,06 \pm 2,12$ МО/мл та $9,16 \pm 1,14$ МО/мл.

Через 12 міс післяопераційного періоду спостерігалася тенденція до зростання рівня ФСГ у 2,2 раза, ЛГ – в 1,6 раза проти даних контролю ($p < 0,05$). Статистично значущі зміни виявлено у 34 жінок I групи – 37,78% і 39 пацієнок II групи – 55,71% і тільки у 41 (25,6%) пацієнтки відзначено наближення наведених показників до референтних значень. Що стосується рівня стероїдних гормонів, то напередодні операції спостерігалася домінування стану гіперстрогенії, що підтверджувалося зростанням середніх значень естрадіолу в 1,5 раза проти даних контролю ($p < 0,05$).

Через 12 міс моніторингу після оперативного втручання середні показники даного пулу стероїдних

Показники рівнів гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок досліджуваних груп через 12 міс після гістеректомії зі збереженням яєчників, М±m

Показник	Середні значення вихідних даних	I група, n=90	II група, n=70	Контрольна група, n=50
ФСГ, мМО/мл	13,26±8,12	19,62±1,24*	20,18±1,42*	10,06±2,12
ЛГ, мМО/мл	12,18±2,16*	10,68±3,24	11,28±2,32	9,16±1,14
ФСГ/ЛГ	1,08±0,14	1,84±0,66**	1,79±0,14**	1,09±0,08
ЛГ/ФСГ	0,91±0,02	0,54±0,14**	0,56±0,04**	0,91±0,03
Пролактин, мМО/л	486,92±22,63*	624,32±34,23**	662,24±35,42**	298,26±6,34
Естрадіол, пг/мл	296,92±16,14*	106,64±4,14**	98,44±4,22**	198,22±14,12
Прогестерон, нг/мл	1,96±0,02	1,12±0,01**	1,16±0,04**	1,90±0,03
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,12*	2,44±0,10*	2,36±0,03*	1,48±0,03
Кортизол, нмоль/л	499,60±12,12*	564,82±32,12**	618,62±22,12**	268,32±12,18

Примітки: * – різниця достовірна щодо показників групи контролю, $p < 0,05$; ** – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p < 0,05$.

гормонів продемонстрували зниження параметрів у всіх пацієток II групи та у 47 (52,2%) зразках у I групі ($p < 0,05$), причому статистично значуще – у 3,0 раза проти вихідних даних. Середні вихідні рівні прогестерону суттєво не відрізнялися від даних контролю, проте зменшувалися (в 1,8 раза) через 12 міс спостереження.

Рівень пролактину напередодні операції зростав в 1,6 раза і демонстрував тенденцію до підвищених параметрів (у 2,2 раза проти даних контролю, $p < 0,05$) протягом 12 міс післяопераційного періоду. Це свідчить про домінування стресорної компоненти психологічного захисту організму та підтверджується високими показниками кортизолу (у 2,3 раза), поступово наближаючись до вихідних даних у наступні 36 міс моніторингу (табл. 2).

Рівень пулу андрогенів протягом 12 міс після операційного спостереження залишався статистично значуще вищим в обох досліджуваних групах порівняно із контролем (в 1,7 раза). Це слід пов'язати із компенсаторним посиленням функції надниркових залоз, а також імовірною периферійною конверсією андрогенів з позагонадних джерел синтезу естрогенів (жирової тканини).

Дослідження клінічних проявів ПГЕС протягом року післяопераційного періоду за допомогою опитувальників дозволило встановити наявність нейровегетативних симптомів у 33 (36,7%) спостереженнях у I групі та у 34 (48,6%) – у II групі, вегетосудинних симптомів («приливи», слабкість, пітливість) – у 42 (46,7%) та 45 (62,3%) спостереженнях відповідно.

