

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**  
**М. І. ПИРОГОВА**

*Кваліфікована наукова праця на правах рукопису*

**ГОНЧАРЕНКО ОКСАНА МИКОЛАЇВНА**

УДК:612.015.036:613.99:618.12-002:618.12-002

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КОМПЛЕКСНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З**  
**РЕЦИДИВНИМ САЛЬПІНГООФОРИТОМ**

**14.01.01 – акушерство та гінекологія**

**22 Охорона здоров'я**

**Подається на здобуття ступеня кандидата медичних наук**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ О.М. Гончаренко

**Науковий керівник: Булавенко Ольга Василівна,**  
**доктор медичних наук, професор**

**Вінниця – 2018**

## АНОТАЦІЯ

**Гончаренко О.М.** Комплексна реабілітація функції яєчників у жінок з рецидивним сальпінгоофоритом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

В дисертаційній роботі проведена оцінка проблеми порушення функції яєчників при запальних захворюваннях придатків матки, які впливають на психоемоційний стан та фертильність у даної категорії пацієнток а також мають здатність до поширення інфекційного процесу. Оцінено ефективність комплексної реабілітації жінок з сальпінгоофоритом та порушенням функції яєчників. Доведена доцільність застосування нових схем комплексної реабілітації аднекситу.

Важлива роль належить виявленню клінічної залежності порушень мікробного пейзажу піхви та частоти виникнення запальних захворювань придатків матки. Характеристика вагінальної мікрофлори ступінь її контамінації та / або істинної колонізації дозволяє, певною мірою, оцінити не тільки ефективність проведених терапевтичних заходів, а й визначити ризик можливого рецидиву сальпінгоофориту у майбутньому.

Одним з ключових моментів, що визначають результат перебігу запального захворювання додатків матки, є дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету. Порушення продукції про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні, опосередковане компонентами збудників та прогресивним зростанням вогнища цитопатологічних змін, буде супроводжуватися неефективною активацією адаптивної імунної відповіді, що неминуче призведе до подальшого конверсії інфекції та розвитку піосальпінгсу та пельвіоперитоніту. Отримані результати відкривають перспективу розробки систем імунокорекції при терапії сальпінгоофоритів.

Впроваджено в дослідження визначення маркерів системного запалення

(СРП, неоптерину, елафіну) у жінок з сальпінгофоритом у якості високочутливих маркерів запального процесу, оскільки вони раніше і швидше, ніж інші відомі маркери, відображають його динаміку.

У ході нашого проспективного дослідження було встановлено, що комплексна терапія сальпінгофориту із додаванням препарату для відновлення біоценозу піхви, протиспайкової терапії, інфламафертину, прогестагену мала достовірну перевагу за клінічною ефективністю. Вказана перевага визначалась у вигляді скорочення термінів лікування, зникнення та зменшення інтенсивності больового синдрому; зниженням сироваткових показників маркерів системного запалення (СРП, неоптерину, елафіну); поліпшенню стану вагінального біоценозу (збільшення випадків нормоценозу, зростання кількості лактобактерій у піхві); нормалізації показників локального імунітету у цервікальному слизу (зменшення ІФН –  $\alpha$ , ІФН –  $\gamma$ , ФНП –  $\alpha$ , IgG та зростання Ig A); підвищенню активності та інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів; сприяло відновленню нормального кровоплину в маткових та артеріях маткових труб (зменшення максимальної швидкості кровоплину та пульсаційного індексу); покращенню біохімічних маркерів оваріального резерву (підвищення рівню інгібіну В).

Ефективність проведеної комплексної терапії була підтверджена через 12 місяців від початку проведення лікування за достовірним зменшенням випадків рецидивів сальпінгофориту та кількості випадків больового синдрому; збільшенням випадків нормалізації оваріо-менструальної функції; зменшенням випадків бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу; збільшенню кількості спонтанних вагітностей та достовірним переважанням фізіологічних пологів.

**Ключові слова:** сальпінгофорит, больовий синдром, вагінальна мікрофлора, локальні фактори імунітету, маркери системного запалення, неоптерин, елафін, оваріо-менструальна функція, маркери оваріального резерву, пульсаційний індекс, комплексна терапія.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.**

1. Булавенко О.В., Зайков С.В., Гончаренко О.М. Значення імуномодельючої терапії при запальних захворюваннях придатків матки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2009. ВІПУСК 18. Книга 2. Київ . С. 664-669. *(Здобувачем проведений огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку)*
2. Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Роль ангиоспазма в розвитку дисфункції ендометрія у жінок з недостатністю лютеїнової фази. *Репродуктивна ендокринологія*. 2011. №2. С. 54-57. *(Здобувачем були проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку)*
3. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Сучасні підходи до відновлення кровотоку у яєчниках при хронічних сальпінгофоритах. *Репродуктивна ендокринологія*. 2012. №5. С. 10-12. *(Здобувачем були проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку)*
4. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Шляхи покращення лікування хронічних сальпінгофоритів та порушення функції яєчників. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. №2, Т.19. С. 351-353. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*
5. Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Гончаренко О.М. Сучасні аспекти оптимальної терапії сальпінгофориту. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. №4. С.58-62. *(Здобувачем були проведені клінічні спостереження, набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*
6. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Особливості локального імунітету у жінок з запальними захворюваннями придатків матки. *Вісник морфології* . 2017. №2, Т.23. С.292-295. *(Здобувачем були проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку)*

7. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Features of the functional state of the liver, lipid peroxidation and antioxidant system in women with recurrent salpingoophorities. *Spirittime*. 2018. №6. С.13-18. (здобувачем були проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).

8. Булавенко О.В., Гончаренко О.М., Фурман О.В. Особливості мікробного пейзажу піхви у жінок з запальними захворюваннями придатків матки. *EastEuropeanScienceJournal*. 2018. №6 (34) С.16-20. (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку).

9. Пат. № 64135. Спосіб реабілітаційного лікування хронічних сальпінгоофоритів з порушенням функції яєчників / О.В. Булавенко, О.М. Гончаренко., заявник та патентовласник «ВНМУ ім. М.І. Пирогова». - № u 201105234 ; заявл. 26.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. № 20.

## АННОТАЦІЯ

**Гончаренко О.Н.** Комплексная реабилитация функции яичников у женщин с рецидивирующим сальпингоофоритом. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». - Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2018.

В диссертационной работе проведена оценка проблемы нарушения функции яичников при воспалительных заболеваниях придатков матки, которые влияют на психоэмоциональное состояние и фертильность у данной категории пациенток а также обладают способностью к распространению инфекционного процесса. Оценена эффективность комплексной реабилитации женщин с сальпингоофоритом и нарушением функции яичников. Доказана целесообразность применения новых схем комплексной реабилитации аднексита.

Важная роль принадлежит выявлению клинической зависимости

нарушений микробного пейзажа влагалища и частоты воспалительных заболеваний придатков матки. Характеристика вагинальной микрофлоры степень ее контаминации и / или истинной колонизации позволяет в определенной степени оценить не только эффективность проводимых терапевтических мероприятий, но и определить риск возможного рецидива сальпингоофорита в будущем.

Одним из ключевых моментов, определяющих результат течения воспалительного заболевания придатков матки, является дисбаланс межклеточной кооперации локальных факторов иммунитета. Нарушение продукции про- и противовоспалительных медиаторов на местном уровне, опосредованное компонентами возбудителей и прогрессивным ростом очага цитопатологических изменений, будет сопровождаться неэффективной активацией адаптивной иммунного ответа, что неизбежно приведет к дальнейшему конверсии инфекции и развития пиосальпингсу и пельвиоперитонита. Полученные результаты открывают перспективу разработки систем иммунокоррекции при терапии сальпингоофорита.

Внедрены в исследования определение маркеров системного воспаления (СРП, неоптерина, элафина) у женщин с сальпингоофоритом в качестве высокочувствительных маркеров воспалительного процесса, поскольку они раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражают его динамику.

В ходе нашего проспективного исследования было установлено, что комплексная терапия сальпингоофорита с добавлением препарата для восстановления биоценоза влагалища, протиспайковой терапии, Инфламафертин, прогестагена имела достоверное преимущество по клинической эффективностью. Указанная преимущество определялась в виде сокращения сроков лечения, исчезновения и уменьшения интенсивности болевого синдрома; снижением сывороточных показателей маркеров системного воспаления (СРП, неоптерина, элафина) улучшению состояния вагинального биоценоза (увеличение случаев нормоценоза, рост количества лактобактерий во влагалище) нормализации показателей местного иммунитета

в цервикальной слизи (уменьшение ИФН -  $\alpha$ , ИФН -  $\gamma$ , ФНО -  $\alpha$ , Ig G и рост Ig A) повышению активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов; способствовало восстановлению нормального кровотока в маточных и артериях маточных труб (уменьшение максимальной скорости кровотока и пульсационного индекса) улучшению биохимических маркеров овариального резерва (повышение уровня ингибина В).

Эффективность проводимой комплексной терапии была подтверждена через 12 месяцев от начала проведения лечения с достоверным уменьшением случаев рецидивов сальпингоофорита и количества случаев болевого синдрома; увеличением случаев нормализации оварио-менструальной функции; уменьшением случаев бактериального вагиноза и вагинального кандидоза; увеличению количества спонтанных беременностей и достоверным преобладанием физиологических родов.

**Ключевые слова:** сальпингоофорит, болевой синдром, вагинальная микрофлора, локальные факторы иммунитета, маркеры системного воспаления, неоптерин, элафин, оварио-менструальная функция, маркеры овариального резерва, пульсационный индекс, комплексная терапия.

## SUMMARY

**Goncharenko O.M.** Integrated rehabilitation of ovarian function in women with recurrent salpingophoritis. – As Manuscript.

The thesis on competition of scientific degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology". - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

In the dissertation work the estimation of a problem of a violation of function of ovaries at inflammatory diseases of uterus appendages which influence psychoemotional state and fertility in this category of patients is carried out and also have the ability to spread infectious process. The effectiveness of complex rehabilitation of women with salpingophoritis and ovarian function disorders was evaluated. The expediency of using new schemes of complex adnexitis

rehabilitation has been proved.

An important role belongs to the discovery of clinical dependence of the microbial landscape of the vagina and the incidence of inflammatory diseases of the uterus appendages. Characteristics of the vaginal microflora the degree of its contamination and / or true colonization allows, to some extent, to assess not only the effectiveness of the therapeutic measures taken, but also to determine the risk of a possible relapse of salpingo-optic in the future.

One of the key points that determine the outcome of the inflammatory disease of the uterine application is the imbalance between the intercellular co-operation of local immunity factors. Violations of products of pro- and anti-inflammatory mediators at the local level, mediated by the components of pathogens and progressive growth of the focus of cytopathological changes, will be accompanied by ineffective activation of the adaptive immune response, which will inevitably lead to further conversion of the infection and the development of piosalpings and pleurooperitonitis. The obtained results open the prospect of development of immunocorrection systems in the treatment of salpingoforeitis.

It is introduced into the study of the identification of systemic markers of systemic inflammation (neopterin and elaphyn) in women with salpingophoritis as high-grade markers of the inflammatory process, since they are faster and faster than other known markers, reflecting its dynamics.

In our prospective study, it was found that complex therapy of salpingo-opiates with the addition of a drug for the restoration of biocenosis of the vagina, anti-inflammatory therapy, inflamaphertine, progestogen had a definite advantage over clinical efficacy. The indicated advantage was determined by reducing the duration of treatment, disappearing and reducing the intensity of the pain syndrome; reduction of serum indices of markers of systemic inflammation (PSA, neopterin, elaphyn); improvement of the state of vaginal biocenosis (increased cases of normocenosis, increase in the number of lactobacilli in the vagina); normalization of indices of local immunity in cervical mucus (reduction of IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , FNP- $\alpha$ , IgG and IgA growth); increase of activity and intensity of phagocytosis of neutrophils;



contributed to the restoration of normal blood flow in the uterus and arteries of the fallopian tubes (reducing the maximum rate of blood flow and pulsation index); Improvement of biohomic markers of ovarian reserve (elevation of inhibin B).

The effectiveness of the integrated therapy was confirmed 12 months after the start of treatment for a significant decrease in cases of recurrence of salpingophoritis and the number of cases of pain syndrome; an increase in cases of normalization of ovario-menstrual function; reduction of cases of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis; an increase in the number of spontaneous pregnancies and a significant prevalence of physiological births.

**Key words:** salpingoophoritis, pain syndrome, vaginal microflora, local factors of immunity, systemic inflammation markers, neopterin, elafin, ovario-menstrual function, ovarian reserve markers, pulsation index, complex therapy.

## ЗМІСТ

	СТОР.
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	13
<b>ВСТУП</b> .....	15
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	22
1.1. Сучасний погляд на роль сальпінгоофоритів у структурі гінекологічної та репродуктивної патології.....	22
1.2. Сучасні аспекти терапевтичної стратегії сальпінгоофоритів.....	38
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	50
2.1 Клінічна характеристика пацієнток, дизайн дослідження.....	50
2.2 Загально-клінічні методи дослідження .....	54
2.3.Бактеріологічні методи дослідження.....	55
2.4.Методика дослідження гормонального балансу.....	58
2.5. Дослідження локального імунітету.....	58
2.6. Методика оцінки системи перекисного окислення ліпідів.....	59
2.7. Апаратні методи дослідження.....	60
2.8 Статистичний аналіз.....	63
<b>РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕЦИДИВНИМ САЛЬПІНГООФОРИТОМ</b> .....	66
3.1.Клінічна характеристика хворих із сальпінгоофоритом за результатами ретроспективного дослідження.....	66
3.2.Аналіз лабораторних методів ретроспективного дослідження у жінок із сальпінгоофоритом.....	76
3.3. Лікувальна стратегія у жінок із сальпінгоофоритом за результатами ретроспективного дослідження.....	79
3.4. Клінічна характеристика жінок із сальпінгоофоритом (проспективне дослідження).....	81

3.5. Аналіз лабораторних методів дослідження у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (проспективне дослідження).....98

**РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕЦИДИВНИМ САЛЬПІНГООФОРИТОМ.....102**

4.1. Результати ультразвукового та доплерометричного дослідження органів малого тазу.....102

4.2. Результати бактеріологічного дослідження вагінальної мікробіоти у пацієнток із сальпінгоофоритом.....106

4.3. Аналіз показників локального імунітету у пацієнток із запальним ураженням додатків матки.....112

4.4. Характеристика маркерів системного запалення у жінок із сальпінгоофоритом.....116

4.5. Результати гормонального дослідження пацієнток із сальпінгоофоритом.....119

4.6. Характеристика ультразвукових маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнток із сальпінгоофоритом.....122

4.7. Характеристика ультразвукових маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнток із рецидивним сальпінгоофоритом.....124

**РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ САЛЬПІНГООФОРИТ.....128**

5.1. Клінічна оцінка ефективності терапії пацієнток із сальпінгоофоритом.....129

5.2. Динаміка показників маркерів системного запалення при терапії пацієнток із сальпінгоофоритом.....133

5.3. Аналіз стану вагінальної мікробіоти у жінок після терапії запальних уражень додатків матки.....137

5.4. Динаміка стану показників локального імунітету у пацієнток із сальпінгоофоритом внаслідок лікування.....141

5.5 Функціональний стан печінки, показників перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у пацієнток із сальпінгофоритом після лікування.....	145
5.6. Доплерометричні показники та результати ультразвукових досліджень у жінок із запальним ураженням додатків матки за результатами лікування.....	149
5.7. Дослідження гормонального профілю у жінок із перенесеним сальпінгофоритом, через 3 місяці після лікувальних заходів.....	152
5.8. Оцінка віддалених наслідків лікування жінок із сальпінгофоритом.....	154
<b>РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>159</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>180</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>182</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>184</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АМГ	– антиміюлерів гормон
АсАТ	– аспаратамінотрансфераза;
ВМК	– внутрішньо маткові контрацептиви
ВШ	– вірогідність шансів
ГСО	– гострий сальпінгофорит
д/л	– до початку лікування
ДІ	– довірчий інтервал
ДК	– дієнові кон'югати;
ЕКЗ	– екстракорпоральне запліднення
ЗВГА	– задня великогомілкова артерія;
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПСШ	– інфекція, що передається статевим шляхом
ІР	– індекс резистентності
ІФН	– інтерферон;
КВМ	- контроль взяття матеріалу
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛШ	– лейкоцитарний індекс
МахШ	– максимальна швидкість кровоплину;
МДА	– малоновий діальдегід;
МінШ	– мінімальна швидкість кровоплину;
МСВ	- молекули середньої ваги
НЛФ	- недостатність лютеїнової фази
ПА	– плечова артерія
ПГ	– прогестерон
ПШ	– пульсаційний індекс

ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПРЛ	– пролактин
СА	– сальпінгофорит
СОД	– супероксиддисмутаза;
СП	– стандартна похибка
СРП	– С-реактивний протеїн
ФНП	- фактор некрозу пухлини
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ШЗЕ	– швидкість зсідання крові
IgA	- імуноглобулін А
IgG	– імуноглобулін G

## ВСТУП

### Актуальність теми

Специфічні та неспецифічні сальпінгоофорити займають одне з перших місць в структурі запальних захворювань в гінекології і та є основною причиною порушення репродуктивної функції .

Згідно з даними літератури, запальні процеси статевих органів складають 60-65% серед амбулаторних та до 30% серед стаціонарних хворих [206, 229, 287]. Згідно з даними вітчизняної літератури [45], запальні захворювання внутрішніх статевих органів складають приблизно 60–66% гінекологічної захворюваності. В останні роки відзначається зростання ЗЗОМТ на 13 - 25% серед жінок репродуктивного віку, причому в три рази збільшилася частота тубооваріальних утворень запальної етіології [22] .

Серед усіх захворювань внутрішніх статевих органів жінки запальні процеси придатків матки складають від 65 до 75%, більшість з яких мають підгострий перебіг з частими рецидивами та схильність до хронізації на фоні зміненої імунологічної реактивності [44, 201, 227].

Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ), до яких відносять сальпінгоофорит, часто обумовлені асоціацією збудників, мають рецидивуючий перебіг і є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології, що підтверджується неухильним зростанням захворюваності, «омолодженням» груп хворих (пік захворюваності припадає на вік з 17 до 28 років), погіршенням репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку [45, 284]. До запальних захворювань органів малого тазу також відносяться запалення ендометрію (міометрія) та тазової очеревини. Ізольоване запалення цих відділів статевого тракту в клінічній практиці зустрічається рідко, так як всі вони пов'язані в єдине функціональне ціле. Тому деякі автори, говорячи про ЗЗОМТ, мають на увазі наявність запального процесу всіх перерахованих відділів статевих органів. На думку Сметник В. П., Тумилович Л. Г. [168]

клінічно диференціювати кожен локалізацію практично неможливо та недоцільно.

Актуальність проблеми обумовлена не тільки високою частотою ЗЗОМТ, але й вираженим несприятливим їхнім впливом на менструальну, статеву та репродуктивну функції жінки. Високий рівень інфекційних захворювань й порушень мікробіоценозу піхви призводить до збільшення числа мимовільних викиднів у 13 разів, передчасних пологів - у 6 разів, передчасного розриву плодових оболонок - у 7-9 разів, хоріоамніоніта - у 3 рази [2, 55,66, 107].

Інфекційно - запальний фактор визнаний одним з провідних при синдромі втрати плоду. Неповноцінна лютеїнова фаза може бути обумовлена, в тому числі й хронічним ендометритом та сальпінгоофоритом. При цьому виникає стан гіпопрогестеронемії, який обумовлює незавершену гравідаційну трансформацію ендометрія. [98, 167,202]. Безпліддя, звичне невиношування вагітності, внутрішньоутробне інфікування плода можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу, так й результатом хронізації запалення[10].

Відомо, що несвоєчасне та / або неадекватне лікування, пізня діагностика запальних захворювань статевих органів призводить не тільки до подальшої хронізації процесу, що безсумнівно є однією з найбільш частих причин безпліддя, але і до виникнення позаматкових вагітностей, тазових болів, до інвалідизації і навіть загибелі жінок в віці соціальної активності [19, 87].

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами**

Дисертаційна робота являється фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику діагностичних критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер держреєстрації 0115u005818, початок дії – 01.2015 рік, кінець дії – 01.2019 рік).



**Мета дослідження:** знизити частоту рецидивів сальпінгофориту, шляхом створення та впровадження персоніфікованої реабілітаційної допомоги на основі встановлення взаємозв'язків гормонального гомеостазу, стану імунної системи та ультразвукових характеристик і особливостей матково-оваріального кровотоку.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клінічні прояви порушення оваріальної функції при рецидивному сальпінгофориті.
2. Дослідити особливості гормонального гомеостазу у жінок з рецидивним аднекситом.
3. Проаналізувати стан імунної системи при рецидивних сальпінгофоритах.
4. Оцінити зміни матково-оваріальної гемодинаміки у жінок з рецидивним сальпінгофоритом за допомогою ультразвукового дослідження.
5. Розробити і провести клінічну апробацію патогенетично обґрунтованих реабілітаційних заходів для жінок з рецидивним сальпінгофоритом, з метою відновлення функціонального стану яєчників та репродуктивної функції.

*Об'єкт дослідження* – функціональний стан яєчників у пацієнок з рецидивним сальпінгофоритом.

*Предмет дослідження* – клінічні прояви, гормональний гомеостаз, ультразвукові характеристики та особливості матково-яєчникового кровотоку, стан місцевого імунітету, маркери системного запалення, біоценоз піхви.

*Методи дослідження.* Клінічний перебіг захворювання оцінювали за скаргами хворих (оцінка інтенсивності больового відчуття за вербальною описовою шкалою (VerbalDescriptorScale, Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E. et al., 1990), анамнестичними даними та результатами гінекологічного обстеження. Оцінку гормонального профілю, біохімічних показників та ультразвукових характеристик функції яєчників проводили за допомогою лабораторних (імуноферментні, бактеріологічні) та інструментальних методів

дослідження (ультразвукові). Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми «STATISTICA 10»EnterprisePortable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерія Ст'юдента.

### **Наукова новизна**

Уточнено наукові дані про фактори ризику розвитку рецидивів сальпінгоофриту у жінок репродуктивного віку, що підтверджується збільшенням їх частоти при ранньому початку статевого життя; наявності декількох статевих партнерів; використанні ВМК, травматизації шийки матки та промежини під час пологів, наявності післяабортних та післяпологових септичних ускладнень, хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракта, сечовидільної системи.

Отримано нові наукові дані про наявні порушення маркерів системного запалення у жінок з рецидивуючим сальпінгоофоритом. Діагностовано статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ), які проявлялися у вигляді підвищення показників сироваткової концентрації антимікробних протеїнів: дефензину (( $518,3 \pm 70,2$ ) проти ( $74,6 \pm 8,4$ )), неоптерину (( $44,2 \pm 5,1$ ) проти ( $6,7 \pm 0,8$ )) та елафіну (( $486,5 \pm 58,4$ ) проти ( $42,4 \pm 4,6$ )).

Виялено достовірне пришвидшення кровоплину у симетричних маткових (( $72,4 \pm 6,8$ ) см/с проти ( $64,2 \pm 6,1$ ) см/с) та тубарних артеріях (( $28,6 \pm 3,2$ ) см/с проти ( $21,3 \pm 2,1$ ) см/с), ( $p < 0,05$ ) при доплерометрії у жінок рецидивуючим сальпінгоофоритом.

Встановлено залежність частоти рецидивів сальпінгоофриту від ступеню дисбіозу піхви. Вагінальні дисбіотичні порушення були зафіксовані у 118 (77,6%) пацієток із сальпінгоофоритом, проти 8 (16,0%) жінок з контрольної групи (ВШ 18,2, 95% ДІ [7,81 – 42,50],  $p < 0,0001$ ).

У пацієток із запальним ураженням додатків матки достовірно ( $p < 0,05$ ) переважає кількість випадків вагінального дисбіозу 74 (48,7%).

Встановлено ефективність реабілітаційного лікування рецидивуючого сальпінгофориту у жінок репродуктивного віку із застосуванням диференційного підходу із використанням комбінованої терапії з препаратами: місцевого тромболітика, засобу що покращує мікроциркуляцію, біологічного препарату інфламафертін, мікронізованого прогестерону.

### **Практична цінність отриманих результатів**

На основі вивчених клініко-анамнестичних, гормональних, імунологічних, бактеріологічних та сонографічних даних обґрунтовані та сформульовані рекомендації по удосконаленню підходів відновлення порушеної функції яєчників у жінок з рецидивним сальпінгофоритом.

Встановлено, що комплексна терапія сальпінгофориту у жінок з рецидивним сальпінгофоритом, які отримували додатково препарат для відновлення біоценозу піхви, протиспайкову терапію, інфламафертин та прогестаген має достовірну перевагу за клінічною ефективністю ( $p < 0,05$ ).

Виявлена перевага призначення комплексної персоніфікованої терапії у вигляді скорочення термінів лікування, зникнення та зменшення клінічних проявів сальпінгофориту, зменшення випадків бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу, нормалізації показників локального імунітету у цервікальному слизу, відновлення біохімічних маркерів оваріального резерву, збільшенням випадків нормалізації оваріо-менструальної функції, збільшенні кількості настання спонтанних вагітностей.

Ефективність проведеної комбінованої терапії підтверджена через 12 місяців від початку проведення лікування за достовірним зменшенням випадків рецидивів сальпінгофориту.

Розроблений нами метод дозволяє зменшити час перебування жінок з сальпінгофоритом в стаціонарі вдвічі і може застосовуватись в умовах жіночої консультації. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику гінекологічного відділення та жіночої консультації пологового будинку №2, №1, Центру матері та дитини та центру репродуктивної медицини „РемедіВін”, м. Вінниці, Перинатального центру м.

Хмельницького.

### **Особистий внесок дисертанта**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Дисертантом проведено розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, аналіз літературних джерел і патентно-інформаційний пошук, визначення мети і завдань дослідження. Автором проведено комплексний аналіз, систематизацію, інтерпретацію отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка, самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Автор приймав активну участь у клінічному обстеженні та лікуванні переважної більшості пацієнтів. Дисертантом самостійно виконано статистичну обробку зібраного матеріалу, проведено аналіз та інтерпретацію результатів дослідження та оформлено розділи дисертації, сформульовано висновки та практичних рекомендацій, підготовлено матеріали до друку. Лабораторне дослідження проводилось на базі лабораторії «SYNEVO». Ультразвукове дослідження ангиогенезу яєчників проводилось на апараті Voluson-730 pro, LOGIC – 7 pro.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на: IV науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2013); V науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі акушер-гінекологів України на тему «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015), міжнародна науково-практична конференція «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в державі» (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 6 статей – у фахових наукових виданнях України, що входять у перелік ДАК, матеріалах

конференцій та з'їздів, 2 зарубіжні публікації (Німеччина, Польща). Отримано деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб реабілітаційного лікування хронічних сальпінгофоритів з порушенням функції яєчників» № 64135 від 25.10.11р.

## РОЗДІЛ 1

### 1.1 Сучасний погляд на роль сальпінгофоритів у структурі гінекологічної та репродуктивної патології

Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ), до яких відносять хронічний сальпінгофорит, який обумовлений асоціацією збудників що характеризується хронічним рецидивуючим перебігом, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології, що підтверджується неухильним зростанням захворюваності, «омолодженням» груп хворих (пік захворюваності припадає на вік з 17 до 28 років) [98, 137, 165], погіршенням репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку [159]. До запальних захворювань органів малого тазу також відносяться запалення ендометрію (міометрія) та тазової очеревини. Ізольоване запалення цих відділів статевого тракту в клінічній практиці зустрічається рідко, так як всі вони пов'язані в єдине функціональне ціле. Тому деякі автори, говорячи про ЗЗОМТ, мають на увазі наявність запального процесу всіх перерахованих відділів статевих органів. На думку Сметник В. П., Тумилович Л. Г. (2005) клінічно диференціювати кожен локалізацію практично неможливо та недоцільно [231].

Згідно з даними літератури, запальні процеси статевих органів складають 60-65% серед амбулаторних та до 30% серед стаціонарних хворих [206, 229, 287]. Згідно з даними вітчизняної літератури [45], запальні захворювання внутрішніх статевих органів складають приблизно 60–66% гінекологічної захворюваності. В останні роки відзначається зростання ЗЗОМТ на 13 - 25% серед жінок репродуктивного віку, причому в три рази збільшилася частота тубооваріальних утворень запальної етіології [90].

Актуальність проблеми обумовлена не тільки високою частотою ЗЗОМТ, але й вираженим несприятливим їхнім впливом на менструальну,

статеву та репродуктивну функції жінки. Високий рівень інфекційних захворювань й порушень мікробіоценозу піхви призводить до збільшення числа мимовільних викиднів у 13 разів, передчасних пологів - у 6 разів, передчасного розриву плодових оболонок - у 7-9 разів, хоріоамніоніта - у 3 рази [2,55, 66, 67,143].

Інфекційно - запальний фактор визнаний одним з провідних при синдромі втрати плоду. Неповноцінна лютеїнова фаза може бути обумовлена, в тому числі й хронічним ендометритом та сальпінгоофоритом. При цьому виникає стан гіпопрогестеронемії, який обумовлює незавершену гравідаційну трансформацію ендометрія. [102, 167]. Безпліддя, звичне невиношування вагітності, внутрішньоутробне інфікування плода можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу, так й результатом хронізації запалення.

У сучасному світі перебіг ЗЗОМТ має типові особливості, без урахування яких неможлива своєчасна діагностика і успішне лікування даної групи станів, а саме:

- поступовий розвиток захворювання, без виражених клінічних проявів;
- зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів,
- часто формується первинно-хронічний перебіг;
- неспецифічність та різноманіття клінічної картини й водночас трансформація клінічної картини у бік стертих форм та атипового перебігу;
- полімікробний характер ураження [19].

Відомо, що несвоєчасне та / або неадекватне лікування, пізня діагностика запальних захворювань статевих органів призводить не тільки до подальшої хронізації процесу, що безсумнівно є однією з найбільш частих причин безпліддя, але і до виникнення позаматкових вагітностей, тазових болів, до інвалідизації і навіть загибелі жінок в віці соціальної активності, [19].

