

# Фактори ризику формування неспроможності рубця на матці після кесаревого розтину: параметри порушення репродуктивного здоров'я

М.-В. І. Шутак, О. М. Макачук, О. М. Перхулін, І. Т. Кишакевич  
Івано-Франківський національний медичний університет

Частота проведення кесаревого розтину (КР) протягом останніх десятиліть демонструє тенденцію до зростання в усьому світі, досягаючи в Україні впродовж останніх п'яти років показника до 26%. Збільшення частки абдомінального розродження має низку негативних наслідків, зокрема зростання кількості жінок репродуктивного віку з рубцем на матці, які планують вагітність у майбутньому. Саме тому актуальною є проблема спроможності післяопераційного рубця та впливу «оперованої матки» на перебіг наступних вагітностей, пологів і загальне репродуктивне здоров'я жінки. **Мета дослідження:** оцінка параметрів репродуктивного здоров'я жінок після КР, пошук найбільш імовірних факторів формування неспроможного рубця на матці та стратифікація ризику репродуктивних порушень.

**Матеріали та методи.** Обстежено 122 пацієнтки: 92 жінки з післяопераційним рубцем на матці після КР в анамнезі (основна група) та 30 умовно здорових жінок (контрольна група), які перебували під наглядом із приводу безпліддя чоловічого генезу. Основна група була поділена на дві підгрупи: підгрупа А – 50 пацієнток (54,3%) з абдомінальним розродженням в анамнезі, які зверталися із симптомами «синдрому оперованої матки», та підгрупа В – 42 жінки (45,7%) з абдомінальним розродженням в анамнезі, але без наявності симптомів «синдрому оперованої матки». Проведено аналітичне опрацювання даних анамнезу, скарг і результатів інструментальних методів обстеження (ультразвукове дослідження (УЗД), діагностична гістероскопія).

**Результати.** За результатами трансвагінального УЗД, істмоцеле діагностовано у 2,9 раза частіше у пацієнток підгрупи А (відношення шансів (ВШ) = 5,98,  $p < 0,001$ ). Формування «ніші» було пов'язане з паритетом абдомінального розродження (ВШ = 3,48,  $p < 0,04$ ), коротким інтергенетичним інтервалом (ВШ = 3,38,  $p < 0,03$ ), фенотипом недиференційованої дисплазії сполучної тканини (ВШ = 5,64,  $p < 0,04$ ), хронічним ендометритом (ВШ = 3,06,  $p < 0,04$ ); додатковими предикторами виявилися аденоміоз матки та ятрогенний ендометріоз (ВШ = 5,06,  $p < 0,02$ ). Діагностика «ніші» у понад половини випадків у підгрупі А супроводжувалася клінічною картиною «синдрому оперованої матки», що проявлялася симптоматикою порушення менструального циклу, дисменореї, хронічного тазового болю та урогенітальних порушень. Оцінка параметрів мінімальної товщини міометрія засвідчила, що лише в 7 (14,0%) пацієнток підгрупи А відзначено відсутність сонографічних ознак істмоцеле, тоді як у підгрупі В – у половині спостережень 21–50,0% (ВШ = 6,14; 95% довірчий інтервал [2,26–16,73];  $\chi^2 = 12,32$ ;  $p < 0,001$ ), що формувало більш виражену клінічну картину симптомокомплексу «оперованої матки» у пацієнток підгрупи А.

**Висновки.** Частота симптомів, які формують комплекс «синдрому оперованої матки», демонструє таку структуру: порушення менструального циклу (68,0%,  $p < 0,001$ ), дисменорея (42,0%,  $p < 0,03$ ), аномальні маткові кровотечі (30,0%,  $p < 0,01$ ), вторинне безпліддя (38,0%,  $p < 0,04$ ), хронічний тазовий біль (24,0%,  $p < 0,02$ ), урогенітальні порушення (18,0%,  $p < 0,04$ ). Результати оцінки акушерських ускладнень у разі виявлення істмоцеле вказують на зростання частоти недоношування плода в 5,0 разів (24,0%,  $p < 0,03$ ), низької плаценталії та передлежання плаценти в 3,7 раза (26,0%,  $p < 0,04$ ), а також приростання тканини плаценти в ділянці рубця, що супроводжувалося матковою кровотечею (14,0%,  $p < 0,03$ ). Розрахунок ВШ дозволив прогнозувати підвищення ризику репродуктивних порушень при сонографічно діагностованому дефекті рубця на матці з мінімальною залишковою товщиною міометрія  $< 2,5$  мм у 5,8 раза (ВШ = 5,83,  $p < 0,001$ ). У разі критично витонченого дефекту післяопераційного рубця (залишкова товщина міометрія  $\leq 2,0$  мм) підвищується ризик не лише порушень репродуктивного здоров'я, але й тяжких акушерських і післяопераційних ускладнень (ВШ = 21,67,  $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** дефект рубця на матці після кесаревого розтину, порушення менструального циклу, дисменорея, хронічний тазовий біль, акушерські ускладнення, фактори ризику.

## Risk factors for formation of uterine scar defect after cesarean section: parameters of reproductive health disorders

М.-В. І. Shutak, O. M. Makarchuk, O. M. Perkhulyn, I. T. Kyshakevych

In recent decades, the global rate of cesarean sections (CS) has been steadily increasing, with Ukraine reporting rates of up to 26% over the past five years. The increased rate of abdominal deliveries has negative outcomes, particularly, a rising number of women of reproductive age with uterine scars who plan future pregnancies. That is why the problem of postoperative scar capacity and the impact of the “operated uterus” on the course of future pregnancies, childbirth and the general reproductive health of the woman is relevant.

**The objective:** to assess the reproductive health parameters of women after CS, identify the most probable factors contributing to uterine scar defect, and stratify the risk of reproductive disorders.