Основними скаргами нейровегетативного характеру були лабільність АТ, цефалгія, тахікардія у спокої, дисомнія, парестезії та оніміння кінцівок, сухість та в'ялість шкіри. Психоемоційні розлади проявлялися емоційною лабільністю, дратівливістю, підвищеною втомою, зниженням працездатності, погіршенням пам'яті, зниженням та втратою лібідо. Депресивні стани протягом першого року після операції зазначали 44 (27,5%) пацієтки обох груп. Інсомнія (порушення режиму сну/неспанья) характеризувалася порушенням саме процесу сну – пацієтки вказували на «розірваний» сон, відзначали незадоволе-

ність його якістю, збереженням відчуття втоми після пробудження.

З іншого боку, прогресування психоемоційних порушень зумовлюють генітоуринарні та сексуальні розлади, які встановлено у 27 (19,3%) випадках через 12 міс після оперативного втручання. Вони ж посилюються із часом, вочевидь, під впливом прогресуючого порушення яєчникового стероїдогенезу. Поєднання мінімальних дизуричних, сексуальних розладів та порушення мікробіоти піхви встановлено практично у половини опитаних в обох групах – у 42 жінок I групи – 46,66% і 31 жінки II групи – 44,29%.

Кольпоскопічне дослідження продемонструвало зростання частки клінічних проявів атрофічного процесу слизової оболонки піхви у третині спостережень в обох групах (стоншення епітеліального шару, його кровоточивість та схильність до травматизації), дві третини пацієток оцінили свій стан за шкалою D. Barlow у 2–3 бали, тобто відзначили дисконфорт, що погіршує повсякденне життя, та інші порушення помірного вираженості. У даній категорії пацієток зазначені симптоми залежали від віку (ступінь вираженості вульвовагінальної атрофії був більш виражений у жінок пізнього репродуктивного віку).

Результати аналітичного опрацювання опитувальників свідчать про відмінності щодо частки погіршення сексуальної функції та уродинамічних розладів у пацієток II групи, яким була виконана класична трансабдомінальна ГЕ.

Низький індекс ЛГ/ФСГ у жінок досліджуваних груп інформує про інволютивні процеси у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники. Це корелювало із появою у цих пацієток нейровегетативної й психоемоційної симптоматики, ознак вульвовагінальної атрофії, сексуальної дисфункції і стало критерієм для застосування в реабілітаційній програмі препаратів естрадіолу.

Показники гормонального статусу у динаміці пізнього післяопераційного періоду представлено у табл. 2.

Через 36 міс післяопераційного періоду у 61 (67,7%) пацієтки I групи рівень ФСГ залишався незмінно вищим проти даних контролю, і практич-

Показники рівнів гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок досліджуваних груп через 36 міс після гістеректомії зі збереженням яєчників, М±m

Показник	Середні значення вихідних даних	I група, n=90		II група, n=70		Контрольна група, n=50
		Основна група, n=46	Група порівняння, n=44	Основна група, n=36	Група порівняння, n=34	
ФСГ, мМО/мл	13,26±8,12	17,76±1,14*	25,12±2,10* [*]	18,128±1,22*	30,13±2,14**	12,76±3,12
ЛГ, мМО/мл	12,18±2,16*	10,18±1,12	15,86±1,12*	10,04±1,12	17,84±1,15**	9,98±5,14
Пролактин, мМО/л	486,92±22,63*	319,82±32,42**	378,26±22,20*	321,12±31,24**	346,62±25,30*	318,26±8,34
Естрадіол, пг/мл	296,92±16,14*	139,44±3,16**	69,12±16,10**	142,24±2,26**	99,11±2,60**	158,22±4,12
Прогестерон, нг/мл	1,96±0,02	1,18±0,02*	0,98±0,32	1,21±0,011*	1,12±0,13	1,54±0,03
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,12*	1,78±0,12**	1,28±0,12*	1,86±0,06**	1,19±0,11*	1,98±0,03
Кортизол, нмоль/л	499,60±12,12*	354,42±24,12**	386,26±12,32*	328,12±10,16**	416,54±15,34*	268,32±12,18

Примітки: * – різниця достовірна щодо показників групи контролю, $p < 0,05$; * – різниця достовірна щодо вихідних даних, $p < 0,05$.