Відомо, що стан репродуктивного тракту багато в чому залежить від біоценозу піхви, фізіологічно забезпечує захист від проникнення інфекції. Захисні механізми проти ЗЗОМТ:

- фізіологічні білі в кількості 1-2 мл на добу;
- мікрофлора піхви, що характеризується динамічним рівновагою між сапрофітними та умовно-патогенними групами (переважання аеробної флори над анаеробною у співвідношенні 2: 1-5: 1);
  - достатній вміст лактобактерій, які забезпечують підтримку рН вагінального вмісту в межах 4,0-4,5 (створення кислого середовища як захисного бар'єру на шляху проникнення патогенних мікроорганізмів);
  - бактерицидна пробка цервікального каналу - фактор захисту, який забезпечує механічну перешкоду проникненню інфекції за рахунок зміни в'язкості (протягом менструального циклу та прийому гормональних контрацептивів) та містить неспецифічні антитіла (секреторний IgA, лізоцим),  $H_2O_2$ .
  - лактобактерії при взаємодії із пероксидазою з цервікального слизу та галоїдні з'єднання ми пригнічують розмноження багатьох видів бактерій, зокрема *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, *Mobiluncus* spp. і анаеробів [1];
  - фізіологічна десквамація епітелію за кілька днів до початку менструації, сприяє виведенню разом з ним патогенних мікроорганізмів;
  - менструація, під час якої відбувається відторгнення функціонального шару ендометрія, формується лімфоцитарний вал що перешкоджає тривалому перебуванню патогенних бактерій;
  - стимуляція імунної системи, секреторні імуноглобуліни, система комплементу [87].

Перебіг запального процесу та механізм інфікування багато в чому залежить від етіології. Етіологічна структура ЗЗОМТ періодично видозмінюється [253]. Це пов'язано перш за все з мінливістю спектра збудників захворювання, що визначається рядом факторів, у першу чергу із застосуванням антибактеріальної терапії. У сучасних умовах дуже висока роль в етіології запальних процесів генеративної сфери, відіграють мікробні асоціації у вигляді біоплівок, яка коливається в межах від 52 до 96,7% [198]. Крім того, уявлення про етіологію інфекційно-запальних процесів залежать



від використання нових технологій, що дозволяють виділяти збудників безпосередньо з вогнища запалення (при гістероскопії, лапароскопії), і прогресу в області культивування та ідентифікації окремих груп мікроорганізмів (облігатні анаероби, хламідії, мікоплазми) [156].

У виникненні запального процесу додатків матки основна роль належить патогенним мікроорганізмам, ступінь вірулентності яких служить одним з вирішальних факторів, що впливають на поширеність процесу. Причиною інфекційно-запальних захворювань, як правило, може бути дисбіоз в мікробному пейзажі з переважанням патогенної флори. [137,143,153,159,254]. Важливим етіологічним фактором розвитку запалення, без сумніву, є мікробна інвазія. Найчастіше це мікроорганізми: кишкова паличка, вульгарний протей, стафілококи, стрептококи. Чималу роль набувають такі збудники, як ентерококи, бактероїди, збудники захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідії, мікоплазми, уреоплазми, трихомонади, гарднерели, віруси) і ін. [105]. При цьому виявлення комбінації декількох анаеробних або аеробних мікроорганізмів корелює зі значним підвищенням ризику ЗЗОМТ, особливо ускладнених [238].

Так у хворих із загостренням хронічних ЗЗОМТ І.Н.Горностаєвої із співавт. (2009) було виявлено змішаний паразитоценоз, що характеризувався наявністю хламідій, активним анаеробним компонентом (*Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, анаеробними бактеріями, асоційованими з БВ) та грибовими асоціантами. З цим збігаються висновки О.В. Шибяєва (2012). Н.М.Подоніна із співавт. (2015) стверджували на підставі власних досліджень, що найбільш частими збудниками сальпінгофоритів були умовно-патогенні мікроорганізми. В ході дослідження мікробіологічної характеристики запальних захворювань органів малого таза А.М.Богданової із співавт. [113] мікстинфекція була виявлена у 27 випадках (75%), *Chlamydia trachomatis* виділена у 10 жінок (37%), *Mycoplasma hominis* - 16 (59,3%), *Mycoplasma genitalium* - 3 (11,1%), *Ureaplasma parvum* - 25 (92,6%), *Ureaplasma urealyticum* - 7 (25,9%), *Gardnerella vaginalis* - 23 (85,2%). Автори

зробили висновок про те, що етіологія гострого сальпінгоофориту включала грам-позитивні, грам-негативні та внутрішньоклітинні мікроорганізми. Аналогічні дані наводили й інші дослідники [112, 121, 228, 260, 277], підкреслюючи, що при вивченні бактеріологічних показників вмісту піхви практично у всіх жінок були виявлені ознаки дисбактеріозу [279].

Інфекції статевих шляхів, які викликані хламідіями, є найбільш частою інфекцією, що передається статевим шляхом в усьому світі. Важкі клінічні наслідки, такі як запальні захворювання тазових органів, трубної оклюзії та трубного безпліддя пов'язані із запальними процесами в статевих органах. [168, 233, 249,280]. Доведено, що хламідії заражають, перш за все, клітини епітелію та викликає активізацію Th1 імунітету, що послужило стимулом для розробки хламідійної вакцини, яка впливає на Th1-опосередковану імунну відповідь. [224, 232, 243, 244, 276].

Дослідження етіологічної ролі мікоплазми хомініс і уреаплазми уреалітікум в розвитку ЗЗОМТ залишається неоднозначним, деякі дослідники відзначають патогенний вплив даних мікроорганізмів в комбінації з абсолютними патогенами та ізольовано. [256,258,244,266]. У той час, як інші розглядають їх, як складові нормального біотопу організму і називають це вітчизняним «винаходом», так як в МКХ-10 дана нозологія відсутня. [152,234, 264,].

У 2006 році вироблено консенсус фахівців, що займаються питаннями діагностики і терапії інфекцій, асоційованих з мікоплазмами: *M. genitalium* - патогенний мікроорганізм, при виявленні якого завжди призначається етіотропне лікування. При виявленні *U. urealyticum* та *M. hominis* лікування слід призначати, якщо немає інших бактеріальних / вірусних агентів при:

- наявності клінічних та лабораторних ознак запального процесу органів сечостатевої системи;

- наперед оперативних або інших інвазивних лікувально-діагностичних маніпуляціях в області сечостатевих органів;

- обтяженому акушерсько-гінекологічному анамнезі (невиношування

вагітності, безпліддя, перинатальні втрати та ін.);

-ускладненому перебігу вагітності, можливе інфікування плода. [13, 160].

На думку J. G. Bartlett (1995), найбільш важкі форми запального захворювання викликаються *Enterobacteriaceae* (грамнегативні аеробні палички) і *B. fragilis* (грамнегативні анаеробні неспорообразуючі палички). Анаероби, на думку Н.Ф. Подониної(2015), не тільки можуть ізолювано викликати запальний процес придатків матки, а й суперінфіціювати органи малого тазу. Ймовірно, що факультативні аероби грають при цьому ключову роль як ініціатори інфекційного процесу, а потім синергічно забезпечують взаємозв'язок між факультативними та облігатними анаеробами що призводить до хронізації процесу. У кожному третьому випадку бактеріальні культури при тубоваріальних абсцесах виявляються стерильні, що пов'язують із високим імунітетом пацієнта, або з помилками культивування [237]. При розвитку абсцедування у пізні терміни захворювання, незалежно від пошкодження органу, мікробний спектр включає різні асоціації аеробного і анаеробної флори [192].

Таким чином, головною особливістю сучасного запального процесу геніталій є його поліетиологічність, отже, встановити пріоритетність того чи іншого збудника вельми проблематично [132, 153, 173, 176]. Крім того, мікрофлора піхви та цервікального каналу, матеріал з яких використовується для етіологічної верифікації діагнозу, недостатньо точно відображає склад збудників запального процесу, в 1/3 випадків з цервікального каналу не вдається виділити ніяких мікроорганізмів [119].

Жіночий мікробіотоп статевого тракту відіграє вирішальну роль у підтримці здоров'я. Порушення рівноваги мікробіоти пов'язано із підвищеним ризиком інфекції органів малого тазу. В останні роки незалежні молекулярні методи розширили розуміння складу статевої мікрофлори та динамічного характеру мікробіоти. Є дані про те, що статеві шляхи не можуть бути стерильними вони заповнені мікрофлорою фізіологічного стану. Вплив на

статево-асоційовані організми у жінок підвищує сприйнятливість статевих інфекцій та призводить до розвитку запальних захворювань органів малого таза. З розумінням складу мікробіоти у здорових й хворих, наступним логічним кроком є визначення функції нововиявлених мікробів. Це знання буде сприяти подальшому розширенню нашого розуміння етіології інфекції органів малого таза, які можуть привести до більш ефективним стратегіям профілактики та лікування. [98, 172, 173, 176].

З позицій сучасної патофізіології, незважаючи на те, що мікроорганізм є пусковим фактором у розвитку інфекційного процесу, характер, перебіг та результат його мають визначатися не тільки особливостями патогена, але й тими умовами, в яких він реалізує свою патогенну дію. Описують 2 варіанти патогенезу ЗЗОМТ. Перший - висхідний інфікування флорою нижніх відділів генітального тракту, другий - поширення мікроорганізмів з екстрагенітальних вогнищ лімфогенним або гематогенним шляхами [225].

В даний час панує теорія про висхідні (інтраканалікулярні) шляхи інфікування, тобто через цервікальний канал, порожнину матки, маткові труби на очеревину та органи черевної порожнини [95, 230, 258, 279]. Так, за даними В.П. Сметник із співавт. (2005) проникнення інфекційного агента в верхні відділи статевих шляхів відбувається за допомогою сперматозоїдів, трихомонад, можливий пасивний транспорт мікроорганізмів. Пошкоджені тканини (мікро- та макропошкодження при інвазивних втручаннях, операціях, пологах й т.п.) є вхідними воротами інфекції. За матеріалами різних авторів, у 10-50% пацієнток, виникнення або загострення запального процесу пов'язане з абортom, від 2,4 до 5,0% - із ускладненими пологами та у 13% з ускладненим післяопераційним періодом [95, 188, 189, 217].

Очевидно, що такий спосіб контрацепції, як ВМК сприяє розвитку всіх форм ЗЗОМТ, і, в першу чергу, ендометриту і сальпінгіту [43, 229]. С.І. Ісаченко із співавт. [94] у своїй роботі встановили, що наявність ВМК, особливо пластмасової, при використанні її більш 3,5 років є високим фактором ризику інфікування внутрішніх статевих органів навіть таким

відносно рідкісним патогенном, як актиноміцети.

Одноставно думку вчених, що зростання запальних захворювань геніталій жінок обумовлений збільшенням числа сексуальних партнерів, почастищенням внутрішньоматкових втручань і, що особливо важливо відзначити, збільшенням спектра збудників захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) за рахунок різних, раніше невідомих мікроорганізмів, в тому числі вірусів та внутрішньоклітинних паразитів. Важливе значення в цій проблемі мають постійно мінливі властивості як мікробів-збудників, так і самого макроорганізму.

Загальноприйнято найбільш частою причиною абсцедування у малому тазу вважати, крім специфічних інфекцій, так звані провокуючі фактори. Це поняття включає в себе фізіологічні причини (пологи, особливо кесарів розтин, менструація) або ятрогенні фактори (аборт, діагностичне вишкрібання, гістероскопія, гістеросальпінгографія, операції, ЕКЗ та внутрішньоматкова контрацепція (ВМК)) ослаблення або пошкодження природних бар'єрних механізмів, що сприяє відкриттю входних воріт для патогенної мікрофлори та подальшого її розповсюдження.

Перше місце серед провокуючих чинників займають ВМК та артифіціальні аборти. При цьому ВМК обумовлює більше половини випадків розвитку запальних процесів. Другою за частотою причиною запальних захворювань органів малого таза вважають ускладнення попередніх операцій. Третє місце займають пологи [9]. Не виключається також роль фонових захворювань та інших факторів ризику, таких як екстрагенітальні захворювання, деякі шкідливі звички, певні сексуальні нахили, соціально обумовлені стану.

Гострий сальпінгоофорит (ГСО), як вказує G. Monif (1982), характеризується наступними стадіями:

1 – гострий ендометрит та сальпінгіт без ознак запалення тазової очеревини;

2 – гострий ендометрит та сальпінгіт з ознаками подразнення очеревини;

3 – ГСО з оклюзією маткових труб та розвитком трубнооваріального утворення;

4 – розрив трубнооваріального утворення.

У клінічній картині гострого сальпінгіту можна виділити дві фази: перша – токсична, при якій визначається аеробна флора; протягом другої фази до аеробної флори приєднується анаеробна, що призводить до обтяження симптомів захворювання та розвитку ускладнень. [23, 97, 98,129,185].

Також описані два варіанти загострення хронічного сальпінгоофориту (ХСО). При першому - зростають патологічна секреція, ексудативний процес розвивається у додатках матки, посилюється болючість при їх пальпації, підвищується кількість лейкоцитів, прискорюється ШОЕ, що вказує на залежність цих ознак від інфекційно-токсичного фактора. [94,181,257].

При другому варіанті переважають скарги на посилення болю, погіршення самопочуття, зниження працездатності, нестійкість настрою. Об'єктивні показники загострення інфекційного процесу відсутні, нерідко спостерігаються невротичні реакції, ендокринні та судинні порушення. [169,184, 284].

При несвоєчасному та неадекватному лікуванні з'являються такі ускладнення, як спонтанний розрив абсцесу в порожнину малого тазу з утворенням простих й складних генітальних свищів та мікроперфорації абсцесу з утворенням міжкишкових та поддіафрагмальних абсцесів, параметриту, аппендикулярного інфільтрату, гнійно-інфільтративного оментита, перитоніта та сепсиса. Летальність при цьому, за літературними даними, сягає 15% [154].

Аналіз наукових даних дозволяє зробити висновок, що етіопатогенез, клініко-лабораторні критерії та навіть медико-соціальні показники жінок, які страждають на сальпінгоофорит, безперервно змінюються. Так, ще 10 - 15 років тому сальпінгіт та сальпінгоофорит зустрічалися майже виключно у жінок репродуктивного віку, Г.М. Савельєва (2007) відзначала, що з усіх хворих з сальпінгітом 70% - віком від 25 років, 75% - жінки які не

народжували. В даний час значно зросла частка пацієнток як ювенільного, так й перименопаузального віку. Патоморфоз ЗЗОМТ, зокрема сальпінгофориту проявляється й у стійких змінах клінічної картини цих станів та лежать в основі їх патологічних процесів [12, 14].

Провідною скаргою та анамнестичною ознакою у всіх хворих із сальпігофоритом [12, 35, 37,250,253, 272] є різного ступеня вираженості та тривалості больовий синдром. Проте, вказана ознака може бути притаманна й для ендометріоз, спайкового процесу малого таза, варикозного розширення тазових вен, овуляції та інших станів при яких не показана антибіотикотерапія. При цьому автори вважають, що такий класичний елемент запального процесу, як лихоманка, лейкоцитоз та підвищення ШОЕ виявляється не більше ніж в 20% випадків. З цією позицією солідарна Е.В. Шибаева (2012), що визначає, що своєчасна діагностика сальпінгофоритів утруднена в зв'язку з тим, що у 60% пацієнток відсутні клінічні прояви захворювання, у 36% є клінічні прояви легкого та середнього ступеня тяжкості і тільки у 4% діагностуються ЗЗОМТ тяжкого ступеня. Виявлено навіть сезонні коливання на поширенність сальпінгітів та сальпінгофоритів та особливості їх симптоматики [289].

Як було вказано вище, при характеристиці запальних процесів внутрішніх статевих органів традиційно виділяли запалення ендометрію, маткових труб, яєчників і тазової очеревини. Однак ізольоване запалення зазначених відділів статевого тракту у клінічній практиці зустрічається рідко, в зв'язку, з чим у вітчизняній літературі в останні роки найбільш часто використовується термін «запальні захворювання органів малого тазу», а в англійській літературі - «pelvic inflammatory disease», маючи на увазі взаємозв'язок запальних змін різних відділів статевої системи [60, 168, 172, 173, 206,207].

Певне місце в діагностиці запального ураження маткових труб належить візуалізувальним методам. Ряд авторів вважає, що виявлення потовщених в ампулярном відділі маткових труб, збільшення розмірів яєчників із

підвищеною кількістю фолікулів, розмитість їх контурів, «вільна» рідина в прямокишково-матковому заглибленні дозволяють припустити наявність гострого запалення маткових труб [5, 268, 273, 282]. Виявлення збільшення індексу резистентності (IP) судин стінок маткових труб може свідчити про високий периферичний опір судин маткових труб. набряк, місцевий спазм капілярів також розглядають як результат тканинної реакції на інвазію мікроорганізмів та вважають критерієм гостроти процесу

Радіотермометрія - один з нових неінвазивних методів діагностики, в основі якого лежить аналіз температурних значень, що реєструються в області проекції внутрішніх органів з метою оцінки патологічних процесів. Показники температури вимірюються через передню черевну стінку в проекції додатків матки, потім реєструються на екрані монітора у вигляді температурних полів. У здорових жінок середня температура в області додатків та матки становить  $36,2 \pm 0,30$  °C, а температурна асиметрія не перевищує 0,60 °C. А.З.Хашукоєва із співавт. (2012) з'ясували, що при гострих та загостреннях запальних процесів у додатках матки температурна асиметрія становила 1,0-1,50 °C, а при гнійних запальних захворюваннях (тубооваріальний абсцес, піосальпінгс, пельвіоперитоніт) від 1,6 °C й більше.

До сих пір немає загальноприйнятої думки щодо використання лапароскопії при запаленні маткових труб. Ряд авторів одностайні в думці про доцільність більш широкого впровадження в лікувально-діагностичний алгоритм у хворих на гострий сальпінгоофорит лапароскопії [88, 101, 131, 267, 239], яка не тільки зможе вирішити питання диференціальної діагностики, а й дозволяє отримати матеріал для мікробіологічного дослідження з вогнища запалення, санувати його й тим самим поліпшити прогноз захворювання. Інші дослідники вказують на можливість генералізації процесу при проведенні лапароскопії, вважають її протипоказом при наявності пальпованих тубооваріальних утворень або перитоніту .

Важливою умовою адекватного розвитку запального процесу є стан мікроциркуляції у хворих із запальними захворюваннями додатків.



Л.М.Арбуханова с соавт. [17] використовували для оцінки функціонального стану даного відділу судинного русла лазерну доплерівську флоуриметрію та з'ясували ряд порушень, що свідчили про зниження як базальних показників, так й активних механізмів регуляції кровотоку, при гострому запальному процесі в судинах яєчників відбувалося підвищення швидкості кровотоку ( $V_{\max}$  55,1 см / с,  $V_{\text{п}}$  -21,6 см / с), а також підвищення індексів судинного опору (И1 - 0.79, P1 - 1,2). [ 21].

Н.А. Щукіна з співат. (2011) виявили серйозні порушення гемостазу у гінекологічних хворих з ускладненими формами гнійних запальних захворювань органів малого таза: гіперфібриногенемія, депресія антитромбінової системи у поєднанні із пошкодженням тромбоцитарної ланки (підвищення агрегаційної активності тромбоцитів), значна зміна якісного складу тромбоцитів (зниження вмісту зрілих, повноцінних форм тромбоцитів більш ніж в два рази, зі збереженням у кровотоці старих форм, поява юних та патологічних форм тромбоцитів). На думку Т.Г.Кондраниної(2010), виражене підвищення РФМК та фібриногену типово для хворих з ЗЗОМТ та деструктивними процесами у додатках матки [31].

Вочевидь, що максимальне, а не тільки рутинне, використання можливостей лабораторної діагностики є обов'язковим в обстеженні хворих із гострим та хронічним сальпінгоофоритом.

Ключову роль у розвитку запальної реакції відіграють фагоцитоз, система комплементу, гіперчутливість негайного типу, гіперчутливість сповільненого типу, інтерферони, імунологічна толерантність, гідролітичні фрагменти та інші фактори. Фагоцитоз стимулює індукцію антитіл, специфічних імуноглобулінів, цитокинів, солей кальцію та магнію, адреналіну, гістаміну та анаболічних гормонів. Антиінфекційних захист забезпечується комплементом та пропердином, інтерлейкіном – 1 (ІЛ-1), С-реактивним білком (СРБ), інтерфероном 1 типу та ін. [8, 51, 76, 80, 111, 114] [62, 80, 81, 86, 93, 150, 163,278] .

Імунодефіцит гінекологічних хворих з гнійно-запальними процесами

має складний патогенез, у розвитку якого визначальне значення, поряд із високим рівнем ендотоксикозу, макроциркуляторними розладами та порушеннями анаболічних процесів, мають місце кількісні й якісні зміни основних ланок імунної системи. [34, 150, 235]. Зниження імунного потенціалу організму у пацієнтки із ЗЗОМТ сприяє млявому перебігу як прозапальних, так й протизапальних реакцій і не тільки погіршує перебіг гнійно-запального процесу, але й збільшує ризик його генералізації та вторинного інфікування. [10, 21, 80, 85, 94, 98, 117].

Відзначено, що при прогресуванні ХСО відбувається подальше зниження фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів і макрофагів; порушення активації лімфоцитів за рахунок зниження концентрації компліменту; порушення утворення імунних комплексів, а також зниження вмісту імуноглобулінів класів М, G та А, що призводить до погіршення стану хворого та розвитку гнійно-септичних ускладнень. [56, 98, 119]. Напруження імунної системи при ХСО, залишається дискусійним питанням про переважне ураження тої чи іншої ланки імунного гомеостазу. Одні автори вважають, що при гострому первинному запаленні найбільш виражені зміни вмісту Ig М, при загостренні хронічного - Ig G, а підвищений рівень Ig А спостерігається практично у всіх хворих іншої - що для гострій стадії запалення характерно підвищення імуноглобулінів усіх класів.[10,17,137].

Наразі діагностична значущість оцінки рівня концентрації цитокінів полягає в констатації самого факту її підвищення або пониження у даного хворого з конкретним захворюванням, причому для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання доцільно визначати концентрацію як про-так і протизапальних цитокінів у динаміці розвитку патології. Цитокіновий статус організму важливо оцінювати під час цитокінотерапії для оцінки ефективності проведеного лікування, оптимізації імунокорегуючої терапії і в якості прогностичного критерію інфекційно-запального процесу [26, 29, 33, 49, 78, 121].

Інтерлейкін-6 є одним із ранніх цитокінів, що продукуються клітинами у

відповідь на дію патогенна, він стимулює проліферацію Т-лімфоцитів та збільшує функціональну активність цитотоксичних клітин, стимулює продукцію ІЛ-2, підсилює проліферацію і індукує диференціювання В-лімфоцитів, має здатність стимулювати секрецію ІgА , ІgМ [146, 205]. Однак центральним медіатором запалення є ІЛ-1, під його впливом відбувається індукція ІЛ-2, простагландинів, ІЛ-6, він підсилює функції макрофагів, стимулює проліферацію Т- і В-лімфоцитів [190, 206].

$\alpha$ -ІНФ відноситься до цитокінів І класу.  $\alpha$ -ІНФ є найбільш важливим медіатором міжклітинних взаємодій. Цей цитокін має імуномодулюючу, противірусну, антимікробну, протипухлинну дії та антипроліферативний ефект. [71, 107, 159,166].

Проведені дослідження показують, що підвищення рівня концентрації  $\gamma$  - ІНФ може спостерігатися при гострих вірусних, бактеріальних і паразитарних інфекціях, в тому числі й сальпінгофоритів [166].

Поряд із цим значна роль в патогенезі хронічного сальпінгофориту належить аутоімунним процесам. Антитіла, які утворилися у відповідь на стимулюючий вплив антигенів власних тканин, мають негативний вплив на внутрішньоклітинний обмін та функції відповідних органів й тканин. Даний імунопатологічний процес знижує клінічний ефект лікування та обумовлює прогресування і рецидиви захворювання. Разом з тим слід зазначити, що в проблемі аутоімунізації ще багато невирішених питань, зокрема немає єдності поглядів на оцінку біологічної значущості аутоімуних процесів, а також недостатньо вивчений механізм дії аутоантитіл. У зв'язку з цим до теперішнього часу патологія аутоімуного генезу дуже рідко враховується при проведенні лікувальних та реабілітаційних заходів [202].

Найважливішим аспектом гострого запалення також є радикальна зміна біосинтезу білків в печінці. Поняття «білки гострої фази» об'єднує до 30 білків плазми крові, так чи інакше беруть участь в сукупності реакцій, запальної відповіді організму на ушкодження. У системі захисних механізмів реакція гострої фази вважається філогенетично, попередницею реакції гуморального

імунітету, а білки гострої фази є попередниками імуноглобулінів [76, 100, 180].

Одним з головних реактантів гострої фази запалення є С - реактивний білок (СРБ) - це компонент неспецифічного імунної відповіді, який проявляється на ранніх стадіях після проникнення антигену в організм. Зміст при патології СРБ зростає, в 20 - 1000 разів. Важлива функція СРБ - сприяти видаленню ендогенних речовин, що утворилися в результаті деструкції клітин. С – реактивний білок, приєднаний до мембрани мікроорганізмів та пошкодженим клітинам, активує каскад компліменту за класичним типом. Зв'язаний СРБ сам по собі подібно опсонінам сприяє фагоцитозу. СРБ також взаємодіє із фрагментами імуноглобулінів, пов'язаних з лімфоцитами. СРБ здатний активувати тромбоцити. З усього вище перерахованого випливає, що основне значення СРБ полягає в розпізнаванні потенційно токсичних речовин; утворюються при розпаді власних клітин організму, зв'язування їх і потім детоксикації і видаленню з крові [76, 100].

Розвиток ендогенної інтоксикації при захворюваннях являє собою інтегративний процес генералізації патологічного процесу, в якому беруть участь органи природної детоксикації та екскреції, системи імунного захисту та природної резистентності організму. Подібні процеси розвиваються при інфекційно - запальних захворюваннях жіночих статевих органів. [10, 70, 129, 171].

Складність оцінки вираженості ендогенної інтоксикації призводить до пошуку різних підходів для об'єктивізації стану хворих. При всіх патологічних станах, пов'язаних із підвищеним катаболізмом або блокадою детоксикаційних систем організму, в процесі протеолізу в пошкоджених тканинах відбувається накопичення великої кількості продуктів деградації білків із молекулярною масою (середньомолекулярних пептидів) 300 - 5000 Д. [70, 100, 163].

Запропоновано певну кількість якісних і кількісних показників для оцінки ендогенної інтоксикації у пацієнток з запаленням геніталій, серед яких велике значення надають молекулам середньої ваги (МСВ). На думку багатьох

авторів МСВ, представлені в основному небілковими речовинами різної природи (сечовина, креатинін, сечова кислота, продукти вільнорадикального окислення і ін.), обумовлюють численні сторони розвитку патофізіологічного процесу і розглядаються як найважливіший індуктор ендогенної інтоксикації. Встановлено, що окремі їх компоненти беруть участь у розвитку вторинної імунодепресії, порушення перекисного окислення ліпідів, виснаження фонду біооксидантів. У всіх хворих зменшення клінічних проявів ендогенної інтоксикації супроводжується зменшенням рівня МСВ. [76, 116]. Синдром ендогенної інтоксикації завжди супроводжується вираженим катаболізмом, порушенням системи детоксикації, депресією імунної системи в зв'язку зі зростаючим накопиченням в організмі продуктів проміжного, кінцевого і «збоченого» метаболізму [198].

В даний час встановлено, що виникнення та розвиток широкого кола запальних захворювань супроводжується активацією вільнорадикальних реакцій - перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), денатурації білків та нуклеїнових кислот. Ці реакції ініціюються і розвиваються з участю т. зв. вільних радикалів. Вільні радикали – це молекули або частинки, що володіють не спареними електронами. [216]. У контролі вільнорадикального окислення найважливіше місце займає глутатіонова система, що включає глутатіон, глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктазу [19].

Активність селенмісткої ГПО безпосередньо залежить від рівня селену в організмі. Зменшення активності ГПО значно підвищує ризик виникнення ракових захворювань. Низька активність ГПО та тотожний рівень селену можуть бути причиною безпліддя [27, 147].

Як виявилось в літературі є окремі дані з питань патогенезу ГСО та ХСО, але немає їх узагальнення та немає повної картини патогенезу й особливо важливо, що немає даних, що дозволяють на підставі доказових критеріїв віддиференціювати ступінь важкості сальпінгоофориту. Загальноприйняті методи лабораторного дослідження мали певну діагностичну цінність, при визначенні їх в динаміці, лише у хворих з

вираженими клінічними проявами захворювання, тоді як при стертому перебігу або при загостренні хронічного процесу їх значимість була невисока [191, 192].

Таким чином, труднощі діагностики - одна з головних проблем ведення хворих із сальпінгофоритом [209, 210], в зв'язку з чим завищена діагностична оцінка на основі мінімальних діагностичних ознак часто виправдана, оскільки неправильно виставлений діагноз, несвоєчасна та не оптимальна терапія можуть привести до серйозних наслідків у вигляді формування гнійної тубоваріальні пухлини, а в перспективі - трубного безпліддя, ектопічної вагітності, хронічних тазових болів та ін. [207, 238, 239, 277, 282]. У зв'язку із цим лікувальні заходи повинні охоплювати весь спектр можливих порушень гомеостазу, тобто бути патогенетично обґрунтовані.

## **1.2 Сучасні аспекти терапевтичної стратегії сальпінгофоритів**

В даний час загально визнано, що терапія повинна бути спрямована проти аеробного і анаеробного компонентів полимикробної флори, яку найчастіше виділяють у хворих з інфекціями малого таза [3, 6].

Запорукою успіху лікування хворих із запаленням придатків матки в амбулаторно-поліклінічних умовах слід визнати появу пролонгованих форм пероральних хіміопрепаратів з широким спектром антимікробної дії. Ефективність в поєднанні зі зручністю застосування - найбільш важливий критерій відбору препарату і схеми лікування запальних захворювань як в гінекологічній, так й у загально-медичній практиці. Другим важливим питанням при лікуванні як хронічних сальпінгофоритів, є безпека, яка залежить від ступенем токсичності застосовуваних лікарських засобів.

Вимоги Всесвітньої організації охорони здоров'я до препаратів для лікування ЗЗОМТ [CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010]:

- ефективність не нижче 95%;

- доступність;
- низька токсичність та добра переносимість;
- повільний розвиток стійкості збудника до застосовуваних лікарських засобів;
- можливість зниження кратності прийому;
- можливість перорального застосування.

Вибір антибактеріального препарату слід проводити з урахуванням як його ефективності щодо потенційних екзогенних та ендогенних збудників бактеріальних ускладнень, так й його переносимості та вартості.

Очевидність полікомпонентної терапії як інфекційних процесів, так й загострень запальних захворювань органів малого таза, давно не викликає сумнівів.