**Materials and methods.** A total of 122 patients were examined: 92 women with a postoperative uterine scar after CS (main group) and 30 healthy women (control group) who were observed for male infertility. The main group was divided into two subgroups: subgroup A included 50 women (54.3%) with a history of abdominal delivery who presented with symptoms of the “post-cesarean uterus syndrome”, and subgroup B consisted of 42 patients (45.7%) also with a history of abdominal delivery, but without clinical symptoms of “post-cesarean uterus syndrome”. An analytical assessment of medical history, complaints, and the results of instrumental diagnostic methods (ultrasound examination (US) and diagnostic hysteroscopy) was conducted.

**Results.** Using transvaginal US, isthmocele was diagnosed 2.9 times more frequently in patients of subgroup A (odds ratio (OR) = 5.98,  $p < 0.001$ ). The formation of a “niche” was associated with the parity of abdominal delivery (OR = 3.48,  $p < 0.04$ ), short intergenerational interval (OR = 3.38,  $p < 0.03$ ), a phenotype of undifferentiated connective tissue dysplasia (OR = 5.64,  $p < 0.04$ ), chronic endometritis (OR = 3.06,  $p < 0.04$ ); the additional predictors were adenomyosis and iatrogenic endometriosis (OR = 5.06,  $p < 0.02$ ). Diagnosis of the “niche” in more than half of the cases in subgroup A was accompanied by the clinical picture of the “post-cesarean uterus syndrome”, which was manifested by symptoms of menstrual cycle disorders, dysmenorrhea, chronic pelvic pain, and urogenital disturbances predominated. Evaluation of the minimum myometrial thickness showed that in subgroup A only 7 (14.0%) patients had no sonographic signs of isthmocele, while in subgroup B – half of the cases (21–50.0%) (OR = 6.14; 95% confidence interval [2.26–16.73];  $\chi^2 = 12.32$ ;  $p < 0.001$ ), which formed a more pronounced clinical picture of the symptom complex of “post-cesarean uterus syndrome” in patients in subgroup A.

**Conclusions.** The frequency of symptoms that form the “post-cesarean section uterus syndrome” demonstrates the following structure: menstrual cycle disorders (68.0%,  $p < 0.001$ ), dysmenorrhea (42.0%,  $p < 0.03$ ), abnormal uterine bleeding (30.0%,  $p < 0.01$ ), secondary infertility (38.0%,  $p < 0.04$ ), chronic pelvic pain (24.0%,  $p < 0.02$ ), and urogenital disorders (18.0%,  $p < 0.04$ ). The results of evaluating obstetric complications indicate that an increased frequency of fetal prematurity by 5.0 times (24.0%,  $p < 0.03$ ), low placentation and placenta previa by 3.7 times (26.0%,  $p < 0.04$ ), as well as the growth of placental tissue in the scar area, which was accompanied by uterine bleeding (14.0%,  $p < 0.03$ ). The OR calculation allowed predicting an increased risk of reproductive disorders in cases of sonographically diagnosed uterine scar defect with a minimal remaining myometrial thickness  $< 2.5$  mm, by 5.83 times (OR = 5.83,  $p < 0.001$ ). In cases of an extremely thinned postoperative scar defect (residual myometrial thickness  $\leq 2.0$  mm), the risk of not only reproductive health disorders but also severe obstetric and postoperative complications, increased (OR = 21.67,  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** uterine scar defect after cesarean section, menstrual cycle disorders, dysmenorrhea, chronic pelvic pain, obstetric complications, risk factors.

Частота проведення кесаревого розтину (КР) в останні десятиліття має тенденцію до зростання в усіх країнах, досягаючи 30–45%, з найвищими показниками у країнах Латинської Америки та Карибського басейну (40,5%) [2, 8, 30]. У Туреччині близько 53% пологів відбуваються абдомінальним шляхом, у країнах Європи – у середньому 25%. Бразилія посідає перше місце у світі за частотою абдомінального розродження, збільшуючи показник КР в 1,5–2 рази. У США також спостерігається тенденція до зростання цього показника – до 28% [8, 30]. Динаміка частоти КР в Україні зберігає негативну тенденцію, демонструючи зростання за останні 5 років до 26%, переважно внаслідок повторних вагітностей, коли у кожній четвертій жінки з «оперованою маткою» виникають показання до повторного КР, під час якого інтраопераційні ускладнення демонструють п'ятикратне зростання порівняно з першим КР [2, 5, 8, 30]. Згідно з останніми даними, наведеними в низці опрацьованих публікацій, результати дослідження The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2024) демонструють частоту розродження шляхом КР у близько 25–30% жінок [16, 17, 30].

Зростання частки абдомінального розродження має свої негативні наслідки, серед яких – збільшення кількості жінок репродуктивного віку з рубцем на матці, які планують вагітність у майбутньому. Саме тому актуальною є проблема спроможності післяопераційного рубця та впливу «оперованої матки» на перебіг наступних вагітностей, пологів і репродуктивне здоров'я жінки загалом.

У систематичному огляді низки літературних джерел із проблеми загоєння рани матки після КР підтверджено серйозні наслідки для організму жінки, зокрема:

розрив матки з цілим плодовим міхуром або без нього, наступна вагітність у ділянці рубця, «ніша» із симптомним перебігом, прирощення плаценти та ін. [1, 5, 6, 17, 19]. Навіть після хірургічної корекції витонченого рубця на матці у 18,4% виникають тяжкі ускладнення – передлежання плаценти, неповний розрив матки в ділянці рубця, вагітність у рубці, що демонструє значне зростання частоти виникнення таких станів [19, 20, 25]. Діагностика «ніші» базується на використанні інструментальних і візуальних методів дослідження, і її доцільно проводити згідно з модифікованим протоколом Delphi, де оцінюють такі параметри «ніші», як ширина, висота, об'єм анехогенного трикутника, залишкова товщина міометрія, товщина прилеглого міометрія тощо [15, 28, 29, 37, 40].