но у всіх жінок II групи цей параметр підвищувався вдвічі зі збереженням стабільно високих показників. У третини пацієток через 36 міс моніторингу відзначено підвищення рівня естрадіолу паралельно зростанню концентрації ФСГ, що можна розцінити як гормональну картину перехідного, перименопаузального періоду. Від 12 до 36 міс вміст естрадіолу знижувався до межі постменопаузальних значень у 44 (27,5%) пацієток обох груп ($p < 0,05$) і залишався стабільно низьким – у 2,6 раза проти вихідних даних без статистично значущих коливань прогестерону. При встановленні у них клінічних проявів гіпоестрогенемії цим пацієткам було запропоновано додатково застосування ЗГТ за відсутності протипоказань.

Отримані результати продемонстрували, що при застосуванні запропонованої програми терапевтичних опцій після ГЕ зі збереженням яєчників спостерігалися тенденція до нормалізації середніх показників естрадіолу, прогестерону і тестостерону, хоча концентрація естрадіолу залишалася нижчою проти даних контролю (139,44±3,16, 142,24±2,26 пг/мл проти 158,22±4,12 пг/мл відповідно).

Слід зазначити, що констатовано наближення до референтних значень параметрів пролактину та кортизолу. Середній показник кортизолу у I і II основних групах становив 354,42±24,12 нмоль/л і 328,12±10,16 нмоль/л відповідно, показник контролю – 268,32±12,18 нмоль/л, а в групах порівняння 386,26±12,32 нмоль/л і 416,54±15,34 нмоль/л відповідно. Так, розвитком хронічної гіперкортизолемії можна, з іншого боку, пояснити розвиток депресії у таких жінок. У результаті даного дослідження було виявлено взаємозв'язок рівня кортизолу з психоемоційними, депресивними та емоційно-афективними проявами, що доводить участь структур лімбічної системи у розвитку розладів психовегетативної сфери і є свідченням вагомості ролі кортизолу, що синтезується у відповідь на операційний стрес, а також може бути критерієм ефективності, доцільності та позитивного впливу терапевтичних засобів у процесі моніторингу.

У групі порівняння через 36 міс констатовано зниження рівня тестостерону (на 20,0%), що у комплексі

змінювало сексуальну мотивацію, додатково спричинювало розвиток урогенітальних порушень та погіршення психологічного стану жінки у віддалений післяопераційний період.

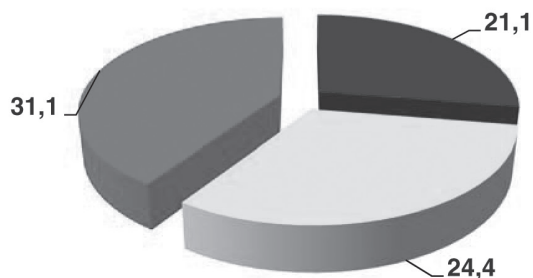
Характеризуючи частоту соматичних проявів у даної категорії пацієток, необхідно відзначити зростання саме через 36 міс після операції частки серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія та їхнє поєднання). Удвічі частіше жінки фіксували артралгії, ранкову скутість суглобів, остеоалгії. Головними ж скаргами на розлади психоемоційної сфери у цей період були порушення когнітивної функції та збереження транзитних депресивних станів у третини пацієток групи порівняння (22 спостереження – 28,20%), які майже не фіксували в основній групі – 7 (8,53%).

Оцінювання сексуальних порушень та проявів дисфункції урогенітального тракту дозволило зафіксувати найбільш вагомому частку саме дизуричних скарг, причому частіше у пацієток (5 – 13,88%, 21 – 61,76%) II групи після класичної трансабдомінальної ГЕ. У даної категорії пацієток через 36 міс моніторингу відзначали клінічні прояви нетримання сечі, що поєднувалися з поліакіурією, ніктурією, імперативним позивом, загострювалися при споживанні алкоголю, супроводжувалися цисталгією та пролапсом статевих органів I–II ст.