При сальпінгофориті антибіотикотерапія вирішує наступні завдання: купування гострих проявів запального процесу й запобігання генералізації інфекції; забезпечення профілактики незворотних морфофункціональних змін маткових труб та яєчників; зниження ризику переходу гострого процесу в хронічну форму запалення [128, 286].

Основними проблемами етіотропної терапії хронічного сальпінгофориту на сучасному етапі є: розширення спектра патогенів (умовно-патогенна флора, вірус-бактеріальні асоціації, мікст- і коінфекції та ін.) [148, 194, 210]; збільшення кількості резистентних штамів (внаслідок нераціональної антибіотикотерапії, самолікування, в тому числі з використанням препаратів нових поколінь, внутрішньовидових мутацій мікроорганізмів і ін.) [43, 190, 226]; поява нових даних про зміну фармакодинамики в залежності від віку, супутніх захворювань, локалізації ураження, ускладнень, і ін. [2, 31, 191, 193]; зростання кількості ускладнень і побічних ефектів; підвищення вартості лікування [84, 94, 153].

До основних недоліків при призначенні антибактеріальних препаратів для лікування сальпінгофориту відносяться: монотерапія, спрямована тільки проти одного збудника захворювання без урахування змішаного характеру

інфекції; недостатні дози та курси антибіотиків, що не приводять до ерадикації збудника з вогнища інфекції; призначення специфічної антибактеріальної терапії ЗЗОМТ при виявленні мікоплазм та уреаплазм в досліджуваному матеріалі, які відносяться до комменсалів і можуть бути присутніми в мікрофлорі піхви здорових жінок [5, 9, 75, 118]. Неправильним буде й багаторазове застосування антибактеріальних засобів, в тому числі і препаратів резерву, у пацієток з хронічним процесом в придатках матки, що призводить до появи антибіотико-резистентних штамів, вегетуванню умовно - патогенної флори, алергізації хворий [9].

У зв'язку з тим, що більшість ситуацій вимагає термінового призначення препарату, необхідна більш «агресивна» терапія середніми або максимальними разовими або добовими дозами з дотриманням кратності введення [7]. Тривалість подібної терапії повинна становити не менше 5-7 діб (незважаючи на зниження ролі мікробного фактора для профілактики тяжких післяопераційних ускладнень на тлі виражених порушень параметрів імунітету) [117]. Лікувальний ефект антибіотиків буде залежати не тільки від активності застосовуваного препарату та чутливості до нього мікроорганізмів, але також й від тривалості збереження його терапевтичної концентрації у вогнищі запалення. На жаль, традиційні способи введення антибіотиків не створюють досить високих та довготривалих концентрацій [47] в маткових трубах і у яєчниках, особливо при гнійних процесах. Тому все частіше в комплекс лікування важких гнійно-запальних захворювань органів малого таза входять лімфогенні методи. [47, 98, 157]. Лимфотропне введення антибіотиків дозволяє домогтися більш раннього зниження активності запалення при зменшенні термінів лікування та дози застосовуваних препаратів [37].

З питання про вибір оптимального поєднання антибактеріальних препаратів для лікування сальпінгофоритів єдина думка відсутня. Найважливішим сучасним критерієм відбору схем лікування є ефективність. При цьому схеми з гарантією лікування меншою, ніж 95%, повинні використовуватися з обережністю, оскільки таке лікування сприяє селекції



стійких штамів і, таким чином, зменшується ефективність терапії наступних пацієнтів. Застосування схем лікування, ефективність яких нижче 85%, неприпустимо [82, 98].

З огляду на поширеність надбаної стійкості мікроорганізмів до пеніцилінів, пов'язаної із продукцією  $\beta$ -лактамаз, що руйнуються  $\beta$ -лактамами пеніцилінів, для подолання антибіотикорезистентності використовуються комбіновані (інгібіторозахищені) пеніциліни: амоксицилін / клавуланат, ампіцилін / сульбактам, тикарцилін / клавуланат, піперацилін / тазобактам, до складу яких входять інгібітори  $\beta$ -лактамаз, що здатні незворотно пригнічувати активність цих ферментів. Саме ці препарати є кращими при призначенні антибіотиків пеніцилінового ряду [13].

Загальною властивістю всіх цефалоспоринів I-IV поколінь є відсутність значимої активності щодо ентерококів, метицилінорезистентних стафілококів та лістерій [179]. При лікуванні ЗЗОМТ, особливо хронічних сальпінгофоритів, краще призначати цефалоспорини III покоління (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон) [13, 215, 233]. Комбінація цефоперазону та інгібітору  $\beta$  лактамаз - сульбактама представлена сульперазоном, який є єдиним інгібіторозахищених цефалоспорином. Сульперазон добре діє на *V. fragilis* та інші неспорують анаероби, тому при інфекціях черевної порожнини та малого таза може застосовуватися навіть у вигляді монотерапії [47]. У зв'язку із меншим спектром впливу цефалоспоринів на анаеробну флору та внутрішньоклітинну інфекцію (хламідії, мікоплазми) при лікуванні ЗЗОМТ їх доцільно комбінувати з макролідами, доксицикліном та нітроїмідазолами [153, 215].

Карбапенеми (іміпенем, меропенем), які характеризуються більш високою чутливістю до дії бактеріальних  $\beta$ -лактамаз в порівнянні з пеніцилінами та цефалоспоринами й володіють більш широким спектром активності, частіше використовуються як препарати резерву, але при загрозливих для життя інфекціях можуть бути розглянуті в якості першочергової емпіричної терапії. Карбапенеми достовірно знижують

летальність від важких післяопераційних ускладнень - септичного тромбофлебіту, пневмонії, перитоніту, сепсису у пацієнток з ускладненими ЗЗОМТ [34, 182].

Однією з найбільш динамічно розвиваються груп антибактеріальних препаратів є група фторхінолонів, які характеризуються широким антимікробним спектром та мають високу активність проти основних збудників, що зустрічаються в акушерсько-гінекологічній практиці [59, 135, 184, 253]. Фторхінолони мають високу біодоступність та оптимальну фармакокінетику, яка забезпечує високі бактерицидні та необхідні терапевтичні концентрації препаратів в органах та різних середовищах організму. Концентрації фторхінолонів при проникненні в різні клітини людей (поліморфноядерні нейтрофіли, макрофаги, альвеолярні макрофаги) в 2-12 разів перевищують їх позаклітинні концентрації. Даний факт має важливе значення при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією [182, 218].

Фторхінолони, що входять в міжнародні рекомендації по терапії сальпінгофоритів (левофлоксацин, офлоксацин), відрізняються від класичних фторхінолонів (ципрофлоксацин) поліпшеною фармакокінетикою та більш широким спектром активності [53, 153]. Фторхінолони діють на дві мішені у бактеріальній клітині, відповідальних за зміну просторової конфігурації бактеріальної ДНК: фермент - ДНК-гіразу (топоізомераза-2), яка каталізує розплітання (негативну суперспіралізацію) бактеріальної ДНК та топоізомераза-IV, яка здійснює поділ (декатенацію) дочірніх хромосом в процесі реплікації. Внаслідок інгібування цих ферментів порушуються процеси росту й поділу бактеріальної клітини, що призводить до її загибелі. Фторхінолони підсилюють окислювальний «вибух» в нейтрофілах, стимулюють продукцію IgG та IgM до бактеріальних антигенів, підвищують продукцію ІЛ-2 та ІЛ-1. Фторхінолонам властивий постантібіотичний ефект активації лейкоцитів, а також ефект посилення дії ендogenous  $\gamma$ -інтерферону на фагоцитовані мікроорганізми [182]. Крім цього, вони мають

імуностимулюючий ефект, який виражається в стимулюванні синтезу ІЛ-2 та блокуванні синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1 й TNF- $\alpha$ , що особливо важливо при хронічних салінгофоритів [236].

Необхідність включення в схеми терапії препаратів із вираженим антиаеробним ефектом найбільш актуальна в гінекологічній практиці, найбільш відомі представники яких препарати групи нітроїмідазола - високоактивні антимікробні препарати широкого спектра дії для системного лікування інфекцій, викликаних облигатними анаеробними бактеріями та ряду інфекційних захворювань, викликаних найпростішими. Препарати цієї групи активні також щодо окремих представників факультативних анаеробів (мікроаерофілів) та відповідно ефективні при інфекціях, викликаних цими мікроорганізмами[23].

Поєднання офлоксацину або левофлоксацину з метронідазолом або орнідазолом є однією з найбільш ефективних комбінацій, яка найбільш повно перекриває весь спектр відомих збудників ЗЗОТМ [39, 248, 253].

Комплексна патогенетична терапія передбачає призначення нестероїдних протизапальних препаратів, що впливають на активність медіаторів та модуляторів запалення [115, 135].

Аміноглікозиди найбільш часто призначаються при лікуванні нозокоміальних інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними збудниками [149, 252]. При спільному використанні їх з пеніцилінами та цефалоспориновими антибіотиками спостерігається синергізм відносно грамнегативних та грампозитивних аеробних мікроорганізмів. Слід зазначити, що для України характерна висока ступінь поширення стійкості серед грамнегативних бактерій до гентаміцину, що, ймовірно, пов'язано із ранішим необгрунтовано широким застосуванням гентаміцину [13, 144]. Група макролідів (азитроміцин, спіраміцин, джозаміцин) впливає на грампозитивні коки і внутрішньоклітинні збудники (хламідії, мікоплазми) [83, 138, 193]. Це одна з найбезпечніших груп антибактеріальних препаратів, яка характеризується добре переноситься [82]. Бактеріостатичний ефект

обумовлений порушенням синтезу білка рибосомами, проте в високих концентраціях макроліди можуть діяти бактерицидно на деякі види мікроорганізмів [82]. Одним з найбільш ефективних препаратів при лікуванні запалення додатків матки є макролід джозаміцин, діючий на внутрішньоклітинних збудників [137, 204]. Джозаміцин містить 16-членне лактоне кільце. Ця відмінність в хімічній структурі має велике значення, й забезпечує відсутність здатності у джозамицина індукувати стійкість до нього мікроорганізмів [83]. На відміну інших макролідів, в останні роки не було відзначено зростання стійкості збудників до джозаміцина, тому саме його рекомендують застосовувати деякі автори [83, 266] в якості препарату першого ряду при мікоплазмових та хламідійних інфекціях.

Лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин) мають вузький спектр антимікробної активності. Дія їх направлено на неспороутворюючу анаеробну флору (пептококи, пептострептококки, фузобактерії, бактероїди), представники якої є найбільш частими збудниками ЗЗОМТ [13].

Клінічний результат, віддалені результати і ймовірність розвитку ускладнень після сальпінгофоритів залежать не тільки від тяжкості і тривалості захворювання, а й від методів його лікування. Так, при гнійному сальпінгіті, ускладненому пельвіоперитонітом, при консервативному лікуванні, безпліддя згодом складає 50-56%, а при доповненні хірургічного компонента - лапароскопічної санації - 18-22% [200]. Для досягнення повного одужання хворих та з метою профілактики рецидиву захворювання у жінок з сальпінгітами можливий тільки активний підхід, який передбачає поєднання адекватної консервативної терапії та хірургічного лікування за показами [242]. Зокрема, в даний час використовується кілька способів хірургічного лікування гідро- та піосальпінгсів: лапароскопія, кольпотомія та дренивання гнійників під контролем УЗД.

Сформовані в світовій клінічній медицині сучасні тенденції припускають, що будь-які принципи та методи лікування підлягають порівняльній оцінці ефективності з позицій доказової медицини [110]. Але на

практиці доводиться використовувати значно більший набір підходів до лікування та способів їх вирішення, що не завжди піддається стандартним узагальненням. При цьому кожен з підходів та способів доводиться часто застосовувати в нестандартних умовах, за екстремними показами при загрозливих для життя станах. Можна відзначити тенденцію до зміни думки сучасних лікарів щодо обсягу проведеного оперативного лікування [166, 199, 278, 306]. В даний час завдяки дослідженням вітчизняних та іноземних вчених ендоскопічний підхід як метод хірургічного лікування ЗЗОМТ є методом вибору при рівних умовах та наявності однакових показань до хірургічного лікування [48, 174, 242, 266].

Слід враховувати й ту обставину, що тільки лише виконання хірургічного лікування з подальшим стандартним застосуванням антибактеріальних препаратів багато в чому себе вичерпало і в даний час при виконанні органосберігаючого малоінвазивного лікування часто застосовують додаткові методи введення антибіотиків, що дозволяють попередити подальше поширення запального процесу. Зокрема, відзначено більш висока ефективність лікування при поєднанні лапароскопії із наступною тривалою внутрішньоартеріальною інфузією антибіотиків (інгібіторозахищених пеніцилінів, цефалоспоринів 3-го покоління або фторхінолонів) [68], проведення лапароскопічного оперативного лікування із наступною лімфотропною терапією [102, 124].

Ефективність проведеної терапії при сальнгоофоритах значно підвищує застосування поряд з етіотропними препаратами імунокоректорів, терапевтичний ефект яких полягає у швидкій ліквідації запалення, активації репаративних процесів, відновлення порушеної Т-клітинної ланки імунітету, що забезпечує підвищення резистентності організму, попередження рецидиву та переходу захворювання в хронічну форму [142, 154]. З цією метою застосовуються рослинні адаптогени, індуктори та препарати інтерферону, імуномодулятори, системну ензимотерапію, лазерне опромінення крові.

З метою оптимізації лікування ЗЗОМТ Л.А.Озолиня з співат.

(2013) використовували імуномодулятор «Генферон», що мало наслідком зниження ІЛ-10 - основного цитокіна-супресора, інгібуючого імунні реакції, достовірне підвищення концентрації сироваткового ІФН-а, при цьому не було встановлено вплив місцевої ІФН-терапії на Т-хелперних ланках та продукцію ІЛ-2. Імуномодулюючу терапію препаратом деринат А.А.Борщева с соавт. [20] розцінювали як один з важливих компонентів лікування ЗЗОМТ, що дозволяє підвищити його ефективність в кілька разів. [104] вивчали локальний імунітет піхви після проведеної емпіричної антибактеріальної терапії у жінок з гострими формами сальпінгоофоритів та прийшли до висновку про необхідність його корекції, для чого використовувався препарат віферон.

Одним з варіантів корекції рівня інтерлейкінів є цитокіноterapia [205], наприклад, у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій препарату «спленопід», який являє собою суміш біологічно активних пептидів з молекулярною масою 700-2000 Д, виділених методом диференціального центрифугування. Вплив спленопіда відбивався на окислювальному метаболізмі нейтрофілів - індекс стимуляції у хворих після лікування збільшився в 10 разів, вміст ІЛ-1 значно зменшився.

Для корекції порушень в системі  $\gamma$ -інтерферону пропонується використовувати препарат галовіт за наступною схемою: в перші 4 дні - по 0,2 г в / м, потім 7 днів щодня по 0,1 г в / м (всього на курс 1,5 г препарату) [99].

Необхідно також відновлення морфофункціонального потенціалу пошкоджених тканин: корекція метаболічних порушень та наслідків ацидозу, відновлення гемодинаміки й активності рецепторного апарату ендометрія. Для цього можуть бути використані різні метаболічні препарати: актовегін, вітамін Е, аскорбінова кислота, метіонін, глутамінова кислота, системна ензимотерапія [99].

Для поліпшення мікроциркуляції та оксигенації органів і тканин в комплексі лікування хворих з сальпінгоофоритом доцільно включати антиагреганти та антикоагулянти (аспірин, нікотинова кислота, гепарин) під контролем гемостазіограми [223, 240].

Оскільки універсальним механізмом розвитку всіх ЗЗОМТ, в тому числі й сальпінгофоритів, є дисбаланс в системі перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи захисту. Це, за висновком дослідників, визначають необхідність використання в комплексній терапії хворих даної категорії антиоксидантів і антигіпоксантів [92, 133, 154, 173, 196, 197].

Никифоровский А.В. с соавт. [133] використовували в комплексному лікуванні ЗЗОМТ синтетичні антиоксиданти: емоксипін (3-окси-6-метил-2-етил-піридину гідрохлорид), що володіє також антигіпоксичною, ангіопротекторною та антиагрегаційною активністю. Препарат баліз, що є сумішшю органічних кетокислот, при цьому застосовували під час виконання лапароскопії для санації черевної порожнини. Автори зробили висновок, що застосування в комплексному лікуванні ЗЗОМТ синтетичних антиоксидантів підвищує клінічну ефективність, веде до нормалізації біорадикальних процесів та нівелювання оксидативно-антиоксидантного дисбалансу. Аналогічні результати наводить у своїй роботі Столярова У.В [132].

В одному з досліджень з метою корекції ПОЛ застосовувалася комбінація мексидол, та аевит (добова доза вітаміну Е при цьому становила 0,6 г, вітаміну А - 600 000 МО всередину на добу) протягом 7-8 днів [204] - в результаті мало місце підвищення активності неферментного ланки антиоксидантної системи, зростання концентрації вітаміну Е в сироватці крові, зменшення рівня малонового діальдегіду в еритроцитах.

Максимальними антиоксидантними та клінічним ефектами у даної категорії хворих, за даними В.Н.Серова(2011), має схема фармакотерапії, що включає додатково «галавіт» в поєднанні з «фосфоглівом». Дане лікування покращує, зокрема, показники структурно-функціональних властивостей мембрани еритроцитів та ряд імунологічних параметрів.

Однотимний вплив ензимів на імуну систему та систему гемостазу забезпечує високий протизапальний ефект. Прискорення регресу запального процесу, вочевидь, також пов'язано з протинабрякову, анагетичну дію ензимів, поліпшенням мікроциркуляції. Відновлення мікрокровотока

полегшує зворотне надходження інтерстиціальної рідини в судинну систему. Має значення лізис білків (фібринових спайок), у вогнищі запалення, що перешкоджає затримці рідини в порожнинах і тканинах, забезпечує профілактику передаються статевим шляхом. Застосування препаратів системної ензимотерапії сприяє нормалізації імунного статусу за рахунок зменшення вироблення прозапальних цитокінів та фібронектину, а також за рахунок підвищення рівня ІЛ-4, що, в свою чергу, веде до нормалізації міжклітинних взаємин імунної системи, клітин ендотелію, фібробластів [103].

З метою механічного видалення ендотоксинів та патологічних аутоантитіл необхідне проведення інфузійної терапії. При наявності умов можливе проведення екстракорпоральних методів детоксикації - плазмаферезу [154, 191].

Після купування гострого запального процесу можливо також проведення фізіотерапевтичних процедур [32, 64, 108, 125, 176]. При завершенні лікування гострого процесу в стаціонарі доцільно проведення санаторно-курортного лікування [14, 118].

В.Н.Серов (2011) продемонстрував ефективність плазмаферезу в поєднанні з людським імуноглобуліном в комплексній терапії аутоімунного оофориту запального генезу, що дозволив рекомендувати їм даний метод після проведення стандартного протизапального лікування.

Визнаним лідером серед немедикаментозних методів лікування запальної патології, в т.ч. й сальпінгоофориту в даний час є озонотерапія [87, 88, 104, 274]. Вона може бути використана як у вигляді внутрішньовенних інфузій озонованого фізіологічного розчину, так й за допомогою ректальних інсуфляцій озонокислородної суміші, самостійно або у комплексі із іншими методиками. Зокрема, пацієнткам з гострим сальпінгоофоритом А.В.Горшилін (2010) рекомендував проведення озонотерапії в комплексі з рекомбінантними інтерферонами, препаратами, що володіють антицітокіновою дією (галавіт).

Д. В. Ліпатов із співавт. (2006) провели порівняльну оцінку ефективності екзогенного монооксиду азоту (повітряно-плазмовий потік), що генерувався



апаратом "Плазон" та імпульсного високоінтенсивного оптичного опромінення на апараті "Біоквант" в лікуванні хворих із запаленням додатків матки. Після обробки потоком плазми в мазках-відбитках відзначали зменшення компонента інфікування. Крім цього, було виявлено зменшення кількості фагоцитуючих макрофагів з фрагментами зруйнованих нейтрофілів.

Н. В. Сморова(2014) засвідчила, що застосування ТЕС-терапії для реабілітації хворих хронічним запаленням додатків матки мало виражений знеболюючий ефект (100%), сприяло поліпшенню загального стану (100%), скорочувало тривалість захворювання, збільшувало терміни ремісії. Характерно, що зменшення клінічних ознак захворювання виявлялося вже після 2-3 сеансів, їх купування - на 10-11 добу від початку лікування, повне зникнення клінічних ознак захворювання відзначалося у 62,3% хворих. Важливим аспектом ефективності міліметрових хвиль в терапії хронічного запалення було поліпшення гемодинамічних показників в системі кровопостачання малого таза [173].

Таким чином, розуміння сучасних особливостей виникнення та формування сальпінгоофориту та його результату вимагає активної тактики ведення пацієток. На сьогоднішній день відсутні чіткі лабораторні критерії, що визначають прогноз та ризик виникнення інфертильних ускладнень сальпінгоофориту, не існує загальноприйнятих об'єктивних критеріїв, що дозволяють визначити можливість оцінити оптимальність призначеної терапії.

Ситуація, що склалася підтверджує необхідність подальшої розробки об'єктивних та інформативних критеріїв, за допомогою яких можна визначати деструкцію тканин у вогнищі запалення на самих ранніх стадіях розвитку запального процесу та прогнозувати його подальший перебіг, а також оптимізації тактики ведення хворих. Розробка обґрунтованих показань до адекватного клінічного менеджменту хронічного сальпінгоофориту диктується не тільки можливістю репродукції, в тому числі програми ДРТ, але й поліпшенням якості життя жінки.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика пацієток, дизайн дослідження

Дослідження було проведено на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: науково-клінічний центр репродуктивної медицини „РЕМЕДПВІН”, гінекологічного відділення та жіночої консультації ВМКПБ №2 та Центру планування сім'ї обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова у м. Вінниця. Приведена дисертаційна робота була виконана протягом 2010 – 2016 років.

Нами був проведений аналіз результатів обстеження та лікування 152 пацієток із сальпінгоофоритом, яким була проведена терапія основного захворювання із подальшою реабілітацією із використанням різних методів та схем.

Для вирішення попередньо поставлених нами завдань дослідження проводилося у чотири послідовні етапи. На першому етапі проведено суцільний когортний ретроспективний аналіз медичної документації 300 пацієток із верифікованим сальпінгоофоритом. Верифікація діагнозу при зверненні пацієток в жіночу консультацію, була заснована на даних клінічного, лабораторного (бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження, ПЛР-діагностика, аналізи крові) та діагностичного (УЗД органів малого таза, лапароскопія з даними морфологічного дослідження) обстеження. Метою проведення ретроспективного аналізу було вивчення ефективності тактики ведення пацієток із сальпінгоофоритом (стаціонар, жіноча консультація), з урахуванням структури мікробної флори, чутливості мікрофлори до антибіотиків, використання різних схем антимікробної терапії. Стандарт обстеження та лікування пацієток із сальпінгоофоритом проводився відповідно до діючого наказу міністерства охорони здоров'я. Критеріями

зарахування до ретроспективного дослідження були: репродуктивний вік, наявність сальпінгофориту. Критерії виключення з дослідження: вік молодше 15 та старше 40 років, наявність злоякісного захворювання за результатами гістологічного висновку. З метою визначення факторів, що були асоційовані із рецидивами сальпінгофориту та виникненням непліддя перитонеального генезу, ми проводили аналіз характеру скарг, анамнезу захворювання, показань до госпіталізації, репродуктивного анамнезу (вік менархе, характер становлення менструальної функції), стану генеративної функції за перебігом та результатом попередніх вагітностей (пологи, аборти), наявність гінекологічних захворювань, перенесені раніше соматичні захворювання й наявність екстрагенітальної патології на момент дослідження, оцінювався онкологічний анамнез, матеріально-соціальний статус (умови проживання та праці, матеріальну забезпеченість, харчування, шкідливі звички).

На другому етапі проводили проспективне обстеження пацієнток, які були згруповані в основну клінічну групу (жінки із сальпінгофоритом) ( $n=152$ ). До контрольної групи були зараховані 50 здорових жінок, які звернулись для профілактичного огляду та підбору засобів контрацепції. За умовами проспективного дослідження були виділені чотири репрезентативні клінічні групи. До першої клінічної групи були віднесені жінки із сальпінгофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ ( $n=48$ ), у другу клінічну групу були зараховані 54 пацієнтки із сальпінгофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ та реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, комплексну протиспайкову терапію (фізіотерапевтичні методи та лідазу в/м). 50 хворих на сальпінгіт, які на доданок до лікування основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ отримували власно-розроблену реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, протиспайкова терапія (Дістрептаза), ін'єкційний біологічний препарат Інфламафертин, прогестаген (Лютеїна)) складала третю клінічну групу. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного та вибіркового аналізу. Групи були

порівнянні за основними ознаками: віком, сімейним станом, соціальним статусом, освітою, наявності шкідливих звичок, методам раніше проведеного медикаментозного лікування та фізіотерапії.

Поряд зі збором анамнестичних відомостей, гінекологічно-акушерським та загально-клінічним дослідженнями проводилося спеціальні методи дослідження, які будуть відображені нами нижче.

Обстеження та лікування жінок проводилось з добровільного інформованої згоди відповідно до міжнародних етичних вимог ВООЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), що пред'являються до медичних досліджень за участю людини (Женева, 1993).

Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова було встановлено, що проведене дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол №10 від 23 листопада 2017 року).

Відбір хворих для дослідження здійснювався відповідно до клінічних критеріїв зарахування та відрахування.

Критерії зарахування:

- Наявність рецидиву сальпінгофориту;
- Репродуктивний вік;

Критерії відрахування:

- Період менопаузи;
- Гостра вірусна інфекція;
- Вагітність, післяпологовий період;
- Наявність гнійних тубоваріальні пухлин, перитоніту;
- Використання , противірусних та імунотропних препаратів за останні два місяці;
- Важка соматична (в т.ч. онкологічна) патологія.

Результати обстежень фіксувалися у розробленій нами карті спостереження для подальшої статистичної обробки інформації, для вираховування факторів ризику що були асоційовані із рецидивом сальпінгофориту та виникненням непліддя перитонеального генезу за

допомогою персоніфікованих методів математичного аналізу.

Третім етапом нашого дослідження стала оцінка ефективності запропонованої нами схеми лікування (основна терапія та реабілітація) що проводилася на підставі комплексу методів обстеження (ультразвукового, імунологічного, інструментального, морфологічного, лабораторного та ін.)

Критерії ефективності.

Критерії клінічної ефективності:

- Лікування (зникнення всіх вихідних симптомів захворювання);
- Поліпшення (часткове зникнення вихідних симптомів захворювання);
- Ефективне купірування больового синдрому або зменшення больових відчуттів по цифровій рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS);
- Неefективне купірування больового синдрому (посилення болю або збереження інтенсивності болю по цифровій рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS));
- Відсутність ефекту (збереження всіх вихідних симптомів захворювання, утворення гідросальпінгсу та перитонеального злукового процесу).

Клінічно ефективними вважалися випадки лікування, поліпшення, ліквідацією больового синдрому або зменшенням больових відчуттів по цифровій рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS) або настання вагітності.

Критерії бактеріологічної ефективності:

- Елімінація (зникнення первинного збудника після лікування або неможливість отримати матеріал);
- Часткова елімінація (зникнення одного або декількох збудників з первісної асоціації мікроорганізмів);
- Рецидив (зникнення первинного збудника з наступним його виділенням);

- Елімінація з суперінфекцією (зникнення первинного збудника з наступним виділенням нового мікроорганізму);
- Персистенція (збереження первинного збудника).
- Позитивним результатом вважалися випадки елімінації та часткової елімінації.

## 2.2 Загально-клінічні методи дослідження

Загально-клінічні методи дослідження включали збір скарг, з'ясування анамнезу захворювання, характеру менструальної, статевої та репродуктивної функцій, наявності гінекологічних захворювань, екстрагенітальної патології.

Фізикальне обстеження проводилися за загальноприйнятими стандартами: загальний огляд, обстеження по системам (дихальна, серцево-судинна, травна, видільна). Проводили антропометрії, огляд та пальпацію молочних залоз, гінекологічне дослідження.

Всім жінкам в процесі лікування проводилося стандартне лабораторне обстеження: клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові із дослідженням рівня С-реактивного протеїну (СРП), загальний аналіз сечі, коагулограма, мазки з цервікального каналу, заднього склепіння піхви і уретри. Клінічний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі фірми «Beckman», виробництва Німеччини. На підставі лейкоцитарної формули підраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за методом Я.Я. Кальф-Каліфа [54]:

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4\text{м} + 3\text{ю} + 2\text{п} + \text{с}) \cdot (\text{пк} + 1)}{(\text{мн} + \text{л}) \cdot (\text{е} + 1)}$$

де м - міелоцити, ю - юні, п - паличкаядерні, з - сегментоядерні, ПК - плазматичні клітини, л - лімфоцити, мн - моноцити, е - еозинофіли.

Коридор нормальних значень показника ЛІІ - від 1 до 1,5. По різниці ЛІІ

при надходженні (ЛШ1) і на 6-8 день терапії (ЛШ2) підраховували значення  $\Delta$ ЛШ, що свідчить про ступінь регресії інтоксикації.

Концентрацію СРП визначали кількісним методом на апараті «Keisis», виробництва Німеччина (для дівчат 13-17 років нормальний показник СРБ  $<0,007$ г / л).

### **2.2.1 Оцінка інтенсивності больового відчуття**

При використанні вербальної описової шкали (VerbalDescriptorScale, Gaston-JohanssonF., Albert M., FaganE. etal., 1990) у пацієнта необхідно з'ясувати, чи відчуває він який-небудь біль прямо зараз.

Можливі шість варіантів оцінки болю: 0 - немає болю; 2 - слабкий біль; 4 - помірний біль; 6 - сильний біль; 8 - дуже сильний біль; 10 - нестерпний біль.

Якщо пацієнт відчував біль, яку не можна охарактеризувати запропонованими характеристиками, наприклад між помірною (4 бали) та сильним болем (6 балів), то біль оцінювалася непарним числом, яке знаходиться між цими значеннями (5 балів). Вербальна описова шкала може бути корисна для оцінки як хронічного, так й гострого болю. Вказана шкала ефективна й у різних етнічних та культурологічних груп, а також у людей із незначними порушеннями пізнавальних здібностей.

## **2.3. Бактеріологічні методи дослідження**

### **2.3.1 Методи дослідження біоценозу піхви**

Завданням цього етапу дослідження було виявити наявність запального процесу з визначенням ступеня його активності, а також оцінити ступінь обсіменіння матеріалу та з огляду на морфологічні властивості, визначити приналежність мікроорганізмів до лактобацили, облигатно-анаеробних або інших видів грам-позитивної та грам-негативної мікрофлори.