Дефект рубця на матці після КР може спричинити виникнення акушерських, гінекологічних (аномальні маткові кровотечі, дисменорея, хронічний тазовий біль, вторинне безпліддя, дизурія, диспареунія) та уrogenітальних симптомів [17, 20, 25]. R. M. Antila у своїх дослідженнях зазначає, що аномальні маткові кровотечі, асоційовані з істмоцеле, діагностували у 20–25% випадків [10]. Урологи при симптоми (поліурія, дизурія та болісність при сечовипусканні) також можуть бути наслідком формування «ніші» після КР [37]. S. I. Stegwee et al. відзначили психосоціальні наслідки істмоцеле, на що вказували пацієнтки, зазначаючи зміну режиму відпочинку, зниження самооцінки та соціальної активності [37].

Сьогодні, в епоху сучасних ендокірургічних технологій, високоякісного шовного матеріалу, можливостей ехографічного картування та розвитку так званої функціональної хірургії при різних патологічних станах репродуктивної системи, питання віднов-

лення функціональності нижнього сегмента матки після абдомінального розродження привертає підвищену увагу науковців.

Відновлення репродуктивної функції після операції розглядається як із погляду формування рубця, так і з позиції відсутності порушень у системі гіпоталамус – гіпофіз – яєчник – ендометрій. Патологія репаративних процесів часто виникає на тлі порушеного кровообігу в системах маткових судин, фертильність пацієнтки та репродуктивні наслідки визначає якість шовного матеріалу і техніка гістерорафії. У цьому контексті актуальною залишається проблема порушення фертильності у жінок із післяопераційним рубцем на матці, при цьому в останні роки все більшої актуальності, значущості й суперечливості набуває питання первинної ланки в каскаді патогенетичних механізмів порушення репродуктивної функції.

Таким чином, актуальним залишається питання післяопераційних наслідків, особливостей формування адекватного рубця та збереження репродуктивної функції пацієнтки.

**Мета дослідження:** оцінка параметрів репродуктивного здоров'я жінок після КР, пошук найбільш імовірних факторів формування неспроможного рубця на матці та стратифікація ризику репродуктивних порушень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У межах дослідження було обстежено 122 пацієнтки, яких розподілили на дві групи. До основної групи (ОГ) увійшли 92 жінки з післяопераційним рубцем на матці після КР в анамнезі, до контрольної групи (КГ) – 30 умовно здорових пацієнток, які перебували під наглядом із приводу безпліддя чоловічого генезу у КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради» в період 2021–2023 рр. ОГ було поділено на дві підгрупи: підгрупа А – жінки з абдомінальним розродженням в анамнезі (50 осіб, 54,3%), які зверталися зі скаргами, характерними для «синдрому оперованої матки», та підгрупа В – жінки з абдомінальним розродженням в анамнезі (42 особи, 45,7%), які не повідомляли про симптоми «синдрому оперованої матки». Групи формувалися методом тематичної вибірки.

Критерії включення до ОГ (підгрупи А і В): репродуктивний вік (18–40 років); сонографічно підтверджений післяопераційний рубець на матці після КР в нижньому сегменті, у тому числі неспроможність рубця на матці – істотеле після операції КР (мінімальна товщина рубця < 3 мм за даними ультразвукового дослідження (УЗД) або < 2,5 мм за даними ехогістеросальпінгографії [20]); наявність або відсутність клінічних симптомів, що формують «синдром оперованої матки», які пов'язують із попереднім абдомінальним розродженням; репродуктивні плани на майбутнє; надання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні та публікацію його результатів. Критеріями виключення з дослідження були: відсутність репродуктивних планів, гострі запальні захворювання органів малого таза, тяжкі соматичні захворювання, міома матки, онкопатологія, відмова від участі в дослідженні.

За даними літератури, до симптоматики «синдрому оперованої матки» належать порушення менструального циклу, диспареунія, тазовий біль, а також низка серйозних ускладнень під час наступних вагітностей, а саме: позаматкова вагітність у ділянці рубця, зрощення плаценти (*placenta increta*, *placenta accrete*, *placenta percreta*), неповний розрив матки та ін. [8, 30]. Клінічний перебіг зазначених станів під час вагітності може бути безсимптомним або супроводжуватися слабо вираженими симптомами та больовими відчуттями [5, 8, 30]. До первинних симптомів «ніші» належать перименструальні кров'янисті виділення та дисменорея, до вторинних – диспареунія, хронічний тазовий біль, аномальні виділення зі статевих шляхів, зміна мікробіому, вторинне безпліддя. Диференційну діагностику між симптоматичною та безсимптомною «нішею» було запроваджено після дослідження Delphi [18, 29, 37].

Пріоритетним у дослідженні була оцінка клініко-анамнестичних даних: перебіг попередніх вагітностей, пологів, проведені інструментальні втручання, особливості післяопераційного періоду, симптоматика «синдрому оперованої матки» та часові рамки її появи тощо. Для аналізу використовували дані медичної документації (виписки з амбулаторних карт, протоколи операцій, внутрішньоматкових втручань), інструментальних і візуальних методів дослідження (УЗД, офісна гістероскопія). УЗД виконували на апаратах Voluson E8 VT15 (General Electric, США) з використанням мультисекторного трансвагінального та конвексного абдомінального датчика 3,5 МГц. Ультразвукове оцінювання рубця на матці після КР здійснювали за стандартною методикою. Оцінка параметрів залишкової товщини ендометрію за даними УЗД проводилася у I фазу менструального циклу.

Дослідження проводилося в період 2021–2023 рр. відповідно до основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень, рекомендацій фармацевтичної системи якості щодо належної клінічної практики (1996 р.), згідно з біометричними нормами, з дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг із протоколу від 29.11.2023 р. № 128/23 засідання комісії з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету). Дослідження є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового та кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269, термін виконання – 2021–2026 рр.). Усі зазначені автори дослідження є співвиконавцями цієї роботи.