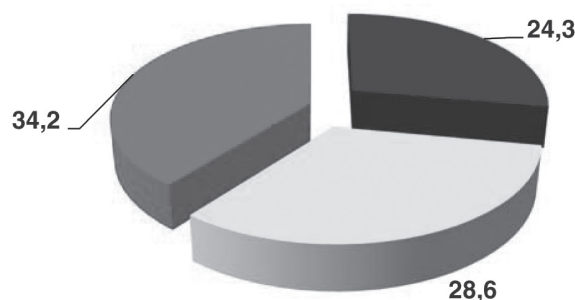
Установлене у майже половини (42 жінки I групи – 46,66% і 31 жінка II групи – 44,29%) опитаних в обох групах через рік після ГЕ поєднання мінімальних дизуричних, сексуальних порушень та дисбіозу піхви практично нівелювалось в основній групі (I група: 5 – 10,86% і II група: 5 – 13,89%) й, навпаки, мало тенденцію до посилення вираженості й спостерігалось у більшій частці у групі порівняння (I група: 25 – 56,82% і II група: 22 – 64,71%). Домінуючими через 36 міс спостереження були такі симптоми, як сухість та свербіж, часто – диспареунія та вульводінія.

Клінічно позитивний ефект у пацієток щодо вираженості нейровегетативних та психоемоційних проявів на фоні диференційованого лікування спостерігався уже після 3 міс від початку терапії. У 58 (86,57%) із 67 спостережень в основній групі нівелювалась

I група, n=90



II група, n=70



■ Після операції □ Протягом 12 міс ■ Через 36 міс

Частка клінічних проявів гіпоестрогенного стану у пацієток досліджуваних груп (n=160),%

симптоматика «приливів», пітливості, стабілізувався АТ, покращився сон, настрої, підвищилася працездатність, тоді як серед пацієток групи порівняння, де дотримувалися традиційного підходу, позитивний ефект відзначали тільки у 13 (16,67%) осіб.

Слід зазначити, що у половини спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс із проявами гіпоестрогенії верифікують до 36 міс моніторингу. При цьому важливим фактором є вік пацієток, яким виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються у більшому відсотку та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку.

Терміни появи гормонального дисбалансу та гіпоестрогенії із відповідною клінічною симптоматикою подані на рисунку.

Як демонструють дані, представлені на рисунку, одразу ж після оперативного втручання клінічні прояви гіпоестрогенії відмітили без статистично значущих відхилень в обох групах, хоча у пацієток з класичною трансабдомінальною ГЕ клінічні прояви ПГЕС фіксували у кожній четвертій пацієнтки I групи та у третині осіб у II групі, через 36 міс після оперативного лікування – кожна третя пацієнтка обох досліджуваних груп вказувала на клінічні прояви гіпоестрогенного стану різного ступеня вираженості.

Отже, отримані результати дозволили припустити, що оптимізація лікувальної програми із застосуванням запропонованого комплексу медикаментозних препаратів у жінок досліджуваних груп сприяє відносній оптимізації гормонального статусу та ініціації компенсаторно-приспосовувальної реакції організму.

Частка ГЕ у структурі гінекологічних операцій у світі досягає 35–50%, при цьому середній вік пацієток, за даними вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, становить 40–44 роки [3, 4]. Незважаючи на поширення та популяризацію консервативних методів, основним підходом у лікуванні лейоміоми матки залишається ГЕ, яка хоча і усуває проблему та симптоматику ускладненої пухлини, проте і формує складні глобальні патогенетичні перебудови в організмі, які проявляються симптомокомплексом ПГЕС, висту-

пають основними предикторами атеросклеротичних уражень судинної стінки та розвитку соматичної патології, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань та метаболічних порушень [11–14].