При визначенні мікробіоценозу піхви ми використовували метод ПЛР з

детекцією результатів в режимі реального часу. За допомогою даного методу визначаються наступні показники: контроль взяття матеріалу; загальна бактеріальна маса; кількість нормобіоти (*Lactobacterium spp.*); кількість **умовно-патогенної** біоти - факультативні аероби (*Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp* і *Staphylococcus spp*), анаероби (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp*; *Atopobium vaginae*; *Eubacterium spp*; *Sneathia spp* / *Leptotrihia spp* / *Fusobacterium spp*; *Megasphera spp* / *Veilonella spp* / *Dialister spp*; *Lachnobacterium spp* / *Clostridium spp*; *Mobiluncusspp* / *Corynebacterium spp*; *Peptostreptococcus spp*); *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*; *Candida albicans*.

Безумовно-патогенної біота була представлена *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus 1* та *2*, *Cytomegalovirus*.

Клінічний матеріал з піхви отримували із заднього або бічних склепінь за допомогою вагінального зонда шляхом скребка з поверхні епітелію.

Лабораторний висновок починали з аналізу показника КВМ (контролю взяття матеріалу). Цей показник відображав кількість ДНК клітин людини, що потрапили в пробірку з біологічним матеріалом. Для отримання адекватних результатів дослідження величина КВМ повинна бути більше  $10^4$  ГЕ / зразок, в цьому випадку можливо переходити до подальшого аналізу.

Наступний показник, який необхідно оцінити - ЗБМ (загальна бактеріальна маса як показник загальної бактеріальної обсіменіння біотопу). Величина ЗБМ повинна знаходитися в межах від  $10^6$  до  $10^9$  ГЕ / зразок. Якщо ЗБМ менше  $10^6$  ГЕ / зразок, то співвідношення різних мікроорганізмів можуть визначатися з великою похибкою. Далі проводиться оцінка стану нормофлори: кількості *Lactobacillus spp.* відносно ЗБМ.

В залежності від цього показника розрізняли:

1. *Lactobacillus spp.* більше 80% - стан нормоценоз (фізіологічного мікробіоценозу піхви) характеризується домінуванням нормофлори.
2. *Lactobacillus spp.* від 20% до 80% - помірний дисбіоз піхви.



3. *Lactobacillus* spp. менше 20% - виражений дисбіоз піхви.

У разі, якщо *Lactobacillus* spp. складала більше 80% ЗБМ (стан нормоценоза), рекомендувалося оцінити наявність і кількість генітальних мікоплазм, уреоплазм та дріжджоподібних грибів:

- якщо ці мікроорганізми у виділеннях піхви були відсутні або їх концентрація менше  $10^4$  ГЕ / зразок, то даний стан піхви можна розцінювати як абсолютний нормоценоз.

- якщо у виділеннях з піхви були присутні генітальні мікоплазми або уреоплазми або дріжджоподібні гриби в кількості більше  $10^4$  ГЕ / зразок, то результат потрібно оцінити як умовний нормоценоз – умовно-нормального мікробіоценозу (слід підкреслити, що наявність *Mycoplasma genitalium* говорить про наявність збудника та вимагає призначення антибактеріальних препаратів).

У випадках великого бактеріального обсіменіння, а також при рецидивах захворювання та тривалій резистентності до лікування проводили визначення чутливості антибактеріальних препаратів диско-дифузійним методом.

Умовно-нормальний мікробіоценоз виявлявся нами, як у клінічно здорових жінок, так й при інфекційно-запальних захворюваннях, не пов'язаних з дисбіотичними порушеннями (наприклад вульвовагінальний кандидоз). У разі виявлення дисбіозу піхви (помірного або вираженого) необхідно зробити висновок про кількісні співвідношення умовно патогенних аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

- зміст аеробних мікроорганізмів у кількостях більше 10% свідчили про аеробний дисбіоз піхви;

- зміст анаеробних мікроорганізмів в кількості більше 10% дозволяло діагностувати анаеробний дисбіоз;

- зміст в обох груп мікроорганізмів в кількості більше 10% давали змогу становити змішаний дисбіоз.

## 2.4 Методика дослідження гормонального балансу

Венозну кров брали для дослідження в ранковій годині (9-10 годин), натщесерце. У сироватці крові, шляхом кількісного визначення, проводили оцінку гормональних показників імуноферментним методом: пролактину, лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого гормонів, естрадіолу, прогестерону. В якості референтних значень використовували показники вмісту гормонів у сироватці крові у здорових жінок дітородного віку з регулярним ритмом менструацій.

Рівень прогестерону, естрадіолу визначали в середню лютеїнову фазу, на 7 добу від встановлення факту овуляції. Через 3 та 6 місяців лікування визначали рівень прогестерону, естрадіолу у другій фазі циклу (P+7). Рівень гормону прогестерону (P+7) було рекомендовано визначати шляхом забору крові через 13 годин застосування мікронізованого прогестерону.

Визначення концентрації ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, АМГ проводилося за допомогою наборів тест - систем фірми «DRG», Германия. Лабораторне дослідження по визначенню гормонів у сироватці крові було здійснено на базі лабораторії «SYNEVO» м. Вінниці.

## 2.5 Дослідження локального імунітету

Для оцінки локальних імунологічних порушень було виконано дослідження цервікального слизу (виділень цервікального каналу). Забор матеріалу проводився в першу фазу менструального циклу, до лікування. Визначення цитокінів: ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  у цервікальному слизу. Цитокіни є гетерогенною групою низькомолекулярних глікопротеїнів, що секретується клітинами багатьох типів та виконують імунорегуляторну функцію. Цитокіни при зв'язуванні зі специфічними рецепторами клітин «мішеней» регулюють активацію, диференціювання та проліферацію клітин [2, 16, 78]. У даній роботі визначалися рівні цитокінів:

1) ІФН- $\alpha$  - продукується лейкоцитами, епітелієм і фібробластами, індукує молекули МНС I, має антипроліферативну дію, стимулює НК-клітини, продукцію ІЛ-12 та Th1;

2) ІФН- $\gamma$  - продукується Т-клітинами, НК-клітинами, епітелієм, фібробластами, індукує молекули МНС I і II, активує макрофаги, підсилює адгезію лімфоцитів до ендотелію, синтез цитокінів макрофагами;

3) ФНП- $\alpha$ - продукується багатьма типами клітин і тканин: активованими Т-лімфоцитами і макрофагами, тромбоцитами, нирками і ін.

Кількісне визначення ФНП- $\alpha$  проводили з використанням набору компанії «DRG ELISA-TNF- $\alpha$ » (Німеччина). Для визначення інтерферонового статусу були вивчені: рівень продукції інтерферону альфа, інтерферону гамма. Кількісне визначення інтерферонів проводилося імуноферментними наборами «Bender Med Systems» (США). У наборах для вимірювання рівня цитокінів та інтерферонів застосовувався твердофазний імуноферментний метод з використанням приладу «Expert +» (Австрія).

Також нами було визначено загальну кількість лейкоцитів, абсолютний та відносний вміст життєздатних клітин в 1 мл слизу, функціональна активність нейтрофілів, фагоцитарна та лізосомальна активність, кисневий метаболізм, а також функціональний резерв нейтрофілів в НСТ- тесті [84]. Концентрації імуноглобулінів А, М, G (IgA, М, G), цервікального слизу визначали методом ІФА за допомогою відповідних тест-систем. Вивчення рівня АМП проводили шляхом кількісного визначення методом ІФА (набори Hbt SLPI, Hbt HNP, Hbt Elafin ELISA).

## **2.6 Методика оцінки системи перекисного окислення ліпідів**

Порушення в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) є одним з механізмів формування антиоксидантної недостатності унаслідок надмірного посилення ПОЛ.

Принципом методу визначення малонового діальдегіду (МДА) явилось

те, що тіобарбітурова кислота в кислому середовищі взаємодіє з низькомолекулярними діальдегідами з утворенням забарвленого комплексу.

Визначення активності супероксид дисмутази (СОД) проводилося в супернатантах плазми, що готували шляхом додавання до 1 мл плазми 300 міліграм  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (безводний), 0,25 мл етилового спирту та 0,15 мл хлороформу. Про активність СОД судили по ступеня гальмування відновлення НСТ у присутності НАДН і ФМС [174].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем активності каталази. Принцип методу заснований на спроможності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий зафарбований комплекс. Активність каталази розраховували за формулою:

$$E = (Ak - Ad) \times V \times t \times K$$

де  $E$  – активність каталази в сироватці крові;  $Ak$  – інкстинція на фотометрі контрольної проби;  $Ad$  – інкстинція на фотометрі дослідної проби;  $V$  – обсяг проби 0,1 мл;  $t$  – час інкубації 600 с.;  $K$  – коефіцієнт мілімолярної екстинкції  $\text{H}_2\text{O}_2 = 22,2 \times 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ .

## 2.7 Апаратні методи дослідження

### 2.7.1 Ультрасонографічний метод дослідження органів малого таза

Всім пацієнткам виконано дане дослідження в реальному масштабі часу на ультразвуковому апараті Voluson-730 pro у В - режимі з використанням абдомінального (5 МГц) та вагінального (7,5 МГц) трансдюсерів відповідно фазам менструального циклу (на 5 добу, з моменту встановлення домінантного фолікулу (15 мм) УЗД проводили щоденно до підтвердження факту овуляції та тричі в лютеїнову фазу. Оцінювали стан шийки матки (товщину та однорідність ендочервікса), положення, величину та форму тіла матки, стан ендометрію. При дослідженні додатків, для

диференціальної діагностики та виключення гнійних тубоваріальних пухлин, окрім наявності ознак запального процесу в них, оцінювали стан яєчників (їх розміри, положення, стан фолікулярного апарату), також ми визначали наявність спайкового процесу у малому тазу.

Основним діагностичним критерієм, що дозволяв запідозрити наявність спайкового процесу в малому тазі, була наявність гіперехогених лінійних утворень між поруч розташованими органами малого таза та обмежена рухомість (менше 1,0-1.2 см) яєчників по відношенню до тіла матки при ендопальпації вагінальним датчиком.

### **2.7.2 Методика визначення дисфункції ендотелію**

За допомогою ультразвукового апарату фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчику 12 МГц визначали у продольному зрізі плечову та задню великогомілковоартерії на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надмищелка та на рівні гомілкового суглобу, у вертикальному положенні. Оцінювали якість візуалізації, діаметр вимірювали від передньої до задньої лінії, що розділяла м'язову та адвентиціальну оболонки, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у мм в діастолу. Потім проводили пробу з реактивною гіперемією, артерії перетискалися манжеткою манометру для виміру артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм.рт.ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Після чого, у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с. після декомпресії) реєстрували швидкість кровоплину на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). Ендотелій-залежна дилатація артерії викликала реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровоплину манжеткою, що накладалася проксимальніше місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровоплину оцінювали до та після компресії артерій. Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважається їх дилатація більше за 15%. Менша ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважається патологічною реакцією та свідчила за дисфункцію

ендотелію. Вагітна знаходиться у горизонтальному положенні не менше 10хв., при цьому проводили вимірювання вихідного артеріального тиску. Вимірювання проводили за аналогічною схемою (у вертикальному положенні). За 48 годин до проведення дослідження пацієнтці відміняли лікарські препарати які спроможні впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магnezія).

За допомогою ультразвукової доплерографії проводять наступні вимірювання артеріях:

1. діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1);
2. діаметр плечової артерії через 60с після декомпресії, мм (ДП2);
3. діаметр задньої великогомілкової артерії у стані спокою, мм (ДГ1);
4. діаметр задньої великогомілкової артерії через 60с після декомпресії, мм (ДГ2);
5. швидкість кровотоку у стані спокою,  $V_{ps}$ , см/сек;
6. пульсаційний індекс, PI;
7. індекс резистивності (периферійний опір), RI.

Розрахунок формул:

$$EZVD_{п} = \frac{ДП2 - ДП1}{ДП2} \times 100\%,$$

де,  $EZVD_{п}$  – ендотелій залежна вазодилатації плечової артерії

та

$$EZVD_{г} = \frac{ДГ2 - ДГ1}{ДГ2} \times 100\%,$$

де,  $EZVD_{г}$  – ендотелій залежна вазодилатації задньої великогомілкової артерії [22].

## 2.8 Статистичний аналіз

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми «STATISTICA 10»Enterprise Portable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерія Ст'юдента.

Відносний ризик (BP), його стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за нижче-приведеними формулами:

$$BP = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

де, BP – відносний ризик, a – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом, b - кількість жінок із негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, c - кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартна похибка відносного ризику визначалася, як:

$$СП\{\ln(BP)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a + b} - \frac{1}{c + d}}$$

де, СП – стандартна похибка, BP – відносний ризик, a – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом, b - кількість жінок із негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, c - кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

та 95% довірчий інтервал:

$$95\% \text{ ДІ} = \text{відехр}(\ln(BP) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(BP)\}) \\ \text{доехр}(\ln(BP) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(BP)\})$$

де, ДІ – довірчий інтервал, ВР – відносний ризик, СП – стандартна похибка, а – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b - кількість жінок із негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, с - кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Відношення шансів (ВШ), стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за нижче-приведеними формулами:

$$\text{ВШ} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

де, ВШ – відношення шансів, а – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі, с - кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартна похибка відношення шансів визначалася, як:

$$\text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

де, СП – стандартна похибка, ВШ – відношення шансів, а – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом, b - кількість жінок із негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, с - кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.



та 95% довірчий інтервал:

$$95\% \text{ ДІ} = \text{відexp}(\ln(BШ) - 1,96 \times СП\{\ln(BШ)\}) \\ \text{доexp}(\ln(BШ) + 1,96 \times СП\{\ln(BШ)\})$$

де, ДІ – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів, СП – стандартна похибка, а – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом, b - кількість жінок із негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, c - кількість жінок із позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d - кількість жінок із негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕЦИДИВНИМ САЛЬПІНГООФОРИТОМ

### 3.1 Клінічна характеристика хворих із сальпінгоофоритом за результатами ретроспективного дослідження

Одним із завдань нашого дисертаційного дослідження було визначення соціально-біологічного статусу пацієнток із сальпінгоофоритом. Згідно із вищевикладеним, першим кроком стало проведення ретроспективного аналізу медичної документації 300 жінок з сальпінгоофоритом, за період 2006-2011 роки. Пацієнтки знаходились на обстеженні та лікуванні у гінекологічних відділеннях Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2 та Центру матері і дитини м. Вінниці.

На першому етапі ретроспективного дослідження була проаналізована соціально-демографічна характеристика обстежених пацієнток. Середній вік обстежених жінок складав ( $29,8 \pm 3,03$ ) років. Проте, при аналізі повікового розподілу пацієнток виявлено, що серед обстежених переважали пацієнтки у найбільш активному репродуктивному віці, від 21 до 30 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1-Структура вікових груп у жінок із сальпінгоофоритом (ретроспективне дослідження), n=300

Вікові групи	До 21 року		21-25 років		26-30 років		31-35 років		Після 35 років	
Вік (M±m), років	18,9±0,96		24,3±1,3		27,2±1,9		32,7±1,3		37,85±3,2	
Кількість жінок, n/%	2	4,0	6	8,7	24	1,3	5	1,7	3	4,3

Віковий склад жінок, які були задіяні нами у ретроспективному дослідженні, був наступним: до 21 року ( $18,9 \pm 0,96$ ) – 42 (14,0%), 21-25 ( $24,3 \pm 1,3$ ) років – 86 (28,7%), 26-30 ( $27,2 \pm 1,9$ ) років – 124 (41,3%) жінок, від 31 до 35 ( $32,7 \pm 1,3$ ) років – 35 (11,7%) жінок та після 35 ( $37,85 \pm 2,2$ ) років – 13 (4,3%) обстежених.

У ході ретроспективного дослідження було встановлено, що 226 (75,3%) респонденток проживали у межах м. Вінниці та 24,7% ретроспективно-обстежених жінок із сальпінгофоритом проживали у сільській місцевості, при тому, що 25 (8,3%) пацієнток із вказаної популяції мали роботу у місті.

Серед жінок з сальпінгофоритом, які були задіяні у нашому дослідженні 116 (38,7%) респонденток не працювали, були домогосподарками або мали відпустку по догляду за дитиною 56 (18,7%). 138 жінок, які мали запальні захворювання додатків матки працювали на посаді службовців (46,0%). 46 пацієнток (15,3%) працювали на підприємствах.

Аналіз сімейного статусу, показав, що зареєстрований шлюб мали 124 респонденток, що становило 41,3% від загальної кількості обстежених. 108 жінок були розлучені (36,0%). Оцінку сексуальної поведінки, та кількість контактів з урахуванням фактичної відсутності інформації, провести не вдалося.

На паління цигарок вказували 206 жінок із сальпінгофоритом (68,7%). Про прийом алкоголю зазначали 105 пацієнток із запальним захворюванням додатків (35,0%). Проте, кількість цигарок та характер вживаних алкогольних напоїв, у представленій документації нам, на вказаному етапі дослідження встановити не являлось можливим.

При оцінці результатів по медичній документації також були проаналізовані антропометричні показники у популяції нашого ретроспективного дослідження. Отримані результати росто-вагових показників свідчили, що ріст жінок із сальпінгофоритом становив у середньому ( $166,5 \pm 4,2$ ) см, вага тіла, на момент заповнення медичної документації, була ( $68,4 \pm 8,2$ ) кг. Індекс маси тіла (ІМТ) жінок, які були задіяні

нами у ретроспективному дослідженні, становив  $24,7 \text{ кг/м}^2$ , у середньому.

При наступній оцінці даних по менархе, нами було виявлено, що у переважної більшості жінок із запальними захворюваннями додатків, менструації почалися вчасно віком 11-14 років. Так, середній вік менархе у жінок за даними історій хвороб був  $(12,9 \pm 1,3)$  років, а саме в віці 11-12 років менархе мало місце у 156 (52,0%) жінок, 13-14 років – у 105 (35,0%), 15-16 років – у 39 (13,0%) пацієнток (рис. 3.1).

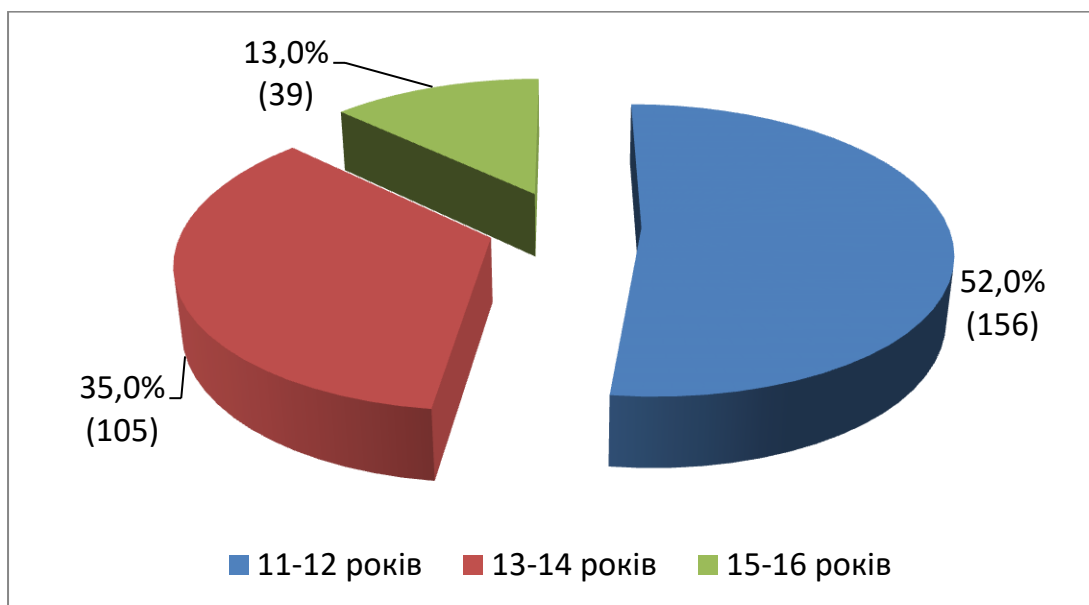


Рисунок 3.1 - Аналіз віку менархе у жінок із сальпінгоофоритом (ретроспективне дослідження), n=300

Наразі інформацію про тривалість циклу та кількість крововтрати під час місячних, у проаналізованій намимедичній документації ми не відзнайшли.

При аналізі менструальної функції було встановлено, що 248 (82,7%) жінок із сальпінгоофоритом мали за різноманітними причинами, порушення, а саме: надмірні та тривалі менструації спостерігалися у 116 (38,7%) пацієнток, «мажучі» (скудні) менструації мали місце у 132 (44,0%) жінок (рис. 3.2).

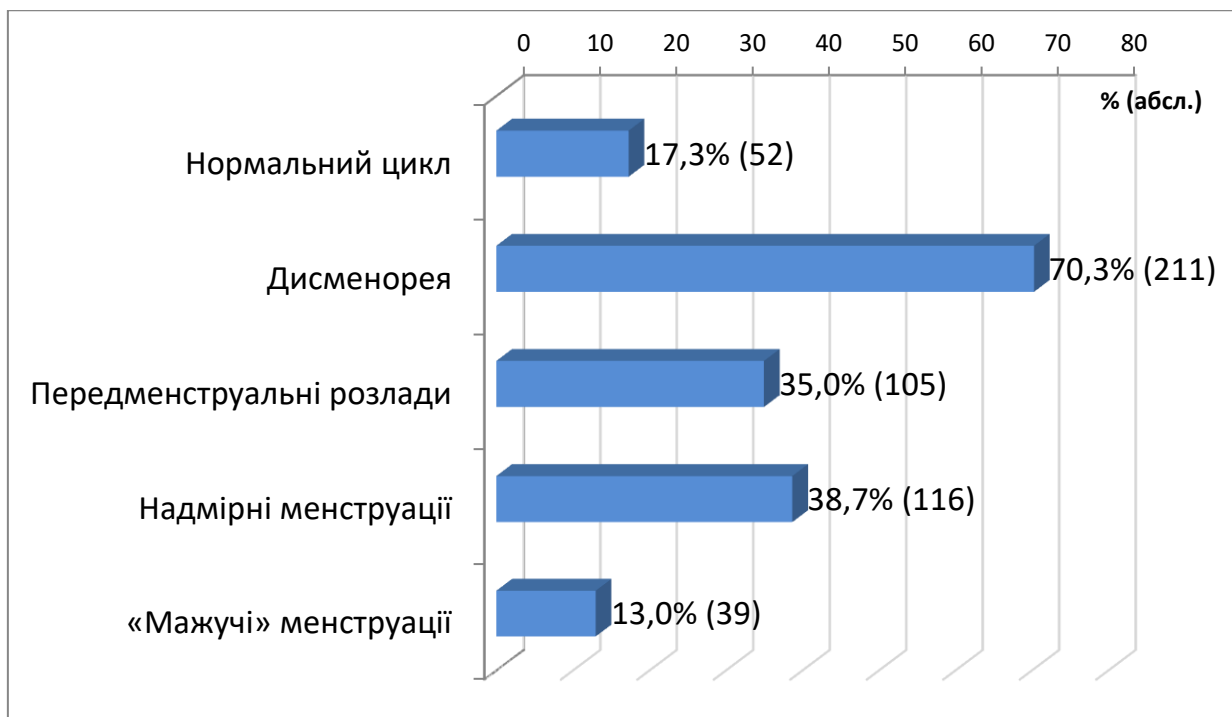


Рисунок 3.2 - Аналіз менструальної функції пацієток із сальпінгоофоритом (ретроспективне дослідження), n=300

До того ж в амбулаторних картках була винайдена інформація що у 211 (70,3%) жінок була діагностовано дисменорея, 105 (35,0%) пацієток із запальними захворюваннями додатків скаржились на біль напередодні місячних.

Розподілення пацієток в проведеному ретроспективному дослідженні по паритету наведено на рисунку 3.3. 86 жінок із запальними захворюваннями додатків матки мали в анамнезі одні пологи (28,7%), 22 жінки (7,3%), які були віднесені до нашого ретроспективного дослідження, народжували двічі та більше.

Звертає на себе увагу достатньо велика кількість пацієток з сальпінгоофоритом, які мали вагітність, проте не народжували (самовільні викидні, артифіціальні аборти) – 84 (28,0%). При тому, з наведеної медичної документації було невідомо, яким чином відбувалася термінація вагітності (медикаментозним або хірургічним). Поряд з цим, лише 42 пацієтки, не мали в анамнезі артифіціальних абортів (14,0%). З приведеної документації не вдалося з'ясувати яким чином жінки запобігали вагітності та які контрацептивні засоби були ними використані.

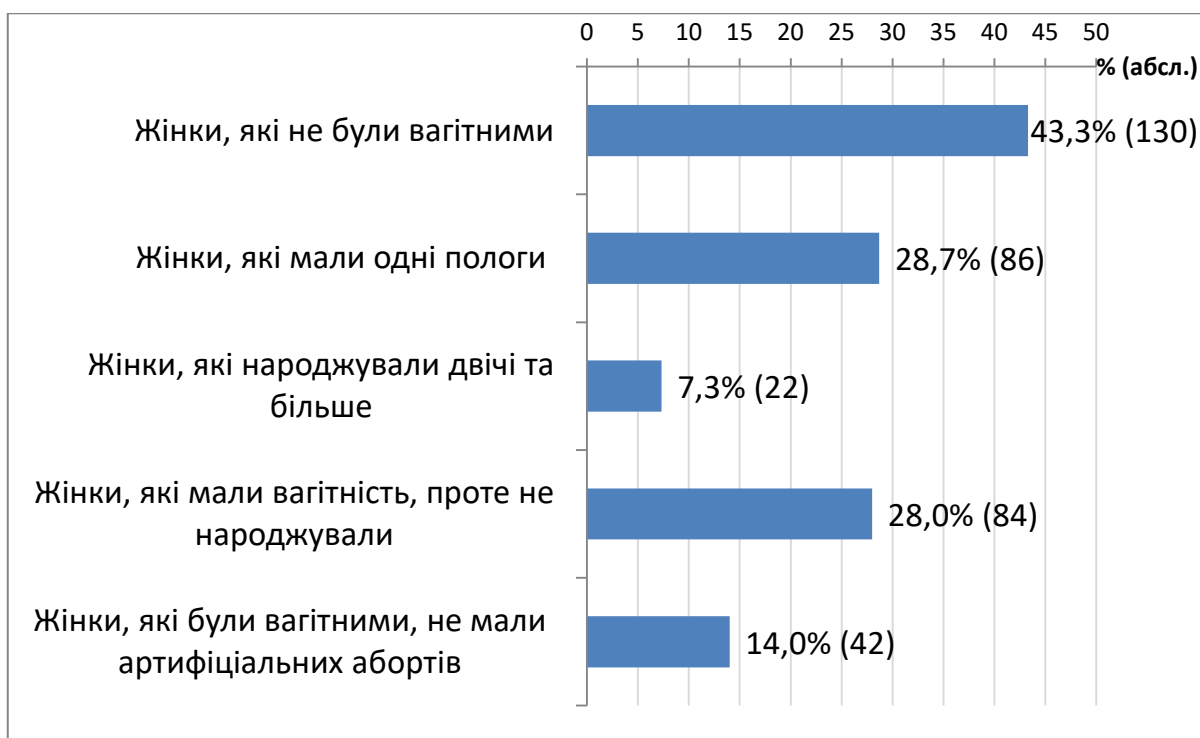


Рисунок 3.3 - Розподіл жінок із сальпінгофоритом за паритетом (ретроспективне дослідження), n=300

При проведенні ретроспективного аналізу соматичної патології у жінок із запальними захворюваннями додатків матки, було встановлено досить значний відсоток супутньої екстрагенітальної патології, структура якої наведена на рисунку 3.4.

Обтяжливий соматичний анамнез був виявлений у 238 жінок (79,3%). При чому, у 112 (37,3%) випадках у пацієнок із сальпінгофоритом нами була відзначена поєднана супутня патологія (одночасно декілька екстрагенітальних захворювань).

Соматична патологія у вигляді захворювань гастро-інтестинальної системи була встановлена у 192 (64,0%) респонденток, серед яких 134 (44,7%) випадки – хронічний гастродуоденіт, у 37 пацієнок із запальними захворюваннями додатків була виявлена дискинезія жовчовивідних шляхів (12,3%) інші 21 пацієнок відзначали на виразкову хворобу, холецистит, панкреатит та т.п. (7,0%).



Рисунок 3.4-Екстрагенітальна захворюваність у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (ретроспективне дослідження), (n=300)

На анамнестичні дитячі інфекційні захворювання вказували 144 пацієнтки із сальпінгофоритом (48,0%). Проте, структурний аналіз приведеної нозології не вдалося виконати, оскільки вказана інформація була відсутня у медичній документації згідно даних якої ми проводили дослідження.

Варикозна хвороба була продіагностована у 52 (17,3%) жінок обстежених ретроспективно. Найбільш частіше, зазначалася варикозне розширення вен нижніх кінцівок –48 (16,0%).

Метаболічні порушення та ендокринопатії спостерігались у 31 (10,3%) пацієнтки із запальними захворюваннями додатків матки. Ожиріння було діагностовано у 18 (6,0%) випадках, патологія щитоподібної залози відзначалася у 15 (5,0%) пацієнток, цукровий діабет був у 2 обстежених

ретроспективно пацієнток із сальпінгофоритом.

Патологія сечовидільної системи, така як, хронічний пієлонефрит зустрічалася в 98 респонденток (32,7%), на цистит хворіли 44 пацієнтки (14,4%) із запальними захворюваннями додатків, сечокам'яна хвороба виявилася у 8 жінок (2,7%). Загалом, 140 обстежена мала в анамнезі захворювання сечовивідної системи, що склало 46,7% від загальної популяції ретроспективного дослідження.

Захворювання респіраторної системи були констатовані у 85 пацієнток із сальпінгітом (28,3%), патологія ЛОР-органів спостерігалась, в анамнезі, у 34 (11,3%) випадках. На частку жінок, в яких був встановлений хронічний бронхіт приходились 58 (19,3%) обстежених з нашого ретроспективного дослідження, на бронхіальну астму хворіли 5 жінок (1,7%). Патологія ЛОР-органів, була переважно представлена у вигляді хронічного тонзиліту 32 (10,7%).

Обтяжений алергологічний анамнез мав місце у 13 (4,3%) жінок, переважно у вигляді побутової алергії (12 пацієнток – 4,0%), алергічні реакції на медикаментозні препарати відмічали 5 (1,7%) обстежених пацієнток з ретроспективної групи.