Для статистичної обробки даних використовували програмне забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США), за допомогою якого обчислювали середнє арифметичне значення та стандартні відхилення. Для порівняння груп використовували критерій  $\chi^2$  із по-

Характеристика пацієнток досліджуваних груп (n = 122), абс. ч. (%)

Показники	ОГ, n = 92		КГ, n = 30
	Підгрупа А, n = 50	Підгрупа В, n = 42	
Середній вік, роки	33,4 ± 2,1* <sup>о</sup>	28,2 ± 1,4	27,2 ± 1,5
Мінімальна товщина рубця < 3 мм за даними УЗД	31 (62,0) <sup>о</sup>	9 (21,4)	–
Захворювання сечовидільної системи	13 (26,0)* <sup>о</sup>	3 (7,1)	1 (3,3)
Хронічні запальні процеси органів малого таза, патологія шийки матки	19 (38,0)* <sup>о</sup>	7 (16,7)	2 (6,7)
Анемія	17 (34,0)* <sup>о</sup>	5 (11,9)	1 (3,3)
Дисплазія сполучної тканини	11 (22,0)* <sup>о</sup>	2 (4,8)	–
Аденоміоз, зокрема ятрогенний ендометріоз у ділянці «ніші»	14 (28,0)* <sup>о</sup>	3 (7,1)	1 (3,3)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	(32,3 ± 1,2)* <sup>о</sup>	28,8 ± 1,1	26,2 ± 1,1
Паритет: > 1 КР	15 (30,0)*	18 (42,9)*	–
> 2 КР	19 (38,0)*	19 (45,2)*	–
> 3 КР	16 (32,0)* <sup>о</sup>	5 (11,9)*	–
Інтергенетичний інтервал < 2 років	18 (36,0)* <sup>о</sup>	6 (14,3)	3 (10,0)
Інструментальні втручання	9 (18,0)* <sup>о</sup>	1 (2,4)	–

Примітки: \* – статистично достовірно порівняно з КГ,  $p < 0,05$ ; <sup>о</sup> – статистично достовірно порівняно з підгрупою В,  $p < 0,05$ .

правкою Йетса. Зв'язок незалежних змінних зі станом, що вивчався під час дослідження, продемонстровано з урахуванням відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 продемонстровано оцінку соматичного статусу пацієнток досліджуваних груп.

За допомогою трансвагінального УЗД істмоцеле з мінімальною товщиною рубця < 3 мм діагностували у 2,9 раза частіше у пацієнток підгрупи А – 31 (62,0%) проти 9 (21,4%) у підгрупі В (ВШ = 5,98; 95% ДІ [2,32–15,20];  $\chi^2 = 13,68$ ;  $p < 0,001$ ).

Слід зазначити, що формування «ніші» та прояви симптомокомплексу «синдрому оперованої матки» пов'язані з паритетом абдомінального розродження (ВШ = 3,48; 95% ДІ [1,15–10,53];  $\chi^2 = 4,15$ ;  $p < 0,04$ ). Окрім частоти КР, на формування «ніші» післяопераційного рубця та маніфестацію симптомів «синдрому оперованої матки» впливає короткий інтергенетичний інтервал. Результати статистичного аналізу демонструють зростання частки неспроможності рубця після абдомінального розродження у пацієнток з інтервалом < 2 років між повторними КР (ВШ = 3,38; 95% ДІ [1,19–9,54];  $\chi^2 = 4,51$ ;  $p < 0,03$ ).

Екстрагенітальні захворювання є сприятливим фоном для формування неспроможності післяопераційного рубця, оскільки у пацієнток КГ індекс соматичних захворювань продемонстрував низькі параметри порівняно з ОГ. Особливу увагу слід звернути на визначення фенотипічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), частота якої домінує в підгрупі А (ВШ = 5,64; 95% ДІ [1,17–27,1];  $\chi^2 = 4,26$ ;  $p < 0,04$ ). Проведений факторний аналіз засвідчив високу частку хронічних запальних процесів органів малого таза (перш за все, хронічного ендометриту), що

слід оцінювати як запальний компонент механізмів формування істмоцеле (ВШ = 3,06; 95% ДІ [1,14–8,27];  $\chi^2 = 4,13$ ;  $p < 0,04$ ). Додатковими предикторами є аденоміоз матки (14 – 28,0%), зовнішній ендометріоз та ятрогенний ендометріоз у ділянці рубця (12 – 24,0%) (ВШ = 5,06; 95% ДІ [1,34–19,05];  $\chi^2 = 5,28$ ;  $p < 0,02$ ).

Аналіз отриманих даних засвідчує негативний вплив низьки інших хірургічних та інструментальних внутрішньоматкових втручань (хірургічний аборт, гістероскопія та поліпектомія), проведених в інтергенетичний інтервал (ВШ = 9,0; 95% ДІ [1,09–74,30];  $\chi^2 = 4,25$ ;  $p < 0,04$ ).

Оцінка параметрів мінімальної товщини міометрія продемонструвала, що в підгрупі А лише в 7 (14,0%) випадках відсутні сонографічні ознаки істмоцеле, тоді як у підгрупі В – у половині спостережень (21 – 50,0%) (ВШ = 6,14; 95% ДІ [2,26–16,73];  $\chi^2 = 12,32$ ;  $p < 0,001$ ), що, безперечно, формувало більш виражену картину симптомокомплексу «оперованої матки» у пацієнток підгрупи А. Подібна інформація зазначається в окремих опрацьованих інформаційних джерелах [26].

Дані щодо залишкової товщини міометрія наведені в табл. 2.

Розрахунок ВШ дозволив прогнозувати збільшення частки репродуктивних порушень у випадку сонографічно діагностованого дефекту рубця на матці з мінімальною залишковою товщиною міометрія < 2,5 мм у 5,8 раза (ВШ = 5,83; 95% ДІ [2,37–14,38];  $\chi^2 = 14,06$ ;  $p < 0,001$ ). У разі вкрай витонченого дефекту післяопераційного рубця (при розмірах залишкової товщини міометрія до 2,0 мм) значно зростає ризик не лише порушень репродуктивного здоров'я, але й тяжких акушерських і післяопераційних ускладнень (низька плацентажія, приросла плацента, вагітність у рубці на матці, акушерська масивна кровотеча тощо) (ВШ = 21,67; 95% ДІ [4,72–99,53];  $\chi^2 = 21,88$ ;  $p < 0,001$ ).