На сьогодні увагу науковців, учених та практиків щодо етіології, профілактики та лікування ПГЕС було сконцентровано на порушенні оваріального стероїдогенезу. У результаті ГЕ та порушення кровопостачання, іннервації та функції яєчників в організмі розвиваються характерні психоемоційні, нейровегетативні, судинні, метаболічні, уrogenітальні, сексуальні та інші розлади, зумовлені естрогендефіцитним станом, тісно асоціюючись із розвитком астенії та синдромом хронічної втоми. Це суттєво знижує якість життя, спричинює виникнення фізичної та соціальної дезадаптації пацієток [15–18].

ПГЕС у 20–80% зумовлює випадіння функції яєчників, і ступінь вираженості дефіциту стероїдогенезу залежить від віку пацієнтки, преморбідного фону, характеру супутніх захворювань, а також об'єму оперативних втручань та особливостей кровопостачання яєчників [19–22]. Це підтверджено і результатами даного наукового пошуку – домінування нейровегетативних та вегетосудинних симптомів у більшості спостережень.

Загальноприйнятим є факт, що пусковим чинником формування гіпоестрогенемії після ГЕ, навіть зі збереженням яєчничкової тканини, є порушення мікроциркуляції яєчників внаслідок виключення із кровопостачання гілок маткових артерій та розвитку стрес-реакції з викидом біологічно активних речовин. Це зумовлює зміну внутрішньорганної архітекtonіки судинної системи яєчників, порушення інтраоваріального кровотоку, зростання венозного застою та лімфостазу, вторинно погіршуючи адекватне кровопостачання. Наслідкова ішемія яєчників спричинює не тільки перебудову судинної архітекtonіки, але і наслідкове зниження стероїдогенезу, овуляторного резерву та структурну дегенерацію тканинних елементів [16, 20].

Наявність у пацієнтки анатомічного варіанта кровопостачання гонад з домінуванням маткової судинної системи визначає ступінь ішемізації та вираженість естрогенного дефіциту, а одномоментне видалення матки та нівелювання ролі функціонуючого

ендометрія як рецепторного органа нейроендокринних взаємодій демонструє зниження рівня активності стероїдогенезу [16]. Власне прогресуюча ішемізація яєчників, венозне кровонаповнення та лімфостаз прискорюють дегенеративні й атрофічні процеси та зумовлюють пригнічення оваріальної та гормонопродукувальної функції яєчників, що робить обґрунтованим та доцільним використання венотоніків.

Слід відзначити, що стероїдний дисбаланс, що супроводжує радикальні оперативні втручання, навіть зі збереженням тканини яєчника, характеризується гіпоестрогенним статусом. Естрогени здійснюють суттєвий вплив на нарвово-м'язову систему піхви з подальшою нормалізацією тону та скоротливої активності її стінок, а естрогенний дефіцит може бути чинником атонії піхвових стінок та розвитку їхнього опущення. На думку багатьох авторів, ці фактори, разом зі станом гіпоестрогенії, призводять до розвитку основних симптомів дизуричних проявів (нетримання сечі, полакіурія, ніктурія та цисталгія) [8, 23–25]. Водночас літературні джерела демонструють, що призначення естрогенів сприяє проліферації епітелію піхви, відновленню нормальної популяції лактобацил та кислого рН-середовища, покращуючи кровопостачання стінки сечівника, м'язів тазового дна, колагенових структур зв'язкового апарату, стимуляції синтезу місцевих факторів імунного захисту – нівелюючи симптоми генітоуринарного синдрому [26, 27].