Патологія серцево-судинної системи була представлена поодинокими випадками-знахідками у 11 (3,7%) жінок. Анемія була виявлена у 74 (24,3%) пацієнток, які були госпіталізовані з приводу сальпінгофориту.

При дослідженні гінекологічної патології у обстежених жінок із запальними захворюваннями додатків матки, було виявлено що у 234 жінок (78,0%), відзначався рецидив сальпінгофориту (рис. 3.5).

У 74 жінок (24,7%) із сальпінгофоритом, які були задіяні у ретроспективному дослідженні була присутня анамнестична інформація про наявність кіст яєчника.

Серед гінекологічних захворювань, також, у 15 пацієнток (5,0%) була виявлена міома матки. Інформація про наявність хронічного ендометриту, у представленій медичній документації зустрічалася у 61 випадку (20,3%).



Достатньо цікавою знахідкою була й кількість 22 випадків ендометріозу пацієнток із сальпінгофоритом (7,3%). Не здивувала нас кількість скарг на первинне безпліддя у 128 жінок із запальними захворюваннями додатків матки (42,7%).

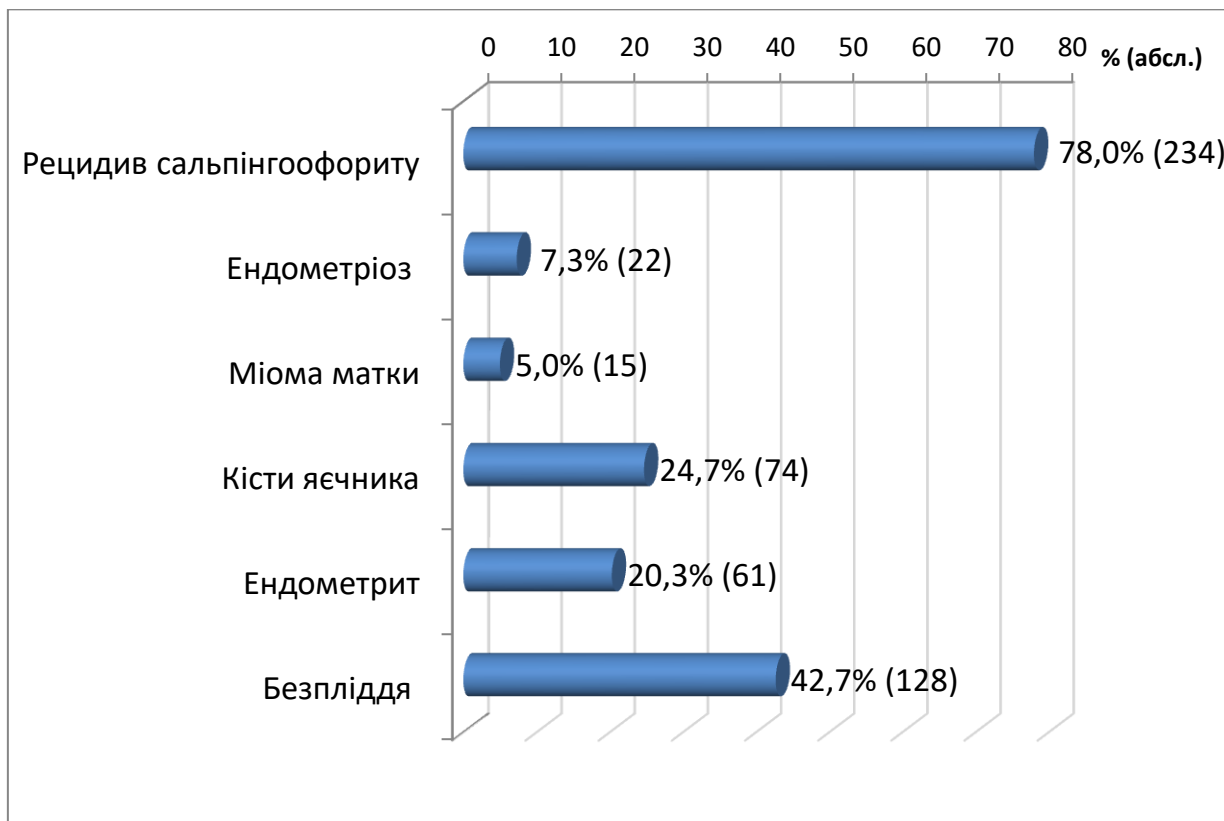


Рисунок 3.5 -Гінекологічна патологія у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (ретроспективне дослідження), (n=300)

Також, привертало на себе увагу частота перенесених інфекційних процесів геніталій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (рис. 3.6).

Дисбіотичні порушення вагінального біотопу в когорті пацієнток із запальними захворюваннями додатків були відзначені 206 пацієнтками (68,7%). Клінічно ІПСШ переважно визначалися зовнішньої локалізації (вагінітів та цервіцитів в анамнезі) у 132 пацієнток із сальпінгофоритом (44,0%). Випадки хламідійної та мікоплазмо-уреаплазмозної інфекції були діагностовані у 32 (9,7%) та 26 (13,4%) жінок із сальпінгофоритом відповідно.

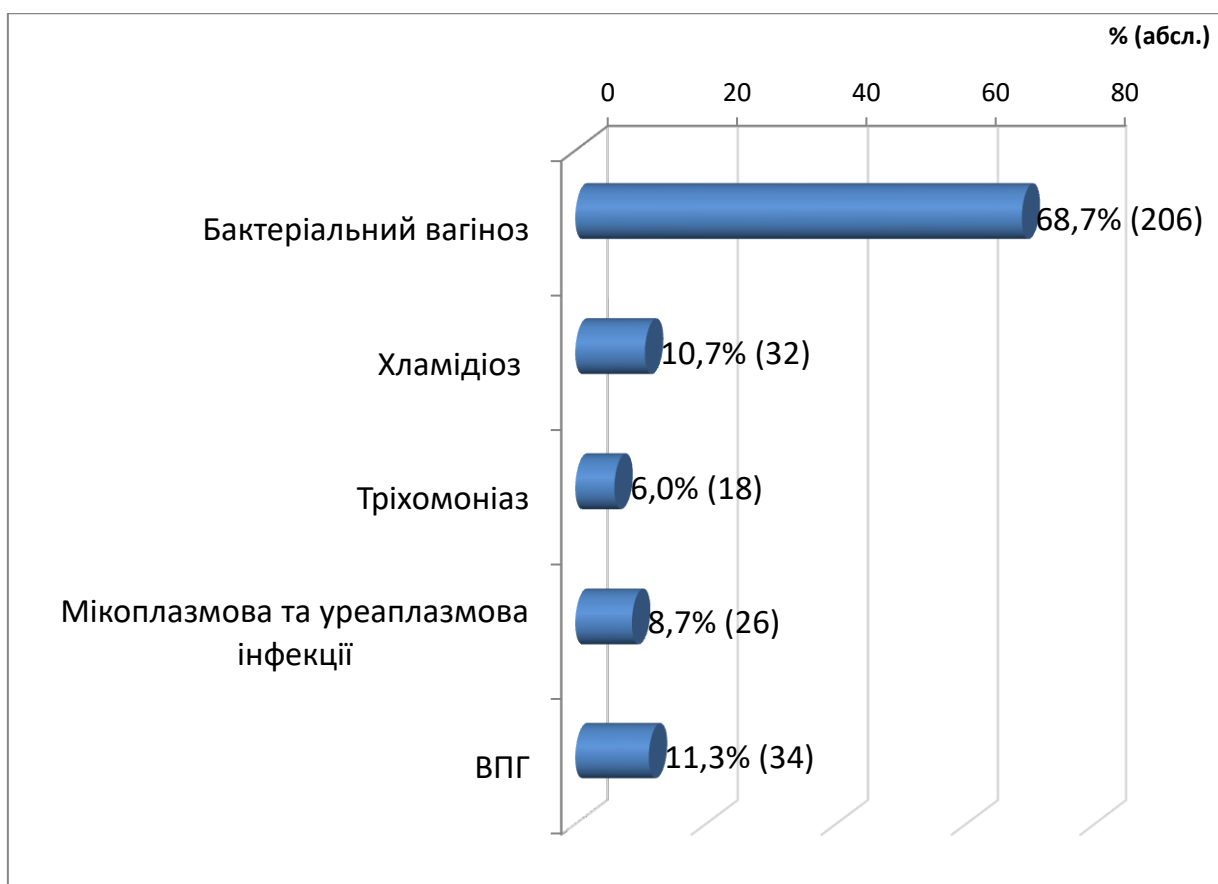


Рисунок 3.6 - Аналіз ПСШ у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (ретроспективне дослідження), (n=300)

Трихомініаз був виявлений у 18 респонденток із сальпінгофоритом (6,0%). Герпес-вірусна інфекція була заанотована у 34 жінок із запальними захворюваннями додатків матки (11,3%).

Оперативні втручання на органах малого тазу, згідно даних проаналізованої медичної документації, були виконані у 72 (24,0%) жінок з сальпінгофоритом. У 31 (10,3%) випадках була проведена аппендектомія, у 17 (5,7%) жінок оперативне втручання відбулось з приводу позаматкової вагітності, 4 пацієнткам (1,3%) була проведена селективна міомектомія та 14 жінок із сальпінгофоритом (4,7%) були прооперовані з приводу відновлення прохідності труб – сальпінго- та адгезіолізіс (трубно перитонеальний фактор безпліддя). На жаль більш детальної інформації стосовно попередніх оперативних втручань, з документальних джерел що були доступні, отримати не вдалося.

Артифіціальні аборти були виконані у 146 пацієнток із запальними захворюваннями додатків (48,7%), причому, у 97 жінок із сальпінгофоритом, в анамнезі відзначалось штучне переривання першої вагітності (32,3%). Згідно результатів ретроспективного дослідження, у 49 жінок, був 1 анамнестичний артифіціальний аборт (16,4%), у 68 – два аборти (22,7%). 29 респонденток мали три та більше штучних термінацій вагітності (9,7%).

Репродуктивну функцію обстежених жінок із запальними захворюваннями додатків матки оцінювали з урахуванням часу початку статевого життя, наслідків вагітностей в анамнезі (самовільні викидні, передчасні та термінові пологи, позаматкова вагітність та викидень що не відбувся).

234 жінки розпочали своє статеве життя у віці від 14 до 16 років (78,0%) та 68 респонденток (22,0%) - від 17 до 20 року відповідно. Дошлюбні зв'язки та кількість партнерів не можливо було встановити при аналізі медичної документації, що вивчалась.

У обстежених пацієнток із запальними захворюваннями додатків матки, в ході ретроспективного дослідження, був проведений попередній аналіз невиношування попередніх вагітностей (табл.3.2).

Таблиця 3.2-Особливості невиношування попередніх вагітностей у жінок із запальними захворюваннями додатків (ретроспективне дослідження), n=300

Причини невиношування	Кількість жінок	%
Самовільний викидень:	92	30,7
до 12 тижнів	83	27,7
до 20 тижнів	9	3,0
Викидень що не відбувся	35	11,7
до 7 тижнів	33	11,0
до 14 тижнів	2	0,7
Передчасні пологи	38	12,7

Згідно результатів ретроспективного дослідження у більшості жінок із сальпінгофоритом переривання вагітності (самовільний викидень) визначалося у першому триместрі, а саме у 83 (27,7%) пацієнток, у більш пізньому терміні, до 20 тижнів, у 9 (3,0%) обстежених ретроспективно. По одному самовільному анамнестичному викидню відзначали 66 жінок (22,0%), по два та більше спонтанній термінації вагітності було відзначено у 26 пацієнток (8,7%) із сальпінгофоритом.

Викидень, що не відбувся (вагітність що завмерла) був діагностований у 35 (11,7%) історіях хвороби серед жінок із запальною патологією додатків, з них у терміні до 7 тижнів – 33 випадки (11,0%), до 14 тижнів – 2 (0,7%). Анамнестичні передчасні пологи визначались, у респонденток із запальними захворюваннями додатків матки у 38 випадках (12,7%). Причини самовільних викиднів, завмерлої вагітності та передчасних пологів, у дослідженій медичній документації, не були зазначені.

12 (4,0%) попередніх пологів у жінок які були госпіталізовані до стаціонару із сальпінгофоритом закінчувалися операцією кесарський розтин. Покази до операцій, виходячи з доступної документації, неможливо було встановити.

### **3.2 Аналіз лабораторних методів ретроспективного дослідження у жінок із сальпінгофоритом**

Також, ми вирішили, порівняти результати лабораторних та апаратних ретроспективних досліджень у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (n=300). При аналізі лабораторних методів ретроспективного дослідження, на момент госпіталізації, концентрація лейкоцитів була в межах  $(17,2 \pm 2,6) \cdot 10^9/\text{л}$ . (табл.3.3).

Хотілося б відзначити надзвичайно високі показники індексу лейкоцитарної інтоксикації (ЛІІ) до  $(4,1 \pm 0,45)$  Од. Показники швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) також були підвищенні до  $(20,4 \pm 4,4)$  мм/год

відносно референтних значень. Взаємовідносини біологічної реакції запалення при сальпінгофориті та змістом С – реактивного протеїну (СРП) характеризувалися його явним збільшенням до  $(29,8 \pm 2,5)$  мг/л.

Таблиця 3.3-Показники гострої фази запалення у жінок із сальпінгофоритом(ретроспективне дослідження), n=300 (M±m)

<b>Показники гострої фази запалення</b>	<b>Жінки із сальпінгофоритом, на момент госпіталізації</b>
Лейкоцити, $*10^9$ /л	17,2±2,6
Індекс лейкоцитарної інтоксикації, Од	4,1±0,45
ШЗЕ, мм/год	20,4 ± 4,4
СРП, мг/л	29,8±2,5

В результаті мікроскопічного дослідження матеріалу з уретри, цервікального каналу та піхви у жінок із запальними захворюваннями додатків матки були виявлені: лейкоцитоз ( $> 20$  у полі зору) в уретрі у 6,0%, в цервікальному каналі в 81,75% випадків, у піхві - у 80,7% пацієток (табл. 3.4).

Велика кількість епітеліальних клітин була виділена з уретри у 13,5%, з цервікального каналу - у 49,6% та з вагіни – 46,7%. «Ключові клітини» були виявлену в уретральному вмісті у 4,0%, у цервікальному каналі – у 16,8%, у піхві – 24,0%. Масивна кількість мікроорганізмів відзначалась у цервікальному каналі у 20,1% та у вмісті піхви – 45,0%. Домінуючими морфотипами мікроорганізмів, жінок із сальпінгофоритом, були палички та коки: у уретральному вмісті 52,0% та 34,5%; у цервікальному каналі – 53,6% та 22,3; у порції із нижньої третини вагіни – 52,0% та 23,7%, відповідно.

Таблиця 3.4-Результати мікроскопічного дослідження мазків забарвлених за Граммом у пацієток із сальпінгофоритом (ретроспективне дослідження), n=300

Показники	Хворі на сальпінгофорит, абс/%		
	U (n=200)	C (n=274)	V (n=300)
<b>Лейкоцити:</b>			
<10 у полі зору;	<b>154/77,0</b>	<b>14/5,1</b>	<b>4/1,3</b>
10-20 у полі зору;	<b>34/17,0</b>	<b>36/13,15</b>	<b>54/18,0</b>
> 20 у полі зору	<b>12/6,0</b>	<b>224/81,75</b>	<b>242/80,7</b>
<b>Епітеліальні клітини:</b>			
- поодинокі	<b>124/62,0</b>	<b>26/9,5</b>	<b>28/9,3</b>
- в помірній кількості	<b>49/24,5</b>	<b>112/40,9</b>	<b>132/44,0</b>
- у великій кількості	<b>27/13,5</b>	<b>136/49,6</b>	<b>140/46,7</b>
<b>«Ключові клітини»</b>	<b>8/4,0</b>	<b>46/16,8</b>	<b>72/24,0</b>
<b>Загальна кількість м/о/:</b>			
- скудна	<b>64/32,0</b>	<b>33/12,0</b>	<b>4/1,3</b>
- помірна	<b>95/47,5</b>	<b>62/22,6</b>	<b>43/14,3</b>
- велика	<b>41/20,5</b>	<b>124/45,3</b>	<b>118/39,4</b>
- масивна	<b>-</b>	<b>55/20,1</b>	<b>135/45,0</b>
<b>Домінуючі морфотипи м/о/:</b>			
- гарднерели	<b>8/4,0</b>	<b>46/16,8</b>	<b>42/14,0</b>
- палички	<b>104/52,0</b>	<b>147/53,6</b>	<b>156/52,0</b>
- коки	<b>69/34,5</b>	<b>61/22,3</b>	<b>71/23,7</b>
- дріжджоподібні гриби	<b>16/8,0</b>	<b>12/4,4</b>	<b>18/6,0</b>

При мікробіологічному обстеженні у 184 жінок із сальпінгофоритом, при госпіталізації, виявили 27 штамів збудників у вмісті піхви, цервікального каналу та уретри, переважали асоціації збудників (табл. 3.5).

Таблиця 3.5-Збудники сальпінгофориту пацієток з ретроспективного дослідження, n=184

Збудник	Кількість хворих на сальпінгофорит, абс/%
<i>Bacteroides fragilis</i>	34/18,5
<i>Escherichia coli</i>	127/69,0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	79/42,9
<i>Klebsiella</i> spp.	27/14,7
<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	48/26,1
<i>Streptococcus epidermidis</i>	64/34,8
<i>Staphylococcus</i> spp.	32/17,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	24/13,0

Частіше за інших виявляли *Escherichia coli* у 127 пацієток із запальними захворюваннями додатків матки (69,0%) та *Gardnerella vaginalis* – 79 (42,9%), відповідно. Також, нерідкими знахідками були й *Streptococcus ep.* (34,8%) та *Peptostreptococcus intermedius* (26,1%). На той час, коли *Klebsiella* spp. та *Enterococcus faecalis* були виділені, відповідно, у 14,7% та у 13,0%.

### 3.3 Лікувальна стратегія у жінок із сальпінгофоритом за результатами ретроспективного дослідження

Згідно результатам ретроспективного дослідження пацієткам із сальпінгофоритом призначали стандартну комплексну терапію.

Антибактеріальну - призначення цефалоспоруна II-III покоління (цефокситин в дозі 1,0-2,0 г 3-4 рази на добу в / в або в / м, при ускладненому перебігу сальпінгофориту - цефтриаксон у дозі 1,0 г в / в або в / м 2 рази на добу); фторхінолони (ципрофлоксацин по 500 мг peros 2 рази на добу або норфлоксацин в дозі по 400 мг peros 2 рази на добу; при ускладненому перебігу сальпінгофориту – левофлоксацин по 500 мг в / в 2 рази на добу);

метронідазол в дозі 500 мг в/в 2 рази на добу; нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак 75 мг 1 раз на добу в/м - 7 діб). Тривалість лікування - 14 днів.

Проводили також десенсибілізуючу, інфузійну, антиоксидантну, антикандидозну, симптоматичну терапію (згідно вимог наказу МОЗ України № 582).

Хотілося б відзначити, що у 31 випадку (10,3%), консервативна терапія не призвела до ефекту, тому, з приводу піосальпінгсу, була виконана лапоскопічна тубектомія.

У якості рекомендацій, на амбулаторному етапі лікування, були призначені фізіотерапевтичні протиспайкові процедури. Проте, конкретні призначення у представлений документації не вдалося відшукати.

Таким чином, аналіз анамнестичних та об'єктивних даних ретроспективного дослідження 300 жінок із запальними захворюваннями додатків матки, показав, що серед обстежених пацієнток із сальпінгоофоритом домінували жінки раннього репродуктивного віку (від 21 до 30 років), як мали високий інфекційний індекс. Для даної категорії пацієнток були характерні: раннє менархе, ранній статевий дебют, висока поширеність паління, дисменорею, високий показник дитячих інфекційних захворювань, патології шлунково-кишкової, сечовидільної систем та захворювань ЛОР-органів, рецидивуючий перебіг хронічного сальпінгоофориту та безпліддя. Потрібно зауважити й про високий відсоток спонтанної термінації вагітності та випадків передчасних пологів. До факторів ризику сальпінгоофоритів також слід віднести проведення артифіційних абортів, інструментальні втручання після самовільних викиднів та завмерлої вагітності, а також достатньо велику кількість оперативних втручань.

Проведені лабораторні дослідження вказували на підвищення показників маркерів гострої фази запалення. При мікроскопічному дослідженні матеріалу з уретри, цервікального каналу та піхви у жінок із запальними захворюваннями додатків матки були виявлені лейкоцитоз, велику



кількість епітеліальних клітин та мікроорганізмів, з яких домінуючими морфотипами були палички та коки. Частіше за інших виявляли *Escherichia coli* та *Gardnerella vaginalis*.

Проведена антибактеріальна, протизапальна, десенсибілізуюча, інфузійна, антиоксидантна та антикандидозна терапія не була достатньо ефективною (у 10,3% потрібно було виконати позапланове оперативне втручання).

Проведене дослідження також показало необхідність стратифікації ризику прогресії та рецидиву сальпінгоофориту, розкрило певні недоліки консультування жінок в плані своєчасного звернення для проведення дослідження у пацієток групи ризику по рецидивам запальних захворювань додатків.

Тому, у подальших розділах нашого проспективного дослідження, була розглянута розроблена стратегія, що передбачала своєчасну стратифікацію ризику прогресії та рецидивів запальних захворювань додатків матки у залежності від проведеної попередньої терапії. Приведені заходи клінічно втілювалися шляхом впровадження новітніх патогенетично-обумовлених методик діагностики та призначення оптимальної схеми комплексної терапії, що надасть змогу поліпшити результати лікування та попередити розвиток рецидивів.

### **3.4 Клінічна характеристика жінок із рецидивним сальпінгоофоритом (проспективне дослідження)**

В основу проспективного дослідження покладено результати обстеження та лікування хворих жінок репродуктивного віку запальними захворюваннями додатків матки. Було проведено обстеження та лікування 202 жінок на базі гінекологічних відділень Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2 та Центру матері і дитини м. Вінниці протягом 2012-2015 років. Клінічні групи були сформовані на підставі верифікації основного

діагнозу у залежності від обраної схеми подальшого лікування. Верифікацію проводили за об'єктивними показниками, та результатів клініко-лабораторного дослідження (згідно діючого наказу України ). Основну групу склали 152 пацієнтки із сальпінгофоритом (N70 за МКХ-10). До контрольної групи були зараховані 50 здорових жінок, які звернулись для профілактичного огляду та підбору засобів контрацепції.

Порівняльний аналіз основних клініко-анамнестичних характеристик було проведено не тільки між пацієнтками із запальними захворюваннями додатків матки та практично здоровими жінками (контрольною групою), а й між хворими з різними варіантами комплексного та комбінованого лікування сальпінгофориту.

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що в групах обстежених пацієнток за віком статистично значущих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Вік варіював від 18 до 35 років, звертає на себе увагу той факт, що найбільша кількість пацієнток були у найбільш активному, в Україні, репродуктивному віці - від 20 до 30 років. Причому визначався відносний паритет, за цим показником у всіх клінічних групах дослідження: в основній групі віку середньому складав ( $27,6 \pm 2,2$ ) років, у контрольній групі -  $28,4 \pm 2,6$  років.

Причин звернення пацієнтки були скарги, що були пов'язані із больовими синдромами та скарги, що можуть бути асоційовані із патологією репродуктивної функції (табл. 3.6).

В ході дослідження було проведено ретельний аналіз причин звернення пацієнток із запальними захворюваннями додатків матки. Найбільш часто пацієнтки з сальпінгофоритом пред'являли скарги на больовий синдром – 140 (92,1%). При цьому провідні скарги стосувались, як болі на момент госпіталізації – 136 (89,5%), так й на синдром хронічної тазової болі – 124 (81,6%) та біль під час місячних – 114 (75,0%).

Таблиця 3.6-Характеристика клінічної симптоматики сальпінгофориту у пацієток основної групи дослідження, n=152

Причини звернення	Жінки із сальпінгофоритом, абс/%
<b><u>I. Скарги</u></b>	
біль внизу живота	<b>136/89,5</b>
біль внизу живота, з іррадіацією в пряму кишку, промежину	<b>4/2,6</b>
наявність симптомів подразнення очеревини	<b>2/1,3</b>
кров'яні, сукровично-кров'янисті виділення	<b>62/40,8</b>
гнійні виділення	<b>12/7,9</b>
температурна реакція >38°	<b>16/10,5</b>
субфебрильна температура	<b>122/80,3</b>
синдром хронічної тазової болі	<b>124/81,6</b>
поєднання вище зазначених скарг (2 та більше)	<b>140/92,1</b>
відсутність скарг	<b>12/7,9</b>
<b><u>II Бімануальне дослідження</u></b>	
збільшена матка	<b>57/37,5</b>
болісна матка	<b>152/100,0</b>
обмеження рухливості матки	<b>75/49,3</b>
обмеження рухливості додатків	<b>124/81,6</b>
болючість при зміщенні у ділянці додатків	<b>152/100,0</b>
болючість при тракціях за шийку матки	<b>152/100,0</b>
збільшення додатків	<b>152/100,0</b>

Скарги на підвищення температуру тіла мали 138 пацієток (90,8%). Значна гіпертермія (>38°) визначалась у 16 хворих на сальпінгофорит (10,5%), у той час, коли субфебрильну температуру, під час госпіталізації, мали 122 жінки із запальними захворюваннями додатків (80,3%).

Також привертає увагу й скарга на виділення із статевих шляхів, у 62

пацієнок (40,8%) характер виділень був кров'янистий або сукровично-кров'янистий, у 12 хворих (7,9%) – гнійний.

При проведенні бімануального дослідження в усіх клінічних випадках нашого проспективного дослідження була відзначена болючість матки, а також у всіх 152 пацієнок із сальпінгофоритом спостерігались болючість при зміщенні у ділянці додатків та больові відчуття при тракціях за шийку матки.

При вивченні анамнезу виявляли чинники, що можуть сприяти виникненню та рецидиву захворювання: початок статевого життя (вік), сімейний стан, перенесені статеві інфекції, репродуктивний анамнез, характер скарг, наявність порушень з боку основних функцій статевої системи і сечовивідних шляхів та інші. Ознайомлення з анамнезом дозволило розробити базисні напрями для обстеження та визначити послідовність їх проведення.

Аналіз рівня освіти обстежених пацієнок із запальними захворюваннями додатків матки свідчив, що середню освіту в основній групі дослідження мали 59 жінок (38,8%), середню спеціальну - 63 (41,4%) та вищу 30 (19,7%) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7-Рівень освіти обстежених пацієнок із сальпінгофоритом (проспективне дослідження), n=202

Рівень освіти	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Середня	59/38,8	15/30,0	ВШ 1,48, 95% ДІ [0,74 – 2,94], p = 0,26
Середня спеціальна	63/41,4	14/28,0	ВШ 1,82, 95% ДІ [0,91 – 3,65], p = 0,092
Вища	30/19,7	21/42,0	ВШ 0,34, 95% ДІ [0,17 – 0,67], p = 0,002

У той час як у групі контролю, середня освіта зазначалася у 15хворих

жінок на сальпінгофорит(30,0%), середня спеціальна у 14 (28,0%) та вища у 28 пацієнток, що склало (42,0%). Достовірна різниця за вищевказаним показником між групами дослідження відзначалася саме по кількості жінок, хто мав вищу освіту (ВШ 0,34, 95% ДІ [0,17 – 0,67],  $p = 0,002$ ).

За соціальним станом у контрольній групі дослідження переважала категорія «службовці» - 26 (52,0%) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8-Характер праці хворих жінок на сальпінгофорит, n=202

Характер праці	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Розумова	28/18,4	26/52,0	ВШ 0,21, 95% ДІ [0,11 – 0,41], $p < 0,0001$
Фізична	45/29,6	22/44,0	ВШ 0,53, 95% ДІ [0,28 – 1,03], $p = 0,06$
Гіподинамія	104/68,4	10/20,0	ВШ 8,67, 95% ДІ [4,0 – 18,77], $p < 0,0001$
Не працює	73/48,0	4/8,0	ВШ 10,64, 95% ДІ [3,65 – 30,98], $p < 0,0001$

Жінки із запальними захворюваннями додатків матки, мали у своїй популяції 28 осіб (18,4%) зазначеної категорії (ВШ 0,21, 95% ДІ [0,11 – 0,41],  $p < 0,0001$ ). Також, хотілося б зазначити, що 104 (68,4%) пацієнтки із сальпінгофоритом відзначали малорухомий спосіб праці та життя, тоді, як у контрольній групі подібний спосіб життя та праці був притаманний лише для 10 (20,0%) жінок (ВШ 8,67, 95% ДІ [4,0 – 18,77],  $p < 0,0001$ ).

Не працювали (домогосподарки, декретна відпустка, безробітні) 73 хворих (48,0%) на сальпінгофорит, у контрольній групі до вказаної категорії відносились 4 (8,0%) жінки (ВШ 10,64, 95% ДІ [3,65 – 30,98],  $p < 0,0001$ ).

Переважаюча кількість пацієнток були мешканками міста, тільки 5(10,0%) жінок контрольної групи та 14 пацієнток із запальними захворюваннями

додатків матки(9,2%) проживали у сільській місцевості.

Аналіз сімейного статусу, що наведений у таблиці 3.9, показав, що у основній клінічній групі нашого проспективного дослідження більше половини жінок із сальпінгоофоритом<sup>94</sup> (61,8%) були незаміжні, проте й статистично-вірогідної відмінності відносно контрольної групи не спостерігалось (ВШ 1,27, 95% ДІ [0,67 – 2,43],  $p = 0,46$ ).

Таблиця 3.9-Аналіз статевої поведінки у жінок з дисплазією шийки матки (проспективне дослідження),  $n=202$

Показник, що аналізувався	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Заміжня	58/38,2	22/44,0	ВШ 0,78, 95% ДІ [0,41 – 1,50], $p = 0,46$
Незаміжня	94/61,8	28/56,0	ВШ 1,27, 95% ДІ [0,67 – 2,43], $p = 0,46$
Один партнер	64/42,1	36/72,0	ВШ 0,28, 95% ДІ [0,14 – 0,57], $p = 0,0004$
Два, три партнери	88/57,9	14/28,0	ВШ 3,54, 95% ДІ [1,76 – 7,09], $p = 0,0004$

Приведені результати вказували на можливість припущення, що більше половини жінок не мали постійного статевого партнера. З метою оцінки сексуальної поведінки обстежуваних пацієнок із запальними захворюваннями додатків матки ми вирішили проаналізувати кількість статевих партнерів та інтенсивність статевого життя. Число статевих партнерів в досліджуваних групах виявило наступну тенденцію, в контрольній групі, одного статевого партнера протягом усього життя мали 36 (72,0%) жінок, у пацієнок із запальними захворюваннями додатків матки – 64 (42,1%).