Діагностика «ніші» в більш ніж половині спостережень у підгрупі А визначала клінічну картину

Параметри мінімальної залишкової товщини міометрія (n = 92), абс. ч. (%)

Залишкова товщина міометрія, мм	Підгрупа А (n = 50)	Підгрупа В (n = 42)	$\chi^2$ ; p
0–0,5	1 (2,0)	–	0,01; > 0,05
0,6–1,0	3 (6,0)	–	1,05; > 0,05
1,1–1,5	9 (18,0)	2 (4,8)	2,65; > 0,1
1,6–2,0	13 (26,0)	3 (7,1)	4,41; < 0,04
2,1–2,5	9 (18,0)	7 (16,7)	0,01; > 0,1
2,6–3,0	8 (16,0)	9 (21,4)	0,16; > 0,1
> 3,0	7 (14,0)	21 (50,0)	12,32; < 0,001

Таблиця 3

Особливості клінічного стану та скарг, що формують «синдром оперованої матки» (n = 122), абс. ч. (%)

Показники	Підгрупа А (n = 50)	Підгрупа В (n = 42)	$\chi^2$ ; p
Перименструальні кров'яністі виділення	34 (68,0)	6 (14,3)	24,66; < 0,001
Міжменструальні аномальні маткові кровотечі	11 (22,0)	2 (4,8)	4,26; < 0,04
Поліменорея	15 (30,0)	3 (7,1)	6,20; < 0,01
Дисменорея	21 (42,0)	5 (11,9)	8,77; < 0,03
Диспареунія	9 (18,0)	2 (4,8)	2,65; > 0,1
Хронічний тазовий біль	12 (24,0)	2 (4,8)	5,14; < 0,02
Урогенітальні порушення	9 (18,0)	1 (2,4)	4,25; < 0,04
Безпліддя	19 (38,0)	7 (16,7)	4,13; < 0,04
Невдалі спроби <i>in vitro fertilisation</i>	7 (14,0)	–	4,53; < 0,03
Невиношування	12 (24,0)	2 (4,8)	5,14; < 0,03
Передчасні пологи	11 (22,0)	1 (2,4)	6,11; < 0,01
Низька плацентажія / передлежання плаценти	13 (26,0)	3 (7,1)	4,41; < 0,04
Приросла тканина плаценти в ділянці рубця	7 (14,0)	–	4,53; < 0,03

«синдрому оперованої матки» (табл. 3), де основними скаргами були: порушення менструального циклу (МЦ) – перименструальні кров'яністі виділення (34 – 68,0%;  $\chi^2 = 24,66$ ;  $p < 0,001$ ), міжменструальні кров'яністі виділення (11 – 22,0%;  $\chi^2 = 4,26$ ;  $p < 0,04$ ), аномальні маткові кровотечі (15 – 30,0%;  $\chi^2 = 6,20$ ;  $p < 0,01$ ), дисменорея (21 – 42,0%;  $\chi^2 = 8,77$ ;  $p < 0,03$ ), хронічний тазовий біль (12 – 24,0%;  $\chi^2 = 5,14$ ;  $p < 0,02$ ), урогенітальні порушення (9 – 18,0%;  $\chi^2 = 4,25$ ;  $p < 0,04$ ), субфертильність (19 – 38,0%;  $\chi^2 = 4,13$ ;  $p < 0,04$ ). Статистичні відмінності між підгрупою В та КГ відсутні ( $p > 0,05$ ). У підгрупі В характерну для «оперованої матки» симптоматику вдалося виявити лише після ретельного спілкування з пацієнтками.

Результати оцінки акушерських ускладнень демонструють, що в разі істотного спостерігається зростання частки недоношування в 5,0 разів (12 – 24,0%;  $\chi^2 = 5,14$ ;  $p < 0,03$ ), низької плацентажії та передлежання плаценти – у 3,7 рази (13 – 26,0%;  $\chi^2 = 4,41$ ;  $p < 0,04$ ), а також приростання тканини плаценти в ділянці рубця, що супроводжується матковою кровотечею (7 – 14,0%;  $\chi^2 = 4,53$ ;  $p < 0,03$ ).

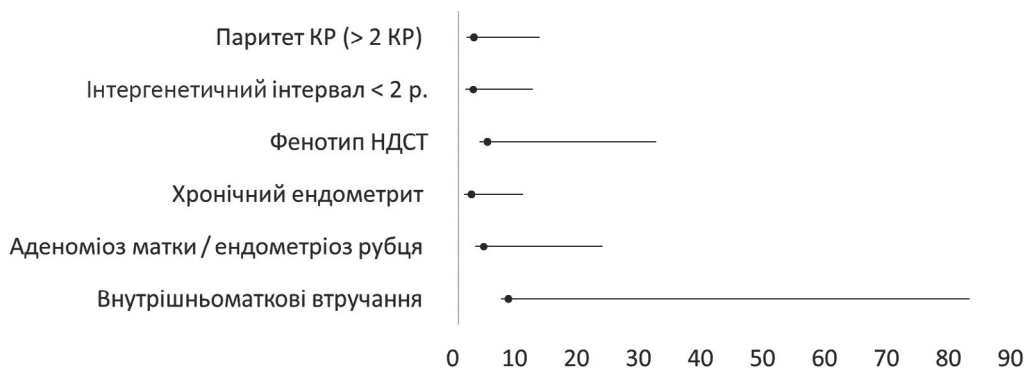
Як свідчать літературні джерела, найбільш значущими факторами формування неспроможного рубця на матці після КР є післяпологові запальні процеси, внутрішньоматкові втручання, низька плацентажія або

передлежання плаценти, відшарування нормально розташованої плаценти, аномалії плогової діяльності, ургентність абдомінального розродження, передчасний розрив плодових оболонок тощо [17, 19, 20, 25].