Зазначені вище питання є досить актуальними ще й тому, що нейровегетативні та вазомоторні прояви, які супроводжують постгістеректомічний синдром, мають тенденцію до зменшення навіть без специфічної гормональної терапії, у той час як симптоми генітоуринарного синдрому зберігаються, прогресують, суттєво погіршуючи параметри якості життя [24, 25]. І незважаючи на те що, згідно з літературними даними, після ГЕ рівні статевих гормонів частіше за все наближаються до референтних значень, у «гормонально зміненому статусі» організму жінки сама операція є тригерним фактором, що прискорює настання природної менопаузи, особливо у молодих жінок [9, 18].

ВИСНОВКИ

Оперативне лікування лейоміоми, на жаль, не повною мірою усуває проблеми зі здоров'ям та

якістю життя жінки, демонструючи яскраву картину патологічних станів, зумовлених нейроендокринними та вегетосудинними порушеннями внаслідок дефіциту гормонів на тлі гістеректомії (ГЕ), навіть зі збереженням яєчників. Це вимагає ретельного моніторингу післяопераційного періоду та своєчасної корекції проявів постгістеректомічного синдрому.

Виконання ГЕ зумовлює поглиблення гормонального дисбалансу, посилюючи цей важливий компонент патогенетичного механізму, що проявляється вираженою гіпоестрогенією, зміною рівнів фолікулостимулювального, лютеїнізуючого гормонів, естрогенів, прогестерону, андрогенів, пролактину та кортизолу. Результатами даного дослідження продемонстровано (через 36 міс спостереження) статистичне зниження сироваткового рівня естрадіолу, зниження рівня тестостерону, що змінює сексуальну мотивацію, зумовлює розвиток урогенітальних порушень та визначає аномальність психологічного стану жінки у післяопераційний період, а підвищений рівень кортизолу як стресового гормону може слугувати чинником ендогенної депресії.

Отже, у половини спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс верифікують через 36 міс моніторингу, клінічні прояви гіпоестрогенного стану відзначено у кожній третій пацієнтки. При цьому важливим фактором є вік пацієнток, яким виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються у більшому відсотку та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку. Проте результати аналітичного опрацювання опитувальників свідчать про суттєві відмінності щодо частки зниженням сексуальної функції та уродинамічних розладів у пацієнток II групи, де була виконана класична трансабдомінальна ГЕ.

Ураховуючи отримані результати, вважаємо використання даного комплексу засобів у пацієнток з ГЕ патогенетично обґрунтованим та доцільним, незалежно від збереження гонад, з позицій нівелювання нейровегетативної, судинної симптоматики, а також профілактики інших, асоційованих із віком та гормональним дисбалансом, захворювань та станів.

Відомості про авторів

Прощенко Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Венцківська Ірина Борисівна – д-р мед. наук, завідувачка кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ventskivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

Information about the authors

Proshchenko Olha M. – PhD, assistant of the Department Obstetrics and Gynecology №1 Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Ventskivska Iryna B. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department Obstetrics and Gynecology №1 Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ventskivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