Якщо оцінювати залежність від кількості партнерів та випадками

захворювання на сальпінгофорит, то простежується статистично-достовірна відмінність за вказаним показником між групами проспективного дослідження (ВШ 0,28, 95% ДІ [0,14 – 0,57],  $p = 0,0004$ ).

98 опитуваних жінок з основної групи дослідження (64,5%), відзначали, що не знали про здоров'я статевого партнера або були впевнені, що він здоровий, у контрольній групі подібне стверджували 12 жінок (24,0%, ВШ 5,75, 95% ДІ [2,78 – 11,91],  $p < 0,0001$ ).

При проведенні аналізу особливостей статевої поведінки обстежуваних жінок, які на момент звернення до лікаря мали досвід сексуальних відносин було виявлено, що більшість досліджуваних жінок із запальними захворюваннями додатків матки мали статевий дебют у 16-18 років (табл. 3.10).

Таблиця 3.10-Аналіз початку статевого життя (проспективне дослідження),  $n=202$

Початок статевого життя	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
До 16 років	18/11,8	-	
16-18 років	94/61,8	28/56,0	ВШ 1,27, 95% ДІ [0,67 – 2,43], $p = 0,46$
19-20 років	40/26,4	16/32,0	ВШ 0,83, 95% ДІ [0,42 – 1,67], $p = 0,61$
Після 20 років	-	6/12,0	

Ранній початок статевих відносин (до 18 років) був нами зазначений 112 жінок із сальпінгофоритом (73,7%) та у 28 пацієток з контрольної групи (56,0%), ВШ 2,20, 95% ДІ [1,13 – 4,28],  $p = 0,02$ .

При аналізі засобів контрацепції, що використовували пацієнти із

сальпінгофоритами було встановлено, що значна кількість жінок (63 (41,5%)) використовували техніки календарного методу та перерваного статевого акту. Інші пацієнтки використовували той чи інший спосіб контрацепції. 16 (10,5%) подружніх пар як контрацептивний засіб використовували бар'єрні методи.

24 (15,8%) жінка із запальними захворюваннями додатків матки використовували комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Слід зазначити, що 49 (32,2%) жінок із сальпінгофоритом вказували на використання внутрішньо-маткових контрацептивів (ВМК). Тривалість використання ВМК була від 3 до 7 років, у середньому ( $4,8 \pm 1,4$ ) років. У контрольній групі 27 жінок (54,0%) використовували бар'єрний метод контрацепції, 15 респонденток (30,0%), з метою запобігання вагітності користувалися КОК та 8 (16,0%) – застосовували техніку перерваного статевого акту.

У нашому проспективному дослідженні були вивчені менструальна та генеративних функції пацієнток, так як будь-які пошкоджуючі й стресові фактори, що призводять до порушення імунної системи та гормональних збоїв, можуть спровокувати зміни даних функцій. При зборі анамнезу встановлювали характер менструальної функції: час настання менархе, тривалість та регулярність менструального циклу й інші особливості у пацієнток із запальними захворюваннями додатків матки.

Початок менархе у пацієнток основної клінічної групи проспективного дослідження був ( $12,6 \pm 2,4$ ) роки, у середньому. У контрольній групі початок місячних визначався з ( $13,4 \pm 2,1$ ) років. У основній групі менструальний цикл встановився відразу, регулярний цикл визначався у 75,7% пацієнтів, у контрольній групі, регулярний менструальний цикл встановився відразу у 92,0% жінок (табл. 3.11).

Кількість менструальної крововтрати ми оцінювали на основі свідчень жінок, відносно кількості використаних тампонів або прокладок під час місячних. Тому, враховуючи вищенаведене, результати, які ми отримали були більш ніж суб'єктивні. Так, у жінок з клінічної групи дослідження загальна крововтрата під час місячних сягала ( $89,2 \pm 12,5$ ) мл, у контрольній групі –



(68,5 ± 10,9) мл менструальної крововтрати відповідно. Під час менструації 44,7% застосовували тампони в якості гігієнічного засобу, 55,3% з цією ж метою використовували прокладки.

Таблиця 3.11-Характеристика менструальної функції у жінок із сальпінгофоритому проспективному дослідженні, n=202

Характеристика менструального циклу	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
регулярний	104/68,4	45/90,0	ВШ 0,25, 95% ДІ [0,09 – 0,65], p = 0,005
дисменорея	<b>114/75,0</b>	4/8,0	ВШ 34,50, 95% ДІ [11,64 – 102,17], p < 0,0001
міжменструальні маткові кровотечі	<b>35/23,0</b>	3/6,0	ВШ 4,89, 95% ДІ [1,38 – 15,98], p = 0,01
менструальні маткові кровотечі	<b>24/15,9</b>	1/2,0	ВШ 9,19, 95% ДІ [1,21 – 69,77], p = 0,03
мізерні менструації	<b>15/9,9</b>	3/6,0	ВШ 1,71, 95% ДІ [0,47 – 6,19], p = 0,41
поєднання АМК (між- і менструальні)	<b>22/14,5</b>	-	
предменструальний синдром	<b>59/38,8</b>	6/12,0	ВШ 4,65, 95% ДІ [1,87 – 11,59], p = 0,001

Провідними порушеннями оваріо-менструального циклу були міжменструальні маткові кровотечі - 35 (23,0%), тривалість яких варіювала від 4 до 10 днів (ВШ 4,89, 95% ДІ [1,38 – 15,98], p = 0,01). При цьому у пацієнок

із міжменструальною матковою кровотечею була відсутня будь-яка інша гінекологічна патологія з боку міо- та ендометрія, що дозволяє вважати, що АМК у цих пацієток були обумовлені саме наявністю сальпінгофориту.

Хотілося б відзначити й кількість пацієток із запальними захворюваннями додатків матки, які мали болючі місячні 114 (75,0%), ВШ 34,50, 95% ДІ [11,64 – 102,17],  $p < 0,0001$ , що також може слугувати додатковою ознакою запальної патології додатків із утворенням спайкового процесу.

При цьому, біль напередодні місячних визначалась у 38,8% пацієток з основної клінічної групи, які були госпіталізовані із запальними захворюваннями додатків матки, ВШ 4,65, 95% ДІ [1,87 – 11,59],  $p = 0,001$ .

53 жінки із запальними захворюваннями додатків маткіне мали вагітностей в анамнезі (34,9%), у контрольній групі всі жінки, мали щонайменше одну вагітність у минулому (табл. 3.12). Не мали пологів у анамнезі 84 пацієтки із сальпінгофоритом (55,3%), проти 6 жінок з контрольної групи (12,0%), ВШ 9,06, 95% ДІ [3,64 – 22,53],  $p < 0,0001$ .

У 64 хворих із запальними захворюваннями додатків (42,1%) пологи відбулись у термін та у 4 – пологи були передчасними (2,6%). Тільки одні пологи в анамнезі були у 49 (72,1%) пацієток основної клінічної групи, тоді як у контрольній групі аналогічна подія була занотована у 32 жінок (72,7%). Також не визначалось статистичної відмінності ( $p > 0,05$ ), й відносно пологів вищого паритету, 19 (27,9%) та 12 (27,3%) у жінок з основної та контрольної груп дослідження, відповідно. Ектопічна вагітність в анамнезі зустрічалась лише у 18 пацієток з основної клінічної групи проспективного дослідження (11,8%).

Привертає на себе увагу кількість випадків пологового травматизму, зокрема травм промежини та розривів шийки матки під час пологів у 43 (63,2%) пацієток із запальними захворюваннями додатків матки (ВШ 17,20, 95% ДІ [5,50 – 53,78],  $p < 0,0001$ ). Також, спостерігались 11 випадків анамнестичної післяпологової септичної патології у жінок із

сальпінгофоритами (16,2%), тоді як у контрольній групі випадків післяпологових ендометритів не відзначалось.

Таблиця 3.12-Особливості паритету та перебігу вагітності у жінок із запальними захворюваннями додатків матки, n=202

Характеристика менструального циклу	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
1	2	3	4
Не було вагітностей	<b>53/34,9</b>	-	-
Не було пологів	<b>84/55,3</b>	6/12,0	ВШ 9,06, 95% ДІ [3,64 – 22,53], p< 0,0001
Термінові пологи	<b>64/42,1</b>	44/88,0	ВШ 0,1, 95% ДІ [0,04 – 0,25], p< 0,0001
Передчасні пологи	<b>4/2,6</b>	-	-
Позаматкова вагітність	<b>18/11,8</b>	-	-
Одні пологи	<b>49/72,1</b>	32/72,7	ВШ 0,97, 95% ДІ [0,41 – 2,26], p = 0,94
Двоє та більше пологів	<b>19/27,9</b>	12/27,3	ВШ 1,03, 95% ДІ [0,44 – 2,42], p = 0,94
Пологовий травматизм	<b>43/63,2</b>	4/9,1	ВШ 17,20, 95% ДІ [5,50 – 53,78], p< 0,0001
Післяпологовий ендометрит	<b>11/16,2</b>	-	-
Самовільний викидень	<b>112/73,7</b>	10/20,0	ВШ 11,20, 95% ДІ [5,13 – 24,47], p< 0,0001
Артифіціальний аборт	<b>77/50,7</b>	6/12,0	ВШ 7,53, 95% ДІ [3,03 – 18,71], p< 0,0001
Викидень, що не відбувся	<b>41/27,0</b>	3/6,0	ВШ 4,56, 95% ДІ [1,33 – 15,58], p= 0,02
Післяабортний ендометрит	<b>29/19,1</b>	-	-
Звичне невиношування вагітності (ЗНВ)	<b>32/21,05</b>	-	-

Була виявлена статистично-вірогідна відмінність ( $p < 0,05$ ) відносно кількості самовільних та викиднів що не відбулися (завмерла вагітність), у пацієнток із запальними захворюваннями додатків ВШ 11,20, 95% ДІ [5,13 – 24,47],  $p < 0,0001$  та ВШ 4,56, 95% ДІ [1,33 – 15,58],  $p = 0,02$ , проти аналогічних показників у жінок з контрольної групи, відповідно. Кількість випадків штучної термінації вагітності також мала вірогідне переважання у основній клінічній групі нашого проспективного дослідження (ВШ 7,53, 95% ДІ [3,03 – 18,71],  $p < 0,0001$ ). Зокрема, відзначимо, що кількість післяабортних септичних ускладнень була майже тотожна, пuerпальним порушенням й відзначалась лише у 29 пацієнток з основної клінічної групи (19,1%).

Хотілося б зосередити увагу на 32 випадки звичного невиношування вагітності у хворих жінок на сальпінгіт у клінічній групі проспективного дослідження (21,05%).

При аналізі соматичної захворюваності, у жінок основної групи нашого проспективного дослідження було відзначено, що достатньо велика кількість пацієнтів, як з основної, так й з контрольної групи мала в своєму анамнезі дитячі інфекційні захворювання (кір, кашлюк, скарлатина, вітряна віспа), проте відмінність між групами мала вірогідну відмінність (ВШ 4,33, 95% ДІ [2,14 – 8,73],  $p < 0,0001$ ) (табл.3.13).

Відсоток жінок із запальними захворюваннями додатків матки, які мали хронічну патологію шлунково-кишкового тракту складав 45,2 %, ВШ 2,63, 95% ДІ [1,28 – 5,43],  $p = 0,009$ .

Переважає кількість патології гастро-інтестинальної системи припадала на хронічний гастродуоденіт – 46,4%, холецистит – 21,7% та коліт – 13,0%, при внутрішньо нозологічному розподілі.

Серед захворювань серцево-судинної системи переважали судинні дистонії, проте достовірної відмінності між групами дослідження не відзначалось ВШ 1,13, 95% ДІ [0,395 – 3,25],  $p = 0,82$ .

Таблиця 3.13 – Структура екстрагенітальної патології у жінок із запальними захворюваннями додатків, n=202

Характеристика менструального циклу	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Дитячі інфекції	<b>127/83,5</b>	27/54,0	ВШ 4,33, 95% ДІ [2,14 – 8,73], p< 0,0001
Серцево-судинна система	<b>17/11,2</b>	5/10,0	ВШ 1,13, 95% ДІ [0,395 – 3,25], p=0,82
Хронічні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту	<b>69/45,4</b>	12/24,0	ВШ 2,63, 95% ДІ [1,28 – 5,43], p= 0,009
Хронічні запальні захворювання сечовидільної системи	<b>53/34,9</b>	6/12,0	ВШ 3,93, 95% ДІ [1,57 – 9,81], p= 0,003
Хронічні запальні захворювання дихальних шляхів	<b>27/17,8</b>	8/16,0	ВШ 1,13, 95% ДІ [0,49 – 2,69], p = 0,77
Оперативні втручання в анамнезі	<b>31/20,4</b>	2/4,0	ВШ 6,15, 95% ДІ [1,42 – 26,70], p = 0,015
Захворювання щитоподібної залози	<b>19/12,5</b>	5/10,0	ВШ 1,26, 95% ДІ [0,45 – 3,64], p= 0,64
Захворювання ЛОР- органів	<b>32/21,05</b>	9/18,0	ВШ 1,22, 95% ДІ [0,53 – 2,76], p = 0,64
Анемія	<b>48/31,6</b>	12/24,0	ВШ 1,46, 95% ДІ [0,70 – 3,04], p= 0,31
Варикозна хвороба	<b>27/17,8</b>	7/14,0	ВШ 1,34, 95% ДІ [0,54 – 3,27], p= 0,54

Патологія сечовидільної системи, переважно хронічні пієлонефрит та цистит, спостерігались в анамнезі у 53 пацієток з основної клінічної групи (34,9%), проти 6 жінок з контрольної групи (12,0%), ВШ 3,93, 95% ДІ [1,57 – 9,81],  $p = 0,003$ .

Частота випадків анамнестичних хронічних запальних захворювань дихальних шляхів у вигляді бронхіту у пацієток хворих на сальпінгоофорит становила – 27 (17,8%) та не мала достовірної відмінності проти контрольної групи – 8 (16,0%), ВШ 1,13, 95% ДІ [0,49 – 2,69],  $p = 0,77$ .

Жінки із запальними захворюваннями додатків матки мали в анамнезі порожнинні оперативні втручання (апендектомія, холецистектомія, позаматкова вагітність) у 31 випадку (20,4%), ВШ 6,15, 95% ДІ [1,42 – 26,70],  $p = 0,015$ .

Стосовно захворювань щитоподібної залози, ЛОР – органів (тонзиліт, гайморит), варикозної хвороби та анемії, то на відмінність від ретроспективного дослідження, наведені нозології не набували великої поширеності й знаходились у межах популяційної похибки: ВШ 1,26, 95% ДІ [0,45 – 3,64],  $p = 0,64$ ; ВШ 1,22, 95% ДІ [0,53 – 2,76],  $p = 0,64$ ; ВШ 1,46, 95% ДІ [0,70 – 3,04],  $p = 0,31$  та ВШ 1,34, 95% ДІ [0,54 – 3,27],  $p = 0,54$ , відповідно.

Особливу цікавість при зборі анамнезу представляли дані про шкідливі звички пацієток, які були задіяні у нашому проспективному дослідженні (табл.3.14).

В аналізованих нами групах частка курців становила 96 жінок із запальними захворюваннями додатків матки (63,2%), ВШ 3,33, 95% ДІ [1,70 – 6,51],  $p = 0,0004$ . Стаж паління був представлений частіше періодом «2-5 років». Інтенсивність паління цигарок на добу у пацієток основної групи проспективного дослідження найбільше частіше був представлений показниками «5-10 цигарок на добу» та становила 49,0%. Вживання алкоголю в клінічній групі жінок із сальпінгоофоритом було встановлено нами у 57 пацієток (37,5%), причому переважна більшість жінок вказувала на вживання слабоалкогольних напоїв, ВШ 2,13, 95% ДІ [1,01 – 4,48],  $p = 0,05$ .

Таблиця 3.14-Аналіз шкідливих звичок у жінок із сальпінгофоритом,  
n=202

Шкідливі звички	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Тютюнопаління	<b>96/63,2</b>	17/34,0	ВШ 3,33, 95% ДІ [1,70 – 6,51], p= 0,0004
Вживання алкоголю	<b>57/37,5</b>	11/22,0	ВШ 2,13, 95% ДІ [1,01 – 4,48], p= 0,05
Надмірне вживання кави	<b>49/32,2</b>	13/26,0	ВШ 1,35, 95% ДІ [0,66 – 2,77], p= 0,41
Прийом наркотиків	<b>21/13,8</b>	-	-
Татуювання	<b>67/44,1</b>	8/16,0	ВШ 4,14, 95% ДІ [1,82 – 9,41], p= 0,0007

Серед вагітних на вживання більше 4 філіжанок кави на добу вказувало 32,2% пацієток, у контрольній групі цей показник становив 26,0% відповідно, ВШ 1,35, 95% ДІ [0,66 – 2,77], p = 0,41.

На прийом наркотиків вказували 21 пацієтка із запальними захворюваннями додатків матки (13,8%).

Окремо хотілося б відзначити, що 67 пацієток (44,1%) з сальпінгофоритом мали татуювання на черевній стінці, спині та стегнах загальною площею більше за 10 см<sup>3</sup>, ВШ 4,14, 95% ДІ [1,82 – 9,41], p = 0,0007.

Також, нами було встановлено, що засоби для інтимної гігієни (мило, гелі) використовували лише 75,7% жінок із запальними захворюваннями додатків, проте щоденне користування відмічали тільки 38,2%, інші пацієтки користувалися «при випадку» або до чи після статевого акту.

Аналіз частоти та спектру перенесених раніше гінекологічних захворювань і оперативних втручань представлений у таблиці 3.15.

Таблиця 3.15-Структура гінекологічної патології у пацієнток із запальними захворюваннями додатків, n=202

Шкідливі звички	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Інфекції що передаються статевим шляхом (ІПСШ)	<b>44/28,9</b>	-	
Міома	<b>7/4,6</b>	2/4,0	ВШ 1,16, 95% ДІ [0,23 – 5,77], p = 0,86
Ендометріоз	<b>7/4,6</b>	-	
Кіста яєчника	<b>21/13,8</b>	4/8,0	ВШ 1,84, 95% ДІ [0,60 – 5,65], p = 0,28
Дисплазія шийки матки	<b>43/28,3</b>	7/14,0	ВШ 2,42, 95% ДІ [1,01 – 5,80], p = 0,05
Кольпіт	<b>83/54,6</b>	12/24,0	ВШ 3,81, 95% ДІ [1,85 – 7,85], p = 0,0003
Безпліддя	<b>76/50,0</b>	-	-

Серед гінекологічних захворювань найбільш часто зустрічалось у 83 пацієнток (54,6%) основної групи клінічного дослідження запалення слизової оболонки піхви, ВШ 3,81, 95% ДІ [1,85 – 7,85], p = 0,0003. Також, статистично-вірогідна відмінність проти контрольної групи була у хворих на сальпінгофорит й по відношенню дисплазії шийки матки, ВШ 2,42, 95% ДІ [1,01 – 5,80], p = 0,05.

Наявність випадків ІПСШ та безпліддя не було виявлено в контрольній групі, проте у жінок із запальними захворюваннями додатків матки вказана нозологія зустрічалася достатньо часто: 44 (28,7%) та 76 (50,0%), відповідно. При цьому, що первинне безпліддя було встановлено у 52 пацієнток (34,2%), вторинне у 24 (15,8%) жінок із сальпінгофоритом.

Кісти яєчників були в анамнезі, відповідно у 21 пацієнтки з основної клінічної групи (13,8%), ВШ 1,84, 95% ДІ [0,60 – 5,65], p = 0,28. У 7 жінок (4,6%) з сальпінгофоритом була діагностована міома, проте, як й у випадках із



кістами яєчника, вказана патологія не мала статистичну вірогідність по відношенню до контрольної групи, ВШ 1,16, 95% ДІ [0,23 – 5,77],  $p = 0,86$ .

Структура захворюваності ІПСШ вказувала на те, що у 32 пацієнток основної клінічної групи (72,7%) зустрічалось змішане інфікування (табл. 3.16).

Таблиця 3.16-Аналіз анамнестичних даних про перенесені ІПСШ пацієнток з проспективного дослідження,  $n=44$

Інфекції що передаються статевим шляхом (ІПСШ)	Основна група ( $n=44$ ), абс/%
Бактеріальний вагіноз	<b>36/81,8</b>
Кандидоз	<b>12/27,3</b>
Хламідійна інфекція	<b>6/13,6</b>
Трихомонадна інфекція	<b>5/11,4</b>
Мікоплазмова інфекція	<b>3/6,8</b>
Генітальний герпес	<b>3/6,8</b>
Тип інфікування збудниками ІПСШ	
Моноінфікування	<b>12/27,3</b>
Змішане інфікування	<b>32/72,7</b>

Моноінфікування у пацієнток із сальпінгофоритом було діагностовано у 12 випадках (27,3%).

Серед ІПСШ найчастіше виявляли бактеріальний вагіноз та кандидоз 81,8% та 27,3%, відповідно. Анамнестична хламідійна інфекція була виявлена у 6 пацієнток із сальпінгофоритом (13,6%). На попередню перенесену трихомонадну інфекцію вказували 5 жінок із іззапальними захворюваннями додатків матки (11,4%). Вказані цифри виявлених збудників ІПСШ в анамнезі у жінок які приймали участь у нашому проспективному дослідженні можуть бути пов'язані з частою зміною статевих партнерів і недостатністю імунологічних реакцій організму.

### 3.5 Аналіз лабораторних методів дослідження у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (проспективне дослідження)

При аналізі результатів обстеження з метою визначення маркерів гострої фази запалення у пацієнок із запальними захворюваннями додатків, на момент госпіталізації, концентрація лейкоцитів була в межах  $(12,6 \pm 2,5) \cdot 10^9/\text{л}$ ., тоді, як у контрольній групі аналогічний показник становив  $(6,6 \pm 0,7) \cdot 10^9/\text{л}$ . (табл. 3.17). Наведений показник, не перевищував, у середньому,  $(1,7 \pm 0,21)$  Од.

Таблиця 3.17-Показники гострої фази запалення у жінок із сальпінгофоритом, n=202

Показники гострої фази запалення	На момент госпіталізації, основна група, n=152	Контрольна група, n=50
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	$12,7 \pm 2,5$	$6,6 \pm 0,7$
Лейкоцитоз $< 10 \cdot 10^9/\text{л}$ , абс/%	33/21,7	50/100,0
Лейкоцитоз – $10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ , абс/%	23/15,1	
Лейкоцитоз - $12-14 \cdot 10^9/\text{л}$ , абс/%	38/25,0	
Лейкоцитоз – $14-16 \cdot 10^9/\text{л}$ , абс/%	38/25,0	
Лейкоцитоз – $16-18 \cdot 10^9/\text{л}$ , абс/%	20/13,2	
Індекс лейкоцитарної інтоксикації, Од	$3,4 \pm 0,38$	$1,7 \pm 0,21$
1	2	3
ШЗЕ, мм/год	$14,6 \pm 2,2$	$5,2 \pm 1,1$
СРП, мг/л	$16,8 \pm 1,8$	$1,1 \pm 0,2$

Проте, найбільш часто показники лейкоцитозу сягали рівнів  $12-14 \cdot 10^9/\text{л}$  та  $14-16 \cdot 10^9/\text{л}$ , по 38 пацієнок відповідно (50,0%). Тоді, як лейкоцитоз від 16 до  $14 \cdot 10^9/\text{л}$  визначався лише у 20 хворих на сальпінгофорит жінок (13,2%). У

контрольній групі у всіх жінок які були задіяні у проспективному дослідженні, показники загальної кількості лейкоцитів не перевищували  $(6,6 \pm 0,7) \cdot 10^9/\text{л}$ , у середньому.

Рівень показника ступеню гостроти запалення та ендогенної інтоксикації ЛШ, у пацієток із запальними захворюваннями додатків становив  $3,4 \pm 0,38$  Од., тоді, як у практично здорових жінок, вищевказаний

Швидкість зсідання еритроцитів, у пацієток із сальпінгофоритом на момент госпіталізації, була підвищена майже у рази, до  $(14,6 \pm 2,2)$  мм/год., проти показника ШЗЕ у контрольній групі –  $(5,2 \pm 1,1)$  мм/год.

Показники білка швидкої фази, який виробляється в печінці та стимулює імунну відповідь організму на запальний процес у жінок із запальними захворюваннями додатків матки були підвищеними до  $(16,8 \pm 1,8)$  мг/л, у середньому, проти тотожного показника у контрольній групі –  $(1,1 \pm 0,2)$  мг/л.

При дослідженні біоматеріалу з уретри, цервікального каналу та піхви у жінок із запальними захворюваннями додатків матки були виявлені: лейкоцитоз ( $> 20$  у полі зору) в уретрі у 13 зразках (8,5%), в цервікальному каналі у 100 жінок 65,8% випадків та у вагіні- у 108 (71,05%) пацієток (табл. 3.18).

Значна кількість епітеліальних клітин була виділена з уретри у 9,2%, тоді, як з цервікального каналу, майже у 5,5 разів вище - у 50,0% та з піхви найбільше – 57,3%. «Ключові клітини» були виявлені у 36 пацієток із сальпінгітом з піхви (23,7%), з цервікального каналу у 34 жінок (22,4%) та в уретральному вмісті у - 6 (4,0%).

Масивна кількість мікроорганізмів відзначалась у цервікальному каналі у 59 пацієток (38,8%) із запальними захворюваннями додатків та у вмісті піхви – у 90 жінок (59,2%).

Домінуючими морфотипами мікроорганізмів, жінок із запальними захворюваннями додатків матки, в уретральному вмісті та у цервікальному каналі були палички, 54,0% та 42,05%, відповідно. Тоді, як у виділеннях, що ми отримували з нижньої третини вагіни, превалювала кокова флора у 70

пацієток (46,0%).

Таблиця 3.18-Результати мікроскопічного дослідження мазків пацієток із сальпінгофоритом(ретроспективне дослідження), n=152

Показники	Хворі на сальпінгофорит, абс/%		
	U	C	V
<b>Лейкоцити:</b>			
<10 у полі зору;	<b>112/73,7</b>	<b>24/15,8</b>	<b>12/7,9</b>
10-20 у полі зору;	<b>27/17,8</b>	<b>28/18,4</b>	<b>32/21,05</b>
> 20 у полі зору	<b>13/8,5</b>	<b>100/65,8</b>	<b>108/71,05</b>
<b>Епітеліальні клітини:</b>			
- поодинокі	<b>88/57,9</b>	<b>14/9,0</b>	<b>18/11,8</b>
- в помірній кількості	<b>50/32,9</b>	<b>62/40,8</b>	<b>47/30,9</b>
- у великій кількості	<b>14/9,2</b>	<b>76/50,0</b>	<b>87/57,3</b>
<b>«Ключові клітини»</b>	<b>6/4,0</b>	<b>34/22,4</b>	<b>36/23,7</b>
<b>Загальна кількість м/о/:</b>			
- скудна	<b>56/36,8</b>	<b>18/11,8</b>	-
- помірна	<b>82/54,0</b>	<b>32/21,1</b>	<b>24/15,8</b>
- велика	<b>14/9,2</b>	<b>43/28,3</b>	<b>38/25,0</b>
- масивна	-	<b>59/38,8</b>	<b>90/59,2</b>
<b>Домінуючі морфотипи м/о/:</b>			
- гарднерели	<b>6/4,0</b>	<b>32/21,05</b>	<b>36/23,7</b>
- палички	<b>82/54,0</b>	<b>64/42,05</b>	<b>34/22,4</b>
- коки	<b>54/35,4</b>	<b>44/29,0</b>	<b>70/46,0</b>
- дріжджоподібні гриби	<b>10/6,6</b>	<b>12/7,9</b>	<b>12/7,9</b>

Таким чином, аналіз факторів які б асоціювалися із розвитком сальпінгофориту, у нашому проспективному дослідженні, показав, що серед хворих із запальними захворюваннями додатків матки частіше

зустрічалися пацієнтки репродуктивного віку. Також, згідно результатів дослідження до факторів ризику виникнення сальпінгофориту слід відносити: раннє менархе; ранній початок статевого життя; малорухливий спосіб життєдіяльності; наявність більше декількох статевих партнерів; використання у якості контрацепції ВМК; аномальні маткові кровотечі; травматизація шийки матки та промежини під час пологів та при термінації вагітності; наявність післяабортних та післяпологових септичних ускладнень; дитячі інфекційні захворювання, переважно вірусної етіології; хронічні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи; порожнинні оперативні втручання; тютюнопаління, а саме, тривалість (більше 2 років) та інтенсивність (5-10 цигарок на добу і більше); вживання алкоголю; татуювання площею більше за 10 см<sup>3</sup>; запалення слизової оболонки піхви; дисплазія шийки матки; бактеріальний вагіноз та змішана форма ППСШ в анамнезі.

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВНИМ САЛЬПІНГООФОРИТОМ

#### 4.1 Результати ультразвукового та доплерометричного дослідження органів малого тазу

Усім пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження органів малого тазу, що включало транс вагінальну ехографію та тривимірну доплерометрію матки та ендометрію. За результатами попередніх досліджень, ехографія не є визначальним методом діагностики сальпінгоофориту за цілою низкою причин: по-перше, ультразвукова картина здатна відобразити тільки об'ємні новоутворення; по-друге, практично неможливо ідентифікувати незначно потовщені маткові труби, акустична тінь яких перекривається вмістом петель кишечника. Проте, з метою оцінки динамічних змін після проведення лікування, на першому етапі ультразвукового сканування органів малого тазу ми вирішили провести морфометричне дослідження маткових труб та яєчників (табл. 4.1).

У процесі проведення проспективного сонографічного дослідження нами було виявлена наявність тубоваріальних утворень у 51,3% пацієнток із сальпінгоофоритом. Збільшені у розмірах яєчники візуалізувалися у 93 жінок (61,2%) із запальним ураженням додатків матки (ВШ 9,68, 95% ДІ [4,09 – 22,95],  $p < 0,0001$ ). Тоді, як зниження ехогеності строми яєчників визначалося нами у 52 пацієнток (34,2%) із основної групи дослідження (ВШ 5,98, 95% ДІ [2,04 – 17,53],  $p = 0,001$ ). Наявність у потовщених яєчниках багаточисельних фолікулярних кіст (мультифолікулярноз) спостерігалось у 61 випадку (40,1%) серед жінок із сальпінгоофоритом (ВШ 6,03, 95% ДІ [2,27 – 16,07],  $p = 0,0003$ ).