Отримані результати дозволяють доповнити наявні дані додатковим комплексом імовірних предикторів формування неспроможного рубця на матці, демонстрацію значущості яких наведено на рисунку. Це, своєю чергою, обумовлює необхідність розробки та оптимізації програми моніторингу жінок із порушеною репродуктивною функцією та наявністю дефекту післяопераційного рубця на матці.

Аналіз літератури виявив численні дослідження, присвячені зазначеній проблемі [11, 27]. За даними А. Р. Betran et al., поширеність КР становить 28,9%, а факторами, асоційованими з його виконанням, є вік матері (20–34 років) (ВІП = 1,56); високий рівень доходів (ВІП = 1,95), допологовий нагляд (ВІП = 2,49), гестаційна гіпертензія (ВІП = 2,00), що вказує на потребу розширення дослідницьких проектів для глибшого розуміння такої високої частоти КР [13].

Функціональність нижнього сегмента матки внаслідок абдомінального розродження або стану післяопераційного рубця у жінок після перенесених хірургічних інтервенцій, а також наслідки «синдрому оперованої матки» для організму матері й плода



**Форест-діаграма імовірних факторів ризику формування неспроможності рубця на матці після КР (ВШ; 95% ДІ, ум. од.)**

були описані ще в 1961 році австралійським вченим L. O. Poidevin [12]. За результатами оглядового аналітичного дослідження V. P. Mishchenko et al., істмоцеле виявляють у понад половині випадків після абдомінального розродження, демонструючи чітку залежність від положення матки (ретрофлексії), кількості КР в анамнезі, локалізації розрізу на матці та застосованих методик діагностики [30]. Подібні дані наводяться і в інших літературних джерелах [4, 12, 40].

У проспективному дослідженні університетської клініки Тампере (Фінляндія) за участю понад 400 пацієнок, яке опубліковано K. I. Niitahara et al., істмоцеле діагностували у 22% випадків за даними сонографії та в 46% – за даними соногістероскопії; після першого КР – у 63%, після третього – у 88% [31]. У проспективному Шанхайському дослідженні за участю 514 жінок після КР Н. Pan et al. діагностували дефект рубця у 43% пацієнок. Основними факторами його формування були: інфекція під час пологів, тромбоцитопенія та підвищений рівень фібриногену [32]. Ці особливості також відзначають і вітчизняні науковці [9].

Під час дослідження Ş. Yılmaz Varan у когорті із 225 пацієнок через 6–9 міс. після КР діагностовано істмоцеле у 21% при трансвагінальному УЗД та у 41% – при сонографії із заповненням матки фізіологічним розчином [41].

В окремих дослідженнях аналізують зв'язок між розвитком неспроможності післяопераційного рубця та технічними особливостями операції КР: виконання низького розрізу, КР при розкритті шийки матки понад 5 см, ушивання розрізу на матці без анатомічного зіставлення міометрія та країв рани. Триває дискусія щодо впливу одно- чи дворядного шва на матку, типу його накладання (обвивного чи іншого) та техніки виконання гістерорафії [3, 24, 37]. За даними інших авторів, при розкритті шийки матки на 8–10 см розміщення рубця на рівні внутрішнього зів'язу матки або нижче фіксується в 46,5% та 51,2% відповідно, при цьому «ніші» виявляють при локалізації рубця вище маткового зів'язу у 38,1% проти 18,0% – при розташуванні рубця на рівні або нижче внутрішнього зів'язу ( $p < 0,001$ ) [23]. Деякі повідомлення свідчать про підвищену частоту формування «ніші» при ушиванні розрізу на матці однорядним швом – у 71,8% спостережень проти 59,5% [24, 38]. Згідно з результатами дослідження S. Sholarurkar, кількість рядів лігатури

при ушиванні нижнього сегмента та розрізу на матці не має вирішального значення, оскільки ключовими чинниками, на думку автора, є анатомічно правильне зіставлення країв рани й серозних компонентів із забезпеченням належного кровопостачання та уникнення спайок. У цьому аспекті саме дворядний шов вважається найбільш прийнятним [36].

Формування істмоцеле має чіткий зв'язок із кількістю КР в анамнезі, досягаючи 100% після третього КР [14]. Ризик також підвищується в разі передчасного розриву навколоплідних оболонок (ВШ = 1,90) або при виконанні операції в активну фазу пологів (ВШ = 13,11) [33].

Одним із найтяжчих ускладнень неспроможності тканин рубця після КР є імплантація плодового яйця в ділянку рубця при наступній вагітності [22]. КР знижує імовірність настання наступної вагітності на 10–19% [21, 34, 39].

У літературі описано ще один можливий механізм порушення репродуктивної функції – так званий цитотоксичний ефект мікроелемента заліза. За даними досліджень [35, 42], за наявності «ніші» в дефектній зоні нижнього сегмента матки накопичується менструальна кров, відбувається розпад гемоглобіну, і надлишок заліза чинить токсичний вплив на ембріон, перешкоджаючи процесу імплантації. Вторинне безпліддя також може бути наслідком ятрогенного ендометріозу або хронічного ендометриту [7, 35, 42].

Таким чином, дані щодо поширеності утворення «ніші» у невагітних жінок після КР в літературі є суперечливими й варіюють залежно від критеріїв, використаних для визначення «ніші», часового відрізка після оперативного втручання, діагностичного методу або комбінації методик та окремих характеристик досліджуваної популяції. Питання стратифікації ризику формування неспроможного рубця на матці після КР набуває важливості та актуальності на тлі зниження демографічних показників в Україні.