ПОСИЛАННЯ

1. Parashchuk YUS, Hryshchenko MH, Parashchuk VYU. Operatyvna hinekologiya: navch. posibnyk. Kharkiv: KHNMU; 2017. 132 s.
2. Roseske NC. Hysterectomy and other gynecological surgeries: a psychological view. Women's place in med psychol interfaces. 2007;1:172-80. doi: 10.1007/978-1-4615-8840-5_16.
3. Fernandez H, Farrugia M, Jones SE, Mauskopf JA, Oppelt P, Subramanian D. Rate, type, and cost of invasive interventions for uterine myomas in Germany, France, and England. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(1):40-6. doi: 10.1016/j.jmig.2008.09.581.
4. Reboul Q, Mehdi A, Chauleur C. Vaginal hysterectomy in outpatient procedure: Feasibility and satisfaction study. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018;46(2):65-70. doi: 10.1016/j.gofs.2017.12.010.
5. Semenyuk LM, Demyanenko LV, Yarotska KM. Endokrynni dysbalansy yak predyktor formuvannya posthisterktomichnoho syndromu u zhinok reproduktyvnoho viku. Zb nauk prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2018;31(1):171-5.
6. Lee DY, Park HJ, Kim BG, Bae D-S, Yoon B-K, Choi D. Change in the ovarian environment after hysterectomy as assessed by ovarian arterial blood flow indices and serum anti-Mullerian hormone levels. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(1):82-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.037.
7. Lashkul OS. Kachestvo zhnizni i seksualnaya funktsiya u zhenshchin, operirovannykh na organakh reproduktyvnoy systemy. Zaporozhskiy med zhurn. 2018;20(1(106)):76-81.
8. Robinson D, Iozz-Hobson P, Cardoso L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause. 2013;19:155-62. doi: 10.1177/1754045313511398.
9. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. BJOG. 2005;112(7):956-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00696.x.
10. Shcherbyna MO, Skorbach OI, Skorbach YUI, Dynnik OO, Kuzmina OO. Kliniko-metabolichni naslidky posthisterektomichnoho syndromu. Zb nauk prats Asotsiatsiyi akusher-hinekolog Ukrainy. 2017;2(40):296-30.
11. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. J Obstet Gynecol. 2011;118(6):1271-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e318236fd12.
12. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Elizabeth AS. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. Menopause. 2018;25(5):483-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001043.
13. Ching-Hsiang C, Weishan C, I-Ju T, Chung YH, Jen-Hung W, Shinn-Zong L, et al. Diabetes mellitus risk after hysterectomy. Medicine. 2021;100(4):e24468. doi: 10.1097/MD.00000000000024468.
14. Richards DH. A post-hysterectomy syndrome. Lancet. 1974;2(7887):983-5. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92074-1.
15. Vomvolaki E, Kalmantis K, Kioses E, Antsaklis A. The effect of hysterectomy on sexuality and psychological changes. Eur J Contraception Reprod Health Care. 2006;11(1):23-7. doi: 10.1080/13625180500430200.
16. Lypchanska HM, Kvashenko VP, Holubyatnykov IV. Osoblyvosti hemodynamiky yayechnykh pislyu histerektomiyi u zhinok reproduktyvnoho viku. Visn. Khark. nats. un-tu. 2006;20:102-6.
17. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. J Obstet Gynecol. 1986;68(6):847-9.
18. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. Menopause Int. 2010;16(2):56-9. doi: 10.1258/mi.2010.010022.
19. Kostikov W. Osoblyvosti operatyvnoho likuvannya hinekologichnykh zakhvoryuvan laparotomichnym ta laparoskopichnym dostupom u zhinok z ekstrahenital noyu patolohiyeyu. Zdorove zhenshchyny. 2017;120(4):111-4.
20. Nah s EAP, Pontes A, Nahas-Neto J, Borges VTM, Dias R, Traiman P. Effect of Total Abdominal Hysterectomy on Ovarian Blood Supply in Women of Reproductive Age. J Ultrasound Med. 2005;24:169-74. doi: 10.7863/jum.2005.24.2.169.
21. Guldberg R, Wehberg S, Skovlund CW, Mogensen O, Lidegaard O. Salpingectomy as standard at hysterectomy? A Danish cohort study, 1977-2010. BMJ Open. 2013;3(6):e002845. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002845.
22. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: Primum non nocere. Gynecol Oncol. 2013;129:448-51. doi: 10.1016/j.ygy.2013.03.023.
23. Horovoho VI, Yatsyniy OI. Netrymanya sechi u zhinok: navch pos. Vinnytsya: TOV "TVORY"; 2020. 472 s.
24. L thje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. Maturitas. 2014;77(1):32-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018.
25. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary incontinence in women. A review. JAMA. 2017;318:1592-604.
26. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(5): CD008830. doi: 10.1002/14651858.CD008830.pub3. doi: 10.1002/14651858.
27. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society Menopause. 2017;24(7):728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

Стаття надійшла до редакції 13.04.2022. – Дата першого рішення 18.04.2022. – Стаття подана до друку 16.05.2022