Таблиця 4.1-Результати ультразвукового дослідження у пацієток із рецидивним сальпінгоофоритом, n=202

Параметри	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Наявність тубоваріального утворення	<b>78/51,3</b>	-	-
Збільшені у розмірі яєчники	<b>93/61,2</b>	7/14,0	ВШ 9,68, 95% ДІ [4,09 – 22,95], p<0,0001
Зниження ехогеності стромы яєчників	<b>52/34,2</b>	4/8,0	ВШ 5,98, 95% ДІ [2,04 – 17,53], p = 0,001
Наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст	<b>61/40,1</b>	5/10,0	ВШ 6,03, 95% ДІ [2,27 – 16,07], p = 0,0003
Кіста яєчника	<b>7/4,6</b>	2/4,0	ВШ 1,16, 95% ДІ [0,23 – 5,77], p = 0,86
Зміна форми маткової труби	<b>101/66,5</b>	2/4,0	ВШ 47,53, 95% ДІ [11,10 – 203,44], p<0,0001
Розширення маткової труби	<b>57/37,5</b>	-	-
Потовщення стінок маткової труби	<b>24/15,8</b>	2/4	ВШ 4,50, 95% ДІ [1,02 – 19,77], p = 0,05
Наявність рідини у прозорі маткової труби	<b>65/42,8</b>	-	-
Наявність рідини у Дугласовому просторі	<b>81/53,3</b>	-	-
Наявність перитубарних злук	<b>124/81,6</b>	-	-
Наявність інтратубарних злук	<b>108/71,05</b>	-	-
Нерівномірне розширення порожнини матки	<b>42/27,6</b>	-	-
Підвищення ехогеності ендометрію	<b>20/13,2</b>	-	-

Наявність витягнутих маткових труб неправильної форми було

відзначено нами у 101 пацієнтки (66,5%) із запальним ураженням додатків матки (ВШ 47,53, 95% ДІ [11,10 – 203,44],  $p < 0,0001$ ). Однак асиметричне розширення маткових труб було винайдено у 57 жінок із запальним ураженням додатків (37,5%). Ще менше випадків (15,8%) знаходження потовщення стінок маткової труби та пристінкових включень при сальпінгофориті було зафіксовано нами під час проведення ультразвукового дослідження, проте й різниця між респондентами з контрольної групи залишалася достовірною (ВШ 4,50, 95% ДІ [1,02 – 19,77],  $p = 0,05$ ).

Наявність рідинного компоненту у прозорі маткової труби, переважно по задньо-боковій поверхні матки, та у малому тазу, була притаманна лише для пацієнток із запальним захворюванням додатків матки у 42,8% та 53,3%, відповідно.

Найбільша кількість винайдених патологічних знахідок, у жінок із сальпінгофоритом, припадала на злуковий процес різного ступеня інтенсивності. Так, наявність перитубарного злукового процесу було відзначено у 124 пацієнток основної клінічної групи (81,6%). Поява у просвіті маткових труб зони з високим рівнем звукопровідності була виявлена у 108 хворих жінок із запальним ураженням додатків матки (81,6%).

Достатньо несподіваними, як для нас, сонографічними знахідками, під час проведення обстеження, були виявлені нерівномірне розширення порожнини матки у 42 жінок (27,6%) із сальпінгофоритом та підвищення ехогеності ендометрію у 20 пацієнток (13,2%) з основної клінічної групи нашого проспективного дослідження (табл. 4.1). На момент дослідження у всіх жінок товщина М-ехо не перевищувала 6 мм та складала в середньому  $3,58 \pm 0,092$  мм й достовірно не відрізнялася в порівнюваних клінічних групах.

Наступним кроком ультразвукового дослідження стало визначення доплерометричних характеристик базової швидкості кровоплину у білатеральних маткових та яєчникових артеріях (табл. 4.2). Маткові та яєчникові артерії були візуалізовані у всіх пацієнток.



Таблиця 4.2-Результати доплерометричного ультразвукового дослідження маткових та яєчникових артерій у жінок рецидивним сальпінгофоритом, n=202

Параметри	Основна група (n=152)	Контрольна група (n=50)
<b>Права маткова артерія</b>		
MinШ (см/с)	<b>12,5±1,2*</b>	5,6±0,8
MaxШ(см/с)	<b>72,4±6,8*</b>	36,5±3,2
ПІ	<b>2,52±0,3</b>	2,11±0,3
ІР		
<b>Ліва маткова артерія</b>		
MinШ (см/с)	<b>11,2±2,1*</b>	4,8±0,6
MaxШ(см/с)	<b>64,2±6,1*</b>	28,7±3,4
ПІ	<b>2,41±0,3</b>	2,05±0,3
ІР		
<b>Права яєчникова артерія</b>		
MaxШ(см/с)	<b>6,4±0,9*</b>	16,8±2,2
ПІ	<b>2,4±0,3*</b>	0,9±0,15
ІР	<b>1,7±0,25*</b>	0,6±0,15
СДС	<b>5,4±1,05*</b>	3,2±0,8
<b>Ліва яєчникова артерія</b>		
MaxШ(см/с)	<b>6,2±0,9*</b>	15,6±2,2
ПІ	<b>2,2±0,3*</b>	0,9±0,15
ІР	<b>1,6±0,21*</b>	0,6±0,15
СДС	<b>5,1±1,03*</b>	3,2±0,8

Примітка.\* відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) по відношенню до аналогічних показників контрольної групи.

Зокрема хотілося б зазначити на статистично-вірогідне переважання ( $p < 0,05$ ) швидкості кровоплину в усіх судинах, які досліджувалися. При цьому, швидкість кровоплину у правій матковій артерії  $72,4 \pm 6,8$  см/с, був дещо вищим від лівої  $64,2 \pm 6,1$  см/с, тоді, як при вимірювання яєчникових артерій, визначалося переважання із лівого боку ( $28,6 \pm 3,2$  см/с проти  $21,3 \pm 2,1$  см/с, відповідно). Проте зазначені відмінності не вирізнялися статистичною достовірністю ( $p > 0,05$ ). При порівнянні показників пульсаційного індексу між групами клінічного дослідження, нами визнавалося що вказані значення були

дещо вищими у пацієнок із сальпінгофоритом, однак статистично-вірогідний результат був зазначений лише по кровоплину у артерії правого яєчника ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнок із запальними захворюваннями додатків матки визначалися явища «надмірної васкуляризації» у матці та зниження в яєчникових артеріях.

#### 4.2 Результати бактеріологічного дослідження вагінальної мікробіоти у пацієнок із сальпінгофоритом

При виконанні проспективного дослідження було проведено детальний аналіз стану біоценозу генітального тракту, який полягала у формуванні характеристик різних його варіантів: від стану нормоценозу до стану виразного дисбіозу.

Таблиця 4.3-Характеристика стану біоценозу у жінок із рецидивним сальпінгофоритом,  $n=202$

Показники, що досліджувались	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Нормоценоз	<b>34/22,4</b>	42/84,0	ВШ 0,06, 95% ДІ [0,02 – 0,13], $p < 0,0001$
Дисбіоз	<b>118/77,6</b>	8/16,0	ВШ 18,2, 95% ДІ [7,81 – 42,50], $p < 0,0001$

Стан «нормоценоз» вагінальної біоти у жінок із контрольної групи був діагностований у 84,0%, тоді як у пацієнок із запальним процесом, що був локалізованим у додатках матки нормоценоз був відзначений лише 34 (22,4%) жінок (табл. 4.3). Відповідно до вищевказаного вагінальні дисбіотичні порушення були зафіксовані нами у 118 (77,6%) пацієнок із сальпінгофоритом, проти 8 (16,0%) жінок з контрольної групи (ВШ 18,2, 95% ДІ [7,81 – 42,50],  $p < 0,0001$ ).

Подалі ми вирішили провести оцінку отриманих результатів згідно до класифікації стану урогенітальної біоти, у якій розрізняють абсолютний і відносний нормоценоз та помірний й виражений дисбіоз. Абсолютний нормоценозу контрольній групі був нами у 37(55,5%) жінок, відносний нормоценоз – у 5 (10,0%) респонденток (табл. 4.4).

Таблиця 4.4-Структура біоценозу у жінок із запаленням додатків матки, n=202

Показники, що досліджувались	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
Нормоценоз	<b>34/22,4</b>	42/84,0	ВШ 0,06, 95% ДІ [0,02 – 0,13], p<0,0001
<i><b>абсолютний</b></i>	<i><b>6/3,95</b></i>	<i><b>37/74,0</b></i>	<i><b>ВШ 0,03, 95% ДІ [0,01 – 0,11], p&lt;0,0001</b></i>
<i><b>відносний</b></i>	<i><b>28/18,45</b></i>	<i><b>5/10,0</b></i>	<i><b>ВШ 34,5, 95% ДІ [9,56 – 124,75], p&lt;0,0001</b></i>
Дисбіоз	<b>118/77,6</b>	8/16,0	ВШ 18,2, 95% ДІ [7,81 – 42,50], p<0,0001
<i><b>помірний</b></i>	<i><b>76/50,0</b></i>	<i><b>8/16,0</b></i>	<i><b>ВШ 9,50, 95% ДІ [4,08 – 22,11], p&lt;0,0001</b></i>
<i><b>виражений</b></i>	<i><b>42/27,6</b></i>	-	

Відносний нормоценоз - стан, при якому в піхві збережена лактофлора, тобто не менше 80% від загальної бактеріальної маси становлять лактобактерії, але присутні мікоплазми або дріжджоподібні гриби в кількостях понад  $10^4$  ГЕ, спостерігали у 28(18,45%) пацієток із сальпінгофоритом (ВШ 34,5, 95% ДІ [9,56 – 124,75], p< 0,0001).

Помірний дисбіоз мав місце у 76 (50,0%) хворих жінок із запальним ураженням додатків матки, тоді, як у респонденток з контрольної групи вказаний стан був діагностований у 8 (16,0%) випадках (ВШ 9,50, 95% ДІ [4,08 – 22,11], p<0,0001). Виражений дисбіоз зустрічався лише у 42 пацієток (27,6%) з основної клінічної групи нашого проспективного дослідження.

Оцінка нормо біоти урогенітального тракту жінок вищевказаних груп за допомогою ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу, де основним представником є лактобактерії, допомогла виявити наступні стани: помірно знижений рівень лактобацил ( $10^5$ - $10^6$ ) був відзначений нами у 44 пацієнток (28,9%) із сальпінгофоритом (табл. 4.5).

Таблиця 4.5-Кількісний аналіз вагінальної нормобіоти у пацієнток з сальпінгофоритом, n=202

Показники, що досліджувались	Основна група (n=152), абс/%	Контрольна група (n=50), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
<b>Норма,</b> $10^6$ - $10^8$	<b>34/22,4</b>	42/84,0	ВШ 0,06, 95% ДІ [0,02 – 0,13], p<0,0001
<b>Помірно знижені</b> $10^5$ - $10^6$	<b>44/28,9</b>	8/16,0	ВШ 2,14, 95% ДІ [0,93 – 4,92], p=0,074
<b>Значно знижені</b> < $10^5$	<b>74/48,7</b>	-	-

У контрольній групі дослідження зниження кількості лактобацил, було діагностовано у 8 жінок (16,0%). (ВШ 2,14, 95% ДІ [0,93 – 4,92], p= 0,074). Значне зниження лактобактерій (< $10^5$ ) було виявлено у 74 хворих із запальним ураженням додатків матки (48,7%).

При подальшій детекції результатів в режимі реального часу нами була проведений аналіз аеробної та анаеробної умовно-патогенної мікробіоти у жінок із запальними захворюваннями додатків матки (табл. 4.6).

Хотілося б відзначити, що у пацієнток із сальпінгофоритом значно переважали змішаний та анаеробний дисбіози (84,8%). У 8 жінок контрольної групи був діагностований змішаний дисбіоз. При проведенні мікробіологічних досліджень у 100 пацієнток із сальпінгофоритом найбільш часто (84,7%) визначалися асоціації от 2 до 5 умовно-патогенних мікроорганізмів.

При цьому у 35 випадках (29,7%) визначалися аеробно-анаеробні, у 49,41,5% - анаеробно-анаеробні та у 16 (13,%) - аеробно-аеробні асоціації.

Анаероби в асоціаціях склали 55,9%, а аероби - 44,1%.

Таблиця 4.6-Етіологічна структура дисбіозів у жінок з запальною патологією додатків матки, n=126

Показники, що досліджувались	Основна група (n=118), абс/%	Контрольна група (n=8), абс/%	Достовірність, відношення шансів (ВШ)
<b>Аеробний</b>	<b>18/15,2</b>	-	-
<b>Анаеробний</b>	<b>65/55,1</b>	-	-
<b>Змішаний</b>	<b>35/29,7</b>	8/16,0-	

Найбільш часто (41,5%) в складі аеробно-анаеробних асоціацій зустрічалися *Gardnerella vaginalis* та *E.coli* (рис. 4.1).

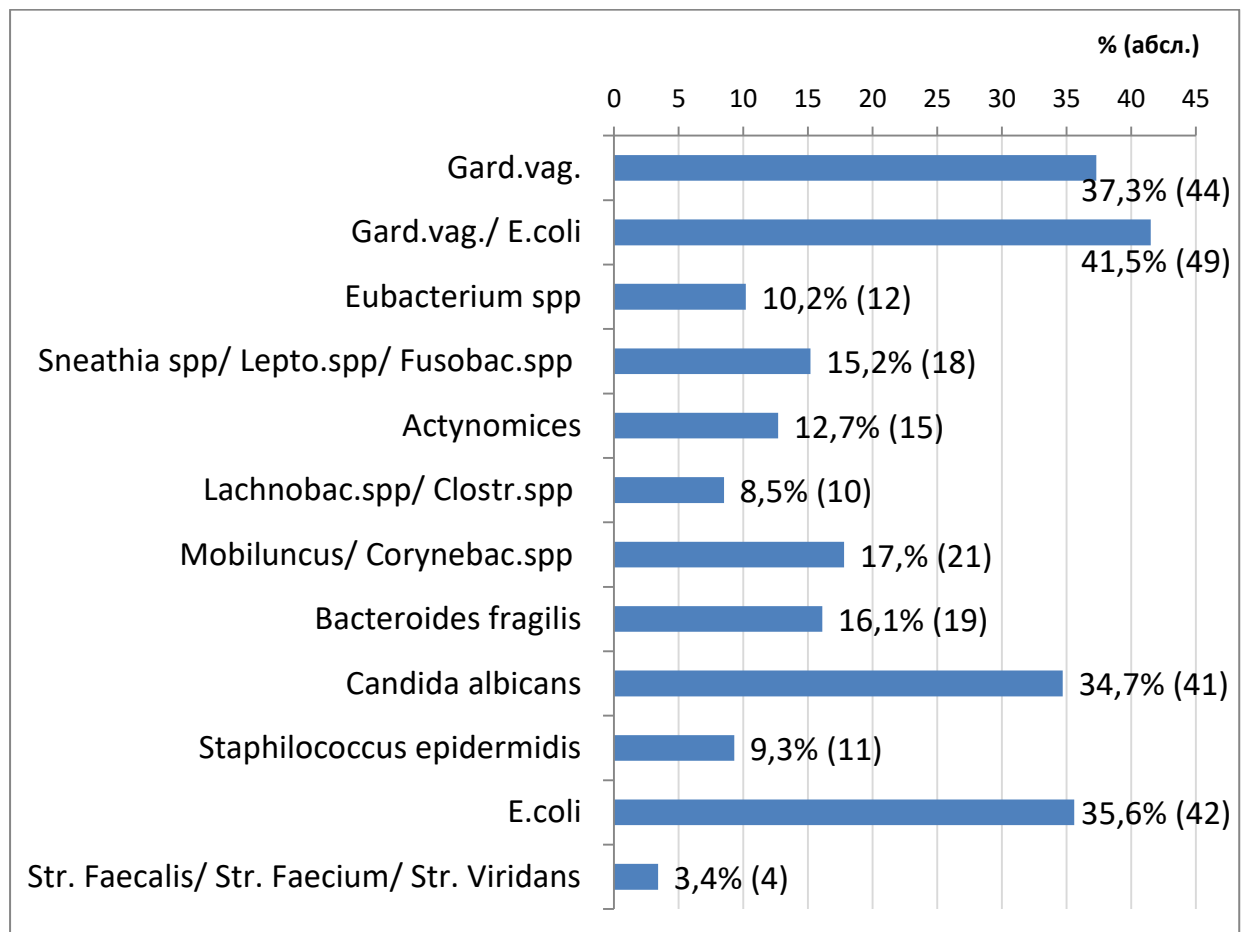


Рисунок 4.1 -Склад умовно-патогенної флори у жінок із сальпінгоофоритом, n=118.

*Candida albicans* була діагностована у 34,7% пацієнток із сальпінгофоритом. У складі анаеробно-анаеробних асоціацій найбільш часто визначалися - *Mobiluncus/ Corynebacterium* spp (17,8%), у 15,2% випадків - *Sneathia* spp/ *Leptotrichia* spp/ *Fusobacterium* spp, Крім цього в складі аеробно-аеробних асоціацій зустрічалися: *Staphylococcus hominis*, *S. xylophilus*, *Streptococcus agalactiae* та *Corynebacterium*.

Аналіз, проведений в групах жінок що були задіяні у нашому проспективному дослідженні, виявив, що *Gardnerella vaginalis* та *E. coli* ізольовано та у якості мікст зустрічалися у 37,3% та 35,3%, відповідно. Поряд з цим, у 16,1% пацієнток відзначалася поява у великих кількостях анаеробної облигатної мікрофлори (*Bacteroides fragilis*). Представники сімейства *Streptococcaceae* (*Str. Faecalis*, *Str. Faecium*, *Str. Viridans*) у 3,4% виявлялися в складі мікробних асоціацій.

Аналіз результатів лабораторного обстеження в клінічних групах нашого проспективного дослідження на уrogenітальні інфекції продемонстрував низькі показники виявлення патогенних мікроорганізмів - менше за 13,6% (рис. 4.2). Необхідно відзначити низьке число виявлення збудників ПСШ.

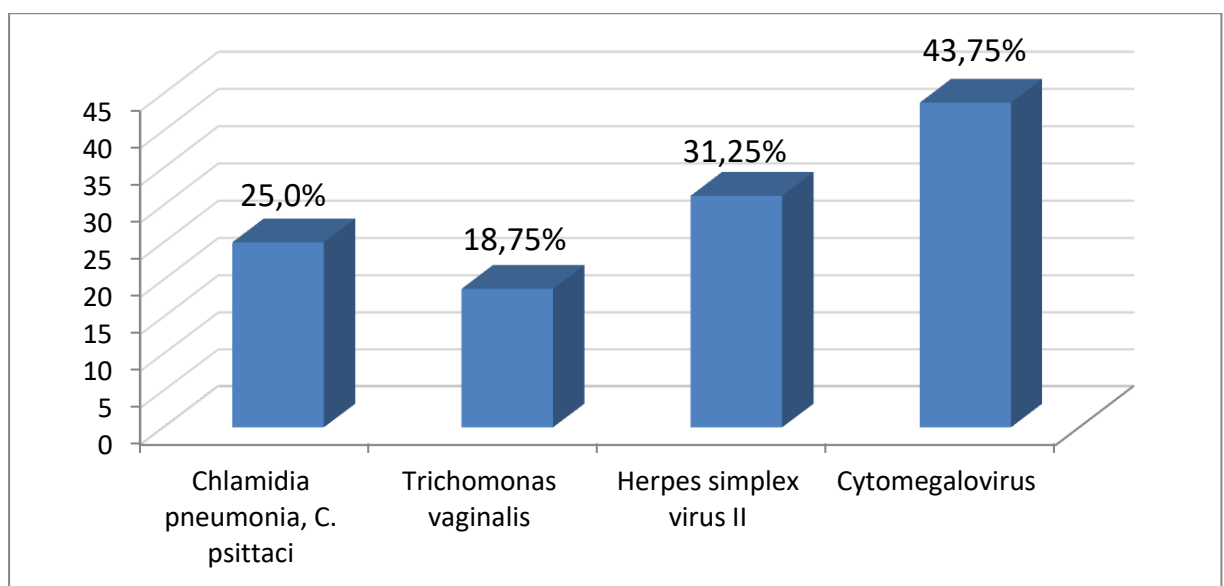


Рисунок 4.2 - Аналіз структури збудників уrogenітальної інфекції у пацієнток із запальним захворюванням додатків матки, n=16.

Щодо кількості інфікованих жінок, то інфекційні агенти були представлені цитомегаловірусом - 43,75%, вірусом простого герпесу II типу - 31,25%, хламідіями (*C. pneumonia*, *C. psittaci*) - 25,0% та *Trichomonas vaginalis* - 18,75%.

Таким чином, в клінічних групах спостерігалася різна структура біоценозу піхви, що ймовірно було пов'язано з різноспрямованими змінами кількісних показників мікроорганізмів - учасників вагінального мікробіоценозу. Дисбіотичні зміни різного ступеня вираженості швидше за все були пов'язані зі зниженням кількості лактобацилл та збільшенням кількості умовно-патогенних бактерій, більшою мірою анаеробних.

Етіологічними агентами дисбіотичних порушень у піхві в жінок із сальпінгофоритом, найбільш частіше були анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом та гриби роду *Candida*, що може бути непрямою ознакою локального імунодефіциту та зниження колонізаційної резистентності статевої системи. Випадкова мікрофлора у пацієнок відрізнялася різноманітністю та складалася не тільки з типових її представників (ентерококів), але й мікроорганізмів, що беруть участь в розвитку вагініту – *Bacterioides fragilis*, грибів роду *Candida*, *Mobiluncus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *Fusobacterium*. Випадкова мікрофлора піхви в контрольній групі була представлена типовими її представниками - *Corynebacterium* spp., а також мікроорганізмами, які беруть участь у розвитку дисбіозу - *Mobiluncus* spp., грибами роду *Candida* та патогенами, що викликають запальні процеси - ентеробактеріями, що свідчить про те, що й у здорових жінок є початкові ознаки дисбіозу піхви. Характеристика вагінальної мікрофлори ступінь її контамінації та / або істинної колонізації дозволяє, певною мірою, оцінити не тільки ефективність проведених терапевтичних заходів, а й визначити ризик можливого рецидиву сальпінгофориту у майбутньому.

### 4.3 Аналіз показників локального імунітету у пацієток із запальним ураженням додатків матки

Імунологічні аспекти вагінальної екології включають в себе стан ланок локального імунітету. Відсутність однозначної асоціації певних груп умовно-патогенних мікроорганізмів з дисбіотичними процесами піхви у жінок із запальними захворюваннями додатків матки дозволяє припустити, що істотну роль в розвитку патологічного процесу відіграють особливості дисбалансу локального імунітету пацієток. Саме тому, наступним завданням нашого проспективного дослідження став аналіз імунологічних показників в слизу цервікального каналу, які обумовлювали локальний імунітет, у пацієток із сальпінгофоритом.

Проведено імунологічне обстеження 62 жінок із сальпінгофоритом, тоді як 20 практично здорових жінок були сформувані у контрольну групу клінічного дослідження.

При аналізі імунологічних показників виявлено підвищені концентрації інтерферонів у всіх жінок із проблемною патологією порівнянні з групою контролю (табл. 4.7).

Таблиця 4.7-Аналіз показників локального імунітету у цервікальному слизу жінок із сальпінгофоритом, n=82

Показники, що аналізувалися	Контрольна група (n=20)	Пацієтки із сальпінгофоритом (n=62)
ІФН – $\alpha$ , пг/мл	750,35 $\pm$ 62,3	1101,2 $\pm$ 177,4
ІФН – $\gamma$ , пг/мл	451,8 $\pm$ 43,3	1332,7 $\pm$ 118,4*
ФНП – $\alpha$ , пг/мл	96,15 $\pm$ 12,0	202,4 $\pm$ 21,5*

Примітка.\* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ );

При порівнянні груп проспективного дослідження за експресією



інтерферонів нами було відзначено незначне підвищення ІФН- $\alpha$  у пацієток із сальпінгофоритом ( $1101,2 \pm 177,4$ ) пг/мл, проте вони не мали статистично-вірогідної відмінності ( $p > 0,05$ ), у порівнянні із показниками контрольної групи ( $750,35 \pm 62,3$ ) пг/мл.

При порівнянні показників ІФН –  $\gamma$  у цервікальному слизу пацієток із запальним ураженням додатків матки спостерігались результати, що свідчили про статистично достовірне підвищення ( $p < 0,05$ ) рівнів вказаного інтерферону ( $1332,7 \pm 118,4$ ) пг/мл порівняно від результатів контрольної групи ( $451,8 \pm 43,3$ ) пг/мл.

Експресія ФНП –  $\alpha$  у цервікальному слизу пацієток гінекологічного відділення з проспективної клінічної групи ( $202,4 \pm 21,5$ ) пг/мл також мала статистичну відмінність ( $p < 0,05$ ), порівняно із зразками які були відібрані нами у практично здорових жінок з контрольної групи ( $96,15 \pm 12,0$ ) пг/мл.

Вивчення функціональної активності нейтрофілів включало аналіз показників лізосомальної активності, активності та інтенсивності фагоцитозу, рівень кисневого метаболізму, функціональний резерв нейтрофілів. Проведений аналіз показників функціональної активності нейтрофілів цервікального слизу показав, що у хворих на сальпінгофорит активність лізосом була підвищена ( $p < 0,05$ ) по відношенню до аналогічних показників контрольної групи нами було встановлено статистично вірогідне підвищення активності лізосомальних ферментів ( $(146,5 \pm 21,6)$  у.о. проти  $(28,6 \pm 3,6)$  у.о.) (табл. 4.8).

Ефекторні функції нейтрофілів цервікального секрету ми оцінювали за їхньою здатністю поглинати мікросфери латексу. Нам вдалося встановити, що у пацієток із сальпінгофоритом активність ( $27,6 \pm 3,0$ ) % та інтенсивність ( $2,6 \pm 0,4$ ) % фагоцитозу були істотно нижче ( $p < 0,05$ ) показників здорових жінок ( $(48,7 \pm 3,4)$  % та  $(9,4 \pm 1,6)$  %, відповідно), при цьому була порушена поглинальна спроможність. Аналіз функціонування киснево-мікробіцидної системи нейтрофілів показав статистично-достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів ( $38,8 \pm 3,7$ ) %, у порівнянні зі здоровими

жінками з контрольної групи ( $24,6 \pm 2,2$ ) %. Аналіз показників індукованого НСТ-тесту допоміг з'ясувати, що вищевказаний показник також був достовірно-вищим у пацієток із сальпінгофоритом ( $62,6 \pm 5,2$ ) % , ніж у здорових жінок ( $47,8 \pm 4,9$ ) %.

Таблиця 4.8-Аналіз функціональної активності нейтрофілів у цервікальному слизу жінок із запальним захворюванням додатків матки, n=82

Показник, що аналізувався	Контрольна група (n=20)	Пацієнтки із сальпінгофоритом (n=62)
Кількість нейтрофілів, %	$26,4 \pm 3,4$	$62,2 \pm 8,4^*$
Лізосомальна активність нейтрофілів, у.о.	$28,6 \pm 3,6$	$146,5 \pm 21,6^*$
Функціональний резерв нейтрофілів, у.о.	$1,8 \pm 0,22$	$1,1 \pm 0,14^*$
Активність фагоцитозу нейтрофілів, %	$48,7 \pm 3,4$	$27,6 \pm 3,0^*$
Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів, у.о.	$9,4 \pm 1,6$	$2,6 \pm 0,4^*$
НСТ-тест спонтаний, %	$24,6 \pm 2,2$	$38,8 \pm 3,7^*$
НСТ-тест індукований, %	$47,8 \pm 4,9$	$62,6 \pm 5,2^*$

Примітка.\* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Функціональний резерв нейтрофілів цервікального секрету жінок із запальною патологією додатків матки був в 1,64 рази нижче ( $1,1 \pm 0,14$ ) у.о. у порівнянні зі респондентами з контрольної групи дослідження ( $1,8 \pm 0,22$ ) у.о.

Отримані дані з вивчення клітинної ланки імунітету повністю узгоджуються з результатами проведених раніше досліджень інших авторів та свідчать про дисфункціях клітинних факторів місцевого протипатогенного захисту при запаленні [102]. Певний внесок у формування протипатогенного

захисту в нормі та при запальних захворюваннях вносять гуморальні фактори.

Оцінка гуморальних факторів цервікального секрету проводилася з вивчення вмісту IgA та IgG. У нормі присутність імуноглобулінів пов'язано як з локальним синтезом, так й надходженням з крові [102, 175,193]. Аналіз отриманих нами результатів показав зниження у 3,4 рази концентрації IgA ( $0,38 \pm 0,06$ ) г/л в цервікальному секреті у пацієток із сальпінгофоритом (табл. 4.9).

Таблиця 4.8-Аналіз показників локального імунітету у цервікальному слизу жінок із сальпінгофоритом, n=82

Показники, що аналізувалися	Контрольна група (n=20)	Пацієтки із сальпінгофоритом (n=62)
Ig A, г/л	$1,24 \pm 0,2$	$0,38 \pm 0,06^*$
Ig G, г/л	$3,4 \pm 0,6$	$5,78 \pm 0,7^*$

Примітка.\* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

У здорових осіб на поверхні слизових оболонок відбувається постійна взаємодія антигенів та антитіл, IgA сприяє запобіганню розвитку запалення на поверхні слизових оболонок, в тому числі й уrogenітального тракту [102, 194, 233]. Зниження секреції IgA може бути пов'язано з декількома причинами. З одного боку умовно-патогенні мікроорганізми мають здатність руйнувати IgA, з іншого боку, тривале існування запального процесу на тлі імунологічних дисфункцій призводить до виснаження ресурсів макроорганізму та як наслідок до ослаблення антимікробної захисту слизової оболонки генітального тракту, що в свою чергу сприяє колонізації патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами піхви, цервікального каналу та додатків матки.

Дослідження рівня імуноглобуліну G в цервікальному секреті показало, що при запальному ураженні додатків матки, особливо при асоційованих з опортуністичними мікроорганізмами його концентрація в цервікальному секреті була підвищена в 1,7у клінічній групі дослідження, при тому, що.

достовірність відмінностей по відношенню до здорових жінок складала ( $p < 0,05$ ).

Можливою причиною дисбалансу імуноглобулінів цервікального секрету у пацієток із сальпінгофоритом ймовірно пов'язано із надмірним «функціонуванням» імунної системи, що також може бути опосередковано наявністю вогнища хронічного процесу. Постійне напружене функціонування протягом тривалого часу призводить до виснаження ресурсів та, у кінцевому рахунку, може призвести до морфологічних змін, що сприятиме формуванню хибного кола патологічного запального процесу у маткових трубах та яєчнику.