## ВИСНОВКИ

Частота симптомів, що формують комплекс «синдрому оперованої матки», демонструє таку структуру: порушення менструального циклу – 68,0% ( $p < 0,001$ ), дисменорея – 42,0% ( $p < 0,03$ ), аномальні маткові кровотечі – 30,0% ( $p < 0,01$ ), вторинне безпліддя – 38,0% ( $p < 0,04$ ), хронічний тазовий біль –

24,0% ( $p < 0,02$ ), урогенітальні порушення – 18,0% ( $p < 0,04$ ). Результати оцінки акушерських ускладнень у разі наявності істмоцеле свідчать про зростання частоти недоношування у 5,0 разів (24,0%,  $p < 0,03$ ), низької плацентации та передлежання плаценти – у 3,7 раза (26,0%,  $p < 0,04$ ), а також приростання тканини плаценти в ділянці рубця, що супроводжувалося матковою кровотечею (14,0%,  $p < 0,03$ ). Розрахунок ВПІ дозволив прогнозувати збільшення

частоти репродуктивних порушень при сонографічно діагностованому дефекті рубця на матці з мінімальною залишковою товщиною міометрія  $< 2,5$  мм у 5,8 раза (ВПІ = 5,83,  $p < 0,001$ ). У випадках вкрай витонченого дефекту післяопераційного рубця (залишкова товщина міометрія до 2,0 мм) підвищується не лише ризик порушень репродуктивного здоров'я, але й частота тяжких акушерських і післяопераційних ускладнень (ВПІ = 21,67,  $p < 0,001$ ).

### Відомості про авторів

- Шутак Марія-Віолетта Іллівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (099) 677-24-15.  
*E-mail:* [violetta.shutak@gmail.com](mailto:violetta.shutak@gmail.com)  
 ORCID: 0009-0006-8719-2309
- Макарчук Оксана Михайлівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 521-01-92.  
*E-mail:* [o\\_makarchuk@ukr.net](mailto:o_makarchuk@ukr.net)  
 ORCID: 0000-0002-5423-4377
- Перхулін Оксана Мирославівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 647-18-55.  
*E-mail:* [operhulyn@gmail.com](mailto:operhulyn@gmail.com)  
 ORCID: 0000-0002-0033-5156
- Кишакевич Ірина Тарасівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 764-30-95.  
*E-mail:* [iryua.ky@gmail.com](mailto:iryua.ky@gmail.com)  
 ORCID: 0000-0002-7555-0694

### Information about the authors

- Shutak Mariya-Violetta I.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (099) 677-24-15. *E-mail:* [violetta.shutak@gmail.com](mailto:violetta.shutak@gmail.com)  
 ORCID: 0009-0006-8719-2309
- Makarchuk Oksana M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 521-01-92. *E-mail:* [o\\_makarchuk@ukr.net](mailto:o_makarchuk@ukr.net)  
 ORCID: 0000-0002-5423-4377
- Perkhulyn Oksana M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 647-18-55. *E-mail:* [operhulyn@gmail.com](mailto:operhulyn@gmail.com)  
 ORCID: 0000-0002-0033-5156
- Kyshakevych Iryna T.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 764-30-95. *E-mail:* [iryua.ky@gmail.com](mailto:iryua.ky@gmail.com)  
 ORCID: 0000-0002-7555-0694

### ПОСИЛАННЯ

- Golyanovskiy O, Klyuzko I, Gubar I, Skutnieva A, Fedorenko D. Isthmotsele: modern aspects of diagnosis, therapy and prevention of complications (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2024;(7):73-82. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315441.
- Golyanovskiy O, Kachur O, Mehedko V, Supruniuk K, Frolov S. Modern aspects of cesarean section. *Reprod Health Woman.* 2021;(7-8):7-15. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250825.
- Honcharuk NP, Kovyda NR. Investigation of uterine vessel perfusion of the failure uterus scar after cesarean section. *Reprod Health Woman.* 2020;5(5):21-3. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.224488.
- Zhelezov DM, Savenko TO. Uterine scar formation and expression of specific connective tissue proteins. *Actual Probl Pediatr Obst Gynecol.* 2020;(1):132-6. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.1498.
- Zahorodnia O, Leush S, Ventskiv'ska I. Vaginal delivery after previous cesarean section. *Reprod Health Woman.* 2021;(1):66-9. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229718.
- Kuzomenska L, Chyrva S. The course of pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus after myomectomy using endoscopic technologies. *Reprod Health Woman.* 2021;(4):76-82. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238166.
- Makarchuk O, Ostrovska O, Gibson OO, Orishchak I, Cheredarchuk A. Endometrial state in women with uterine factor of infertility at the stage of pre-conceptional care according to sonography and dopplerometry data. *Med Perspekt.* 2020;25(4):114-21. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221395.
- Manasova GS, Zelinsky OO, Shapoval MV. Problematic issues of pregnancy and childbirth management in women with operated uterus syndrome: Guidelines. *Odesa;* 2019. 46 p.
- Nazarenko L, Nedorezova K, Dubrova L. The prevention of infectious complications of caesarean section in the context of the global rise of antibiotic resistance. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):33-40. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306401.
- Antila RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás El, Staff SM. Association of cesarean scar defect with abnormal uterine bleeding: The results of a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;244:134-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.11.021.
- Mohr-Sasson A, Dadon T, Brandt A, Shats M, Axcelrod M, Meyer R, et al. The association between uterine scar defect (niche) and the presence of symptoms. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(2):103221. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.04.012.
- Balalau OD, Bacalbasa N, Balalau C, Negrei C, Galatwanu B, Ghinghina O, et al. The correlation between histopathological and ultrasound findings regarding Cesarean section scar: a three-year survey study. *J Mind Med Sci.* 2019;6(1):143-9. doi: 10.22543/7674.61.P143149.
- Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: Global and regional estimates. *BMJ Glob Health.* 2021;6(6):e005671. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671.
- Budny-Winska J, Zimmer-Stelmach A, Pomorski M. Two- and three-dimensional transvaginal ultrasound in assessment of the impact of selected obstetric risk factors on cesarean scar niche formation: the case-controlled study. *Ginekol Pol.* 2021;92(5):378-82. doi: 10.5603/GP.a2021.0024.
- Budny-Wińska J, Zimmer-Stelmach A, Pomorski M. Impact of selected risk factors on uterine healing after cesarean section in women with single-layer uterine closure: A prospec-
- tive study using two- and three-dimensional transvaginal ultrasonography. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(1):41-8. doi: 10.17219/acem/142519.
- Chen YY, Tsai CC, Kung FT, Lan KC, Ou YC. Association between hysteroscopic findings of previous cesarean delivery scar defects and abnormal uterine bleeding. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(4):541-4. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.020.
- Debras E, Capmas P, Maudot C, Chavatte-Palmer P. Uterine wound healing after caesarean section: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;296:83-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.045.
- Donnez O. Cesarean scar defects: Management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril.* 2020;113(4):704-16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.037.
- Mc Gowan S, Goumalatsou C, Kent A. Fantastic niches and where to find them: the current diagnosis and management of uterine niche. *Facts Views Vis Obgyn.* 2022;14(1):37-47. doi: 10.52054/FWO.14.1.003.
- Gulz M, Imboden S, Nirgianakis K, Siegenthaler F, Rau TT, Mueller MD.

- Endometriosis and Isthmocele: Common or Rare? *J Clin Med.* 2022;11(5):1158. doi: 10.3390/jcm11051158.
21. Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N. Non-invasive isthmocele treatment: A new therapeutic option during assisted reproductive technology cycles? *J Clin Med Res.* 2020;12(5):307-14. doi: 10.14740/jocmr4140.
22. Jordans IPM, de Leeuw RA, Stegwee SI, Amso NN, Barri-Soldevila PN, van den Bosch T, et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):107-15. doi: 10.1002/uog.19049.
23. Kamel R, Eissa T, Sharaf M, Negm S, Thilaganathan B. Position and integrity of uterine scar are determined by degree of cervical dilatation at time of Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(3):466-70. doi: 10.1002/uog.22053.
24. Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: An overview of diagnosis and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(5):714-21. doi: 10.1590/1806-9282.65.5.714.
25. Kulshrestha V, Agarwal N, Kachhawa G. Post-caesarean Niche (Isthmocele) in Uterine Scar: An Update. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(6):440-6. doi: 10.1007/s13224-020-01370-0.
26. Shi L, Du K. Prediction of scar myometrium thickness and previous cesarean scar defect using the three-dimensional vaginal ultrasound. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:3584572. doi: 10.1155/2022/3584572.
27. Liu S, Chen L, Zhu G, Shao Y, Yu S, Li W, et al. Analysis of risk factors for cesarean scar diverticulum: ASTROBE-compliant case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(17):e25757. doi: 10.1097/MD.00000000000025757.
28. Ludwin A, Martins WP, Ludwin I. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: techniques and scoring classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):139-43. doi: 10.1002/uog.19181.
29. Klein Meuleman SJM, Murji A, van den Bosch T, Donnez O, Grimbizis G, Saridogan E, et al. Definition and criteria for diagnosing cesarean scar disorder. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e235321. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5321.
30. Mishchenko VP, Mishchenko W. The problem of the "operated uterus" in modern clinical practice (literature review). *Bull Prob Biol Med.* 2024;174(3):59-63. doi: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-50-63.
31. Nitahara K, Fujita Y, Magarifuchi N, Taniguchi S, Shimamoto T. Maternal characteristics and neonatal outcomes of emergency repeat cesarean deliveries due to early-term spontaneous labour onset. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2021;61(1):48-54. doi: 10.1111/ajo.13225.
32. Pan H, Zeng M, Xu T, Li D, Mol BWJ, Sun J, et al. The prevalence and risk predictors of cesarean scar defect at 6 weeks postpartum in Shanghai, China: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(4):413-22. doi: 10.1111/aogs.13505.
33. Park IY, Kim MR, Lee HN, Gen Y, Kim MJ. Risk factors for Korean women to develop an isthmocele after a cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):162. doi: 10.1186/s12884-018-1821-2.
34. Rao T, Lambert N, Ghosh B, Chang T. Defining the limits of cesarean scar niche repair: new anatomical landmarks. *Gynecol Surg.* 2021;18(17):17. doi: 10.1186/s10397-021-01099-2.
35. Risager JK, Ulbjerg N, Glavind J. Cesarean scar thickness in non-pregnant women as a risk factor for uterine rupture. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(2):389-94. doi: 10.1080/14767058.2020.1719065.
36. Sholapurkar SL. Etiology of cesarean uterine scar defect (niche): detailed critical analysis of hypotheses and prevention strategies and peritoneal closure debate. *J Clin Med Res.* 2018;10(3):166-73. doi: 10.14740/jocmr3271w.
37. Stegwee SI, Beij A, de Leeuw RA, Mookink LB, van der Voet LF, Huirne JAF. Niche-related outcomes after cesarean section and quality of life: a focus group study and review of literature. *Qual Life Res.* 2020;29(4):1013-25. doi: 10.1007/s11136-019-02376-6.
38. Stegwee SI, van der Voet LF, Ben AJ, de Leeuw RA, van de Ven PM, Duijnhoven RG, et al. Effect of single- versus double-layer uterine closure during cesarean section on postmenstrual spotting (2Close): Multicentre, double-blind, randomised controlled superiority trial. *BJOG.* 2021;128(5):866-78. doi: 10.1111/1471-0528.16472.
39. Vissers J, Hehenkamp W, Lambalk CB, Huirne JA. Post-Caesarean section niche-related impaired fertility: hypothetical mechanisms. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1484-94. doi: 10.1093/humrep/deaa094.
40. Xia W, Wang X, Wang Y, Tian Y, He C, Zhu C, et al. Comparative effectiveness of transvaginal repair vs. hysteroscopic resection in patients with symptomatic uterine niche. *Front Surg.* 2023;10:1019237. doi: 10.3389/fsurg.2023.1019237.
41. Yılmaz BŞ, Kalaycı H, Doğan DG, Yetkinel S, Alemdaroğlu S, Çök T, et al. Single- or double-layer uterine closure techniques following cesarean: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(3):531-7. doi: 10.1111/aogs.14018.
42. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764.

*Стаття надійшла до редакції 03.04.2025. – Дата першого рішення 07.04.2025. – Стаття подана до друку 14.05.2025*