Таким чином, одним з ключових моментів, що визначають результат перебігу запального захворювання додатків матки, є дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету. Порушення продукції про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні, опосередковане компонентами збудників та прогресивним зростанням вогнища цитопатологічних змін, буде супроводжуватися неефективною активацією адаптивної імунної відповіді, що неминуче призведе до подальшого конверсії інфекції та розвитку піосальпінгсу та пельвіоперитоніту. Отримані результати відкривають перспективу розробки систем імунокорекції при терапії сальпінгофоритів, що дозволять значно покращити результати лікування та попередити рецидиви захворювання.

#### **4.4 Характеристика маркерів системного запалення у жінок із сальпінгофоритом**

Крім викиду прозапальних цитокінів та збільшення продукції протизапальних медіаторів до яких зараховують й протизапальні цитокіни надзвичайну цікавість викликає дослідження динаміки маркерів системного запалення та антимікробних пептидів.

Згідно із черговим завданням нашого дослідження був проведений ініціальний скринінг пацієток із сальпінгофоритом із вивченням

сироваткової концентрації дефензину, пресепсину, С-реактивного протеїну (СРП), неоптерину та елафіну.

При проведенні дисертаційної роботи, по-перше досліджувався рівень СРПта зазначалося зростання вказаного сигнального пептидумайже у 8разів ( $24,6 \pm 3,2$ ) мг/л у пацієток із запальним ураженням додатків матки (табл. 4.9). Показники СРПу жінок контрольної групи знаходилися у межах референтних значень та становили, у середньому, ( $3,8 \pm 0,5$ ) мг/л.

Таблиця 4.9–Показники сигнальних пептидів системного запалення у жінок із рецидивним сальпінгофоритом, n=202

Показники, що досліджувались	Основна група, n=152	Контрольна група, n=50
СРП, мг/л	$24,6 \pm 3,2^*$	$3,8 \pm 0,5$
Неоптерин, нмоль/л	$44,2 \pm 5,1^*$	$6,7 \pm 0,8$
$\alpha$ -дефензин, нг/мл	$518,3 \pm 70,2^*$	$74,6 \pm 8,4$
Елафін, нг/мл	$486,5 \pm 58,4^*$	$42,4 \pm 4,6$
Пресепсин, пг/мл	$184,7 \pm 21,5$	$116,6 \pm 17,2$

Примітка.\* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Неоптерин є інтегральним маркером активації клітинного імунітету, тому його значення особливо важливо при запальних та системних захворюваннях, що супроводжуються активацією клітинного імунітету. Під час проведення аналізу показників антимікробного протеїну (АМП) неоптерину, також впадало в очі достатнє статистично-вірогідне підвищення вказаної субстанції у сироватці крові жінок із сальпінгофоритом – ( $44,2 \pm 5,1$ ) нмоль/л.

Тоді, як у практично здорових жінок, вище приведений пептид був у межах ( $6,7 \pm 0,8$ ) нмоль/л. Згідно з літературними даними, концентрація неоптерина відображає спільну дію різних типів цитокінів на популяцію

моноцитів / макрофагів, стимульованих гама-інтерфероном .

Системна активація та де грануляція нейтрофіліву кровоносному руслі є найважливішим елементом реакцій системного запалення, різко погіршує перебіг та прогноз цих захворювань. Рівень  $\alpha$ -дефензину, особливо при запальних процесах, може бути надійним маркером активації нейтрофілів. У нашому проспективному дослідженні концентрація вказаного АМП у пацієток із сальпінгоофоритом була майже у 7 раз вище ( $518,3 \pm 70,2$ ) нг/мл аналогічного результату у контрольній групі ( $74,6 \pm 8,4$ ) нг/мл. Дефензини здатні швидко та ефективно знищувати клітини патогенних мікроорганізмів, мають широкий спектр дії, активні щодо штамів, резистентних до класичних антибіотиків, а також характеризуються повільним розвитком механізмів стійкості у мікроорганізмів. На додаток до мікробіцидної дії  $\alpha$ -дефензин проявляє також хемотаксичну, імуномодельюючу та цитотоксичну активність, робить внесоку загальний захист організму та розвиток процесів запалення.

Елафін відноситься до епітеліальних інгібіторів протеїназ. Він відіграє важливу роль в регуляції процесів запалення і в захисті від тканинних пошкоджень в багатошаровому епітелії. Елафін пригнічує лейкоцитарну еластазу та протеїназу-3 і на додаток до цього є субстратом для трансглутамінази. Показано, що елафін також має антимікробну активність проти широкого спектра бактерій. У пацієток із запальним ураженням додатків матки сироваткова концентрація елафіну становила ( $486,5 \pm 58,4$ ) нг/мл та була більш ніж у 10 разів вищою за показник що аналізувався у жінок з контрольної групи ( $42,4 \pm 4,6$ ) нг/мл.

Пресепсин - це гуморальний білок, що виділяється в циркуляцію фагоцитами при фагоцитозі. Він може служити новим високоспецифічним і високочутливим маркером запального процесу, оскільки раніше і швидше, ніж інші відомі маркери, відображає його динаміку. Визначення рівня пресепсину вельми ефективно для ранньої діагностики сепсису, його моніторингу та прогнозування несприятливих наслідків. Концентрація у сироватці крові пресепсину у хворих жінок із сальпінгоофоритом не була статистично-

вірогідно ( $p > 0,05$ ) вищою ( $184,7 \pm 21,5$ ) пг/мл ніж у контрольній групі практично здорових ( $116,6 \pm 17,2$ ) пг/мл. Численні дослідження показують, що пресепсин є специфічним маркером сепсису та швидко підвищується у відповідь на підвищення його тяжкості. При запальних процесах, не пов'язаних із фагоцитозом, пресепсин не підвищується. Оскільки пресепсин - це гуморальний фактор, що виділяється фагоцитами при фагоцитозі, його використання досить перспективно для подальших наукових досліджень, що включають виявлення чинників, що стимулюють або пригнічують фагоцитоз при різних патологіях, а також для пошуку препаратів, що впливають на фагоцитоз.

Таким чином, згідно результатів клінічного дослідження, у пацієток із сальпінгофоритом відзначалося достовірне зростання ( $p < 0,05$ ) показників сигнальних пептидів системного запалення – СРП,  $\alpha$ -дефензин, неоптерин та елафін, проте збільшення пресепсину не було статистично-вірогідним ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5 Оцінка функціонального стану печінки, показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у пацієток із сальпінгофоритом**

Для моніторингу функціонального стану печінки ми використовували показники активності трансаміназ – АсАТ та АлАТ, а також й холестазу - загальний білірубін. З'ясувалося, що до початку лікування рівні АсАТ, АлАТ та білірубину у всіх пацієток із сальпінгофоритом, які були задіяні у проспективному дослідженні, були підвищені (табл. 4.10).

Особливість метаболічного гомеостазу у пацієток з основної групи дослідження полягала в достовірному ( $p < 0,05$ ) підвищенні у них активності аланінамінотрансамінази (АлАТ) у 2,3 рази, досягаючи до  $42,4 \pm 6,2$  Од/л у середньому, тоді, як у жінок контрольної групи, показник АлАТ у сироватці крові сягав лише  $18,6 \pm 2,1$  Од/л.

Таблиця 4.10-Характеристика функціонального стану печінки у жінок з запальною патологією додатків матки, n=202

Показники, що досліджувались	Основна група, n=152	Контрольна група, n=50
АсАТ, Од/л	38,3± 4,4*	20,2 ± 3,2
АлАТ, Од/л	42,4± 6,2*	18,6 ± 2,1
Білірубін, мкмоль/л	22,4 ± 3,1*	9,6 ± 1,2

Примітка.\* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Аналогічна статистично достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) відзначалась у пацієток із запальним процесом додатків матки й відносно показників аспаратамінотрансамінази (АсАТ). У середньому, сироваткова концентрація АсАТ становила (38,3± 4,4) Од/л, у жінок із контрольної групи дослідження відповідний показник був у межах (20,2 ± 3,2) Од/л.

При аналізі маркеру холестазу, рівня загального білірубіну, нами було зазначено, що у пацієток із сальпінгофоритом, спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівні білірубіну, хоча й вказані показники не виходили за межі референтних. Показник білірубіну у основній клінічній групі дослідження становив (22,4 ± 3,1) мкмоль/л, у середньому. У жінок з контрольної групи сироватковий рівень білірубіну визначався як (9,6 ± 1,2) мкмоль/л.

Наступним етапом нашого проспективного дослідження стала оцінка ролі та системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОСЗ) у сироватці крові в генезі запальних уражень додатків матки. Систему ПОЛ оцінювали за сироватковими показниками малонового діальдегіду (МДА), діє нових кон'югат (ДК). Оцінка АОСЗ проводилася на основі аналізу активності антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази (СОД).

В ході проведених біохімічних досліджень у пацієток із



сальпінгофоритом ( $7,98 \pm 0,56$ ) мкмоль/мг було встановлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення рівня малонового діальдегіду (МДА) у порівнянні з таким ( $4,25 \pm 0,41$ ) мкмоль/мгу пацієток з контрольної групи нашого клінічного дослідження (табл. 4.11).

Таблиця 4.11-Сироваткова концентрація маркерів ПОЛ-АОСЗ у пацієток із сальпінгофоритом, n=202

Показники, що досліджувались	Основна група, n=152	Контрольна група, n=50
МДА, мкмоль/л	$7,98 \pm 0,56^*$	$4,25 \pm 0,41$
ДК, мкмоль/л	$23,2 \pm 3,1^*$	$9,14 \pm 0,88$
Каталаза, у.о./л	$0,13 \pm 0,02^*$	$0,23 \pm 0,03$
СОД у.о./л	$0,27 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,04$

Примітка: \* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ );

Тотожними виглядали й результати відносно показників ДК, проте сироваткова концентрація досліджуваного маркеру активації системи ПОЛ була, у середньому, більше ніж у 2,5 рази вище за аналогічний показник у контрольній групі дослідження ( $(23,2 \pm 3,1)$  мкмоль/л проти  $(9,14 \pm 0,88)$  мкмоль/л, відповідно).

Для розкриття механізмів нормалізації процесів ліпопероксидації є доцільним дослідження активності антиоксидантних ферментів, зокрема каталази тасупероксиддисмутази, оскільки вони є найважливішими компонентами АОСЗ, а також можуть лімітувати розгортання ПОЛ. Результати про активність каталази свідчили про достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення показників що були проаналізовані у пацієток із сальпінгофоритом до  $(0,13 \pm 0,02)$  у.о./л, відносно аналогічних показників, що були представлені у контрольній групі  $(0,23 \pm 0,03)$  у.о./л. Однак, показники активності СОД не мали достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ) у жінок із запальним ушкодженням

додатків, відносно результатів які були отримані у практично здорових жінок з контрольної групи ( $(0,27 \pm 0,04)$  у.о./л. проти  $(0,36 \pm 0,04)$  у.о./л., відповідно)

Таким чином, отриманий результат дозволяє припустити, що у генезі запальних захворювань додатків матки істотне значення мають розлади мембранних реакцій ПОЛ на тлі функціональної недостатності антиоксидантної системи. Згідно з отриманими нами даними, запальна трансформація супроводжується змінами внутрішньоклітинного метаболізму, у тому числі утворенням та утилізацією активних форм кисню.

#### **4.6 Результати гормонального дослідження пацієток із сальпінгофоритом**

Вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи проводилося на 2-3 добу менструального циклу. У процесі клінічного дослідження визначали концентрації фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину, естрадіолу та антимюлерова гормона (АМГ) та інгібіну В у сироватці крові (табл.4.12).

Згідно із результатами проспективного дослідження показники у сироватці крові лютеїнізуючого гормону ( $8,2 \pm 0,8$ ) МЕ/л, пролактину ( $226,4 \pm 24,6$ ) МЕ/л та естрадіолу ( $46,8 \pm 5,1$ ) пг/мл у жінок із сальпінгофоритом знаходилися у межах референтних значень та статистично значущі відмінності ( $p > 0,05$ ) за їх змістом між контрольною групою ( $(6,2 \pm 0,7)$  МЕ/л,  $(212,5 \pm 20,6)$  МЕ/л та  $(38,2 \pm 3,7)$  пг/мл, відповідно) не були виявлені нами.

При визначенні основних гормональних маркерів стану фолікулярного резервунами було встановлено, що сироватковий рівень ФСГ складав у середньому  $(12,4 \pm 1,7)$  МЕ/л у пацієток із запальним захворюванням додатків матки та статистично-достовірно ( $p < 0,05$ ) переважав аналогічний результат у практично здорових жінок  $-(7,6 \pm 0,9)$  МЕ/л. При дослідженні іншого маркеру фолікулярного резерву, а саме АМГ, був діагностований достовірно нижчий ( $p < 0,05$ ) показник АМГ  $(0,84 \pm 0,1)$  нг/мл у пацієток із сальпінгофоритом,

порівняно із сироватковою концентрацією у жінок з контрольної групи  $-(1,92 \pm 0,2)$  нг/мл. Достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) концентрації інгібіну В ( $36,2 \pm 0,2$ ) пг/мл, у сироватці крові, проти показників що були отримані нами у практично здорових жінок з контрольної групи ( $52,4 \pm 0,2$ ) пг/мл, поряд із попередніми результатами концентрацій АМГ і ФСГ та сонографічним результатом (наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст) можуть свідчити про низький фолікулярний резерв у дослідній клінічній групі та вимагали додаткової терапевтичної корекції.

Таблиця 4.12-Сироватковий гормональний профіль у жінок із запальним процесом додатків, n=202

Гормон	Основна клінічна група, (n=152)	Контрольна група, (n=50)
Фолікулостимулюючий гормон, МЕ/л	10,4±1,7*	5,0±0,9
Лютеїнізуючий гормон, МЕ/л	8,2±0,8	6,2±0,7
Пролактин, МЕ/л	226,4±24,6	212,5±20,6
Естрадіол, пг/мл	46,8± 5,1	38,2±3,7
Антимюлерів гормон нг/мл	0,84±0,1*	1,92±0,2
Інгібін В, пг/мл	36,2 ±0,2	52,4 ±0,2
Прогестерон, нмоль/л	11,2 ± 1,6*	28,5 ± 2,6

Примітка.\* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Визначення рівня прогестерону у другу фазу менструального циклу (22-24 день) вказувало на те, що показники прогестерону, у сироватці крові, у цілому, мали статистичну відмінність ( $p < 0,05$ ), склавши в середньому ( $9,7 \pm 1,2$ ) нмоль/л у жінок із запальним ураженням додатків матки тоді як у респонденток з контрольної групи сироватковий прогестерон знаходився у межах ( $24,2 \pm 2,6$ ) нмоль/л.

Таким чином, проведене лабораторне дослідження гормонального

профілю оваріо-менструального циклу у пацієток із сальпінгофоритом показало, що переважна більшість жінок із запальною патологією додатків матки мала обмежений фолікулярний резерв, низький рівень сироваткового прогестерону. Приведені результати можуть свідчити про певні порушення гормонального фону, що можуть бути безпосереднім наслідком наявного сальпінгофориту та потребують додаткової терапії для покращення перспективних репродуктивних результатів.

#### **4.7 Характеристика ультразвукових маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієток із рецидивним сальпінгофоритом**

Відповідно до сучасних уявлень, одним з основних патогенетичних механізмів розвитку запального ушкодження додатків матки, служить персистуюче системне запалення, що веде до формування ендотеліальної дисфункції, яка є незалежним предиктором несприятливого прогнозу більшості запальних захворювань. Останні дослідження [1, 2, 5] висувають на порядок денний концепцію коморбідності, яка передбачає формування взаємозв'язків та взаємовпливу між існуючими захворюваннями, а також наявність загальних патогенетичних механізмів, таких як хронічне запалення низької градації, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція. До теперішнього часу накопичується все більше даних про те, що не тільки локальне запалення, але й персистуюче системне запалення вносить істотний внесок в патогенез сальпінгофориту, сприяючи розвитку та прогресуванню дисфункції ендотелію, що й визначає інтерес до даної проблеми та змушує продовжувати її вивчення.

Метою наступного етапу нашого проспективного дослідження стала познозалежна («лежачи-стоячи») оцінка вазо тонічної функції ендотелію. Дослідження тонус-регулюючої функції ендотелію, як основного маркеру ендотеліальної дисфункції, ми здійснювали шляхом аналізу ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі із реактивною гіперемією плечової

(ПА)та задньої великогомілкової(ЗВГА) артерій у всіх жінок які були задіяні у нашому проспективному клінічному дослідженні (табл. 4.13).

Таблиця 4.13-Показники ендотелій-залежної вазодилатації у пацієток із сальпінгофоритом, n= 202

Умови дослідження	Основна клінічна група, (n=152)	Контрольна група, (n=50)
ЗВГА-лежачи, %	8,8± 1,8	8,4 ± 2,2
ЗВГА-стоячи, %	7,2 ± 1,2	6,6± 1,2
ПА-лежачи	11,5± 1,6	10,6± 2,4
ПА-стоячи	7,8 ± 1,2	8,9± 2,1

Примітка: \* статистична достовірність відмінностей показників хворих від групи контролю ( $p < 0,05$ );

При аналізі отриманих результатів, нами зазначалось, що з урахуванням позо-залежної орієнтації умов дослідження, дані ЕЗВД при запальному ураженні додатків матки становили, в положенні «лежачи», по ЗВГА (8,8 ± 1,8) % та по ПА (11,5 ± 1,6) %, у вертикальному положенні показники по вищенаведеній локалізації, у середньому, були (7,2 ± 1,2) % та (7,8 ± 1,2) % відповідно. Нами не було виявлено будь якої статистично-вірогідної відмінності ( $p > 0,05$ )між результатами у пацієток із сальпінгофоритом та практично-здоровими жінками з контрольної групи, по аналогічним регіонам та позним умовам –(8,4 ± 2,2) % та (10,6 ± 2,4) % й по (6,6 ± 1,2) % та (8,9 ± 2,1) %, відповідно.

Тобто, у жінок із запальною патологією додатків матки, які були задіяні у нашому клінічному дослідженні не були виявлені ознаки генералізованої ендотеліальної дисфункції.

Таким чином, при проведенні лабораторних та інструментальних методів дослідження у пацієток із сальпінгофоритом нами було виявлено, що для вказаної категорії жінок були характерні наступні сонографічні зміни: наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст,

зниження ехогеності строми яєчників, витягнуті та розширені маткові труби, наявність рідини у прозорі маткової труби та у Дугласовому просторі, наявність інтра- та перитубарного злукового процесу. При доплерометричному дослідженні у жінок із сальпінгоофоритом були виявлене достовірне пришвидшення кровоплину у симетричних маткових та тубарних артеріях.

За результатами бактеріологічного дослідження було встановлено, що у пацієнок із запальним ураженням додатків матки достовірно ( $p < 0,05$ ) переважала кількість випадків вагінального дисбіозу, зменшення кількості лактобактерій. У структурі дисбіозів у жінок клінічної групи дослідження значно переважали змішаний та анаеробний форми, найбільш частішими у складі аеробно-анаеробних асоціацій зустрічалися *Gardnerella vaginalis* та *E.coli*. Ізольовано, у пацієнок із сальпінгоофоритом, частіше виявляли *Gardnerella vaginalis* та *Candida albicans*.

При аналізі показників локального імунітету у пацієнок із запальним ураженням додатків матки було доведено, що при запальних захворюваннях додатків матки достовірно переважає ( $p < 0,05$ ) дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету, збільшена лізосомальна активність нейтрофілів, зменшені активність та інтенсивність фагоцитозу, підвищено функціонування киснево-мікробоцидної системи нейтрофілів, зменшені показники гуморальної ланки імунітету.

При оцінці маркерів системного запалення у жінок із сальпінгоофоритом було діагностовано статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ), які проявлялися у вигляді підвищення показників сироваткової концентрації антимікробних протеїнів (дефензину, неоптерину та елафіну), а також зростання сигнального пептиду – СРП.

Аналіз функціонального стану печінки, показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у пацієнок із сальпінгоофоритом дозволив виявити розлади мембранних реакцій ПОЛ на тлі функціональної недостатності антиоксидантної системи.

Дослідження гормонального профілю пацієток із сальпінгофоритом показало, що у більшості жінок із запальною патологією додатків матки був діагностований обмежений фолікулярний резерв та базисна низька сироваткова концентрація прогестерону. Також було виявлено, що для жінок із сальпінгофоритом не була характерна генералізована форма ендотеліальної дисфункції.

**Основні наукові результати розділу опубліковані у працях:**

1. Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Роль ангиоспазма в розвитку дисфункції ендометрія у жінок з недостатністю лютеїнової фази. *Репродуктивна ендокринологія*. 2011. №2. С. 54-57.
2. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Особливості локального імунітету у жінок з запальними захворюваннями придатків матки. *Вісник морфології*. 2017. №2, Т.23. С.292-295.
3. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Features of the functional state of the liver, lipid peroxidation and antioxidant system in women with recurrent salpingoophorities. *Spirittime*. 2018. №6. С.13-18
4. Булавенко О.В., Гончаренко О.М., Фурман О.В. Особливості мікробного пейзажу піхви у жінок з запальними захворюваннями придатків матки. *EastEuropeanScienceJournal*. 2018. №6 (34) С.16-20.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САЛЬПІНГООФОРИТ

Попередньо проведені діагностичні заходи дозволили нам диференційовано підійти до вибору методу лікування в залежності від тривалості захворювання, характеру та виду супутньої соматичної патології. Оцінка ефективності проведеної комбінованої терапії пацієнток із запальним процесом додатків матки на підставі комплексних методів обстеження (клінічного, бактеріологічного, ультразвукового, імунологічного, гормонального, біохімічного).

У відповідності до поставлених задач нашого дослідження, пацієнтки які були задіяні у нашому проспективному дослідженні, розподілені на клінічні групи, в залежності від вибору фармакологічних препаратів та додаткового комплексу терапевтичних заходів. Перша група – хворі жінки із сальпінгофоритом, які отримували терапію сальпінгофориту згідно діючого наказу МОЗ (n= 48). У другу клінічну групу були зараховані 54 пацієнтки із сальпінгофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ та реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, комплексну протиспайкову терапію (фізіотерапевтичні методи та лідазу в/м). 50 хворих на сальпінгіт, які на доданок до лікування основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ отримували власно-розроблену реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, протиспайкова терапія (Дістрептаза), біологічний препарат Інфламафертин, прогестаген (Лютеїна) складала третю клінічну групу.

Групи були порівнянні за основними ознаками: віком, сімейним станом, соціальним статусом, соматичною та репродуктивною патологією, тривалістю основного захворювання та результатам ультразвукових, бактеріологічних, біохімічних й імунологічних досліджень. До контрольної групи були



зараховані 50 здорових жінок, які звернулись для профілактичного огляду та підбору засобів контрацепції, яким були виконані необхідні, наведені вище, дослідження.

З метою оцінки ефективності пропонованої тактики комплексної терапії запальних уражень додатків матки нами було проведено порівняльне дослідження одержаних результатів із аналогічними результатами контрольної групи. Оцінку ефективності лікування проводили на 3, 7, 14-у добу від початку лікувальних заходів. Основними критеріями оцінки ефективності терапії вважали: ліквідіція клінічних симптомів захворювання (больовий синдром, лихоманка, виділення); відсутність етіологічного збудника; відсутність рецидивів захворювання при динамічному спостереженні; нормалізація бактеріологічних та біохімічних показників).

При аналізі результатів дослідження враховували позитивний клінічний ефект; позитивний мікробіологічний ефект; позитивний імунологічний ефект; позитивний ефект на гормональний профіль; позитивний ефект що був пов'язаний із репродуктивними планами пацієнтки.

### **5.1 Клінічна оцінка ефективності терапії пацієток із сальпінгоофоритом**

Оцінка результату комплексного лікування були простежені у всіх пацієток основної групи та пацієток групи контролю. З урахуванням попередньо-отриманих результатів динаміку скарг пацієток із сальпінгоофоритом було оцінено у 140 жінок. Так, аналіз скарг пацієток після проведеного комплексного лікування вказував на значне зниження частоти скарг у всіх пацієток досліджуваних груп нашого клінічного дослідження (табл. 5.1).

Для встановлення нормотермії в III клінічній групі хворих із запальним ураженням додатків матки знадобилося ( $3,8 \pm 0,2$ ) добу лікування, що менше, ніж у I та II групах, відповідно, ( $4,2 \pm 0,2$ ) та ( $4,6 \pm 0,4$ ) добу.

Таблиця 5.1-Динаміка клінічної ефективності лікування сальпінгоофориту у пацієток основної групи дослідження, n=152

Симптоми	I клінічна група, n= 48	II клінічна група, n= 54	III клінічна група, n=50
<b><u>Терміни зникнення симптомів, доба</u></b>			
біль внизу живота	5,8±0,6*	4,6±0,5*	2,8±0,3
наявність симптомів подразнення очеревини	3,1±0,3*	2,8±0,3	2,1±0,3
патологічні виділення	8,3±0,7**	5,2±0,6*	3,4±0,3
гіпертермічна реакція	4,6±0,4	4,2±0,2	3,8±0,2
<b><u>Бімануальне дослідження</u></b>			
болючість при зміщенні уділянцідодатків	12,4±1,6**	7,4±0,8	7,2±0,7
болючість при тракціях за шийку матки	8,4±0,9*	6,3±0,7	5,4±0,6

Примітка 1. \* - відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

Примітка 2. \*\* - відмінності статистично значущі порівняно із II групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

Хоча, отримані нами результати, відносно динаміки температурної реакції, не мали статистично-вірогідної відмінності ( $p > 0,05$ ).

У II групі, у пацієток, які отримували тільки базисну терапію та реабілітаційну терапію по відновленню біоценозу піхви, скарги на патологічні виділення, свербіж геніталій, зникли, у середньому, на (5,2±0,6) добу, що було статистично значущим ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими жінками, які отримували лише базисну терапію (8,3±0,7) доба. У групі №3 у пацієток, які отримували комплексну власно-розроблену реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, протиспайкова терапія (Дістрептаза), біологічний препарат Інфламафертин, прогестаген (Лютеїна)), відзначено мінімальна кількість скарг на патологічні виділення з статевих шляхів, у порівнянні з іншими досліджуваними групами, терміни зникнення яких відбувся вже на (3,4±0,3) добу лікування. Хотілося б відзначити статистичну

відмінність по результату, що аналізувався не лише порівняно із I клінічною групою, але й із II групою також ( $p < 0,05$ ).

Зникнення симптомів подразнення очеревини у першій групі відзначалося на  $(3,1 \pm 0,3)$  добу лікування, у другій клінічній групі спостерігалися динамічні зміни стосовно зменшення виявлення симптомів подразнення очеревини до  $(2,8 \pm 0,3)$  діб, хоча й вказані зміни на були статистично значущими ( $p > 0,05$ ). Тоді, як у пацієток із сальпінгофоритом, які отримували комплексну власно-розроблену терапію (III група) терміни зникнення симптомів подразнення очеревини, у середньому, сягали  $(2,1 \pm 0,3)$  доби та мали статистичну відмінність порівняно із I групою проспективного дослідження ( $p < 0,05$ ).

При розгляді динаміки больового синдрому з'ясувалося, що припинення болю у III групі хворих відбулося на  $(2,8 \pm 0,3)$  добу лікування, що було статистично ( $p < 0,05$ ) раніше, ніж у I та II клінічних групах, відповідно,  $(5,8 \pm 0,6)$  та  $(4,6 \pm 0,5)$  добу.

При вагінальному дослідженні у пацієток I клінічної групи болючість при зміщенні у ділянці додатків повністю зникало на  $(12,4 \pm 1,6)$  добу, тоді як аналогічні показники у II та III вирізнялися достовірним зменшенням ( $p < 0,05$ ) терміну зникнення больового синдрому, відповідно до  $(7,4 \pm 0,8)$  діб та  $(7,2 \pm 0,7)$  діб. Подібна до вищевказаного динаміка стосувалася й до позитивного симптому Промтова, проте статистично достовірною відмінністю ( $p < 0,05$ ) була зафіксована нами лише для жінок III клінічної групи. Так, болючість при тракціях за шийку матки у пацієток, які з метою лікування отримували комплексну власно-розроблену терапію зникала, у середньому на  $(5,4 \pm 0,6)$  добу, тоді, як у хворих жінок із сальпінгофоритом больовий синдром при бімануальному дослідженні зникав на  $(8,4 \pm 0,9)$  добу (I група) та на  $(6,3 \pm 0,7)$  добу (II група).

Ми вирішили більш детально проаналізувати динаміку та характеристику больового синдрому внаслідок різних схем проведеного нами лікування. При проведенні оцінки болю недостатньо обмежитися визначенням

непрямих ознак інтенсивності болю з боку фізіологічних показників або поведінкових реакцій хворої на сальпінгофорит пацієнтки (табл. 5.2). Необхідно мати інформацію про якісні характеристики болю. Застосування спеціальних опитувальників оцінки болю дозволяє досить швидко отримати комплексну інформацію про больових відчуттях хворого, а також забезпечує цілеспрямований і структурований діалог між пацієнтом і лікарем. У нашому дослідженні ми використовували вербальну описову шкалу (VerbalDescriptorScale).

Таблиця 5.2-Динаміка інтенсивності больового синдрому у пацієнток при лікуванні сальпінгофориту, n=140

Симптоми	I клінічна група, n= 45				II клінічна група, n= 47				III клінічна група, n= 48			
	д/л	3 д	7 д	14 д	д/л	3 д	7 д	14 д	д/л	3 д	7 д	14 д
Біль внизу живота, бали	8,4± 0,7	5,6± 0,5*	2,1± 0,2	-	8,5 ± 0,7	4,2± 0,3	0,4	-	8,2± 0,7	3,4± 0,4	-	-
Біль при бімануальному дослідженні, бали	8,1± 0,5	7,3± 0,6	6,1± 0,7*	1,4	8,0± 0,5	7,1± 0,7	4,9± 0,5	-	8,0± 0,6	6,6± 0,6	3,8± 0,7	-

Примітка. \* відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження (p < 0,05).

Згідно отриманих результатів, до початку лікування інтенсивність больового синдрому була тотожна у пацієнток всіх клінічних груп дослідження, й становила у середньому 8,3 балів (абдомінальний біль) та 8,05 балів (вагінальний біль). Відповідно до різних схем лікування змінювалась інтенсивність больового синдрому при бімануальному дослідженні, проте на третю добу лікування нами не були відзначені статично вірогідні зміни (p

$>0,05$ ), що могли б бути свідченням підтвердження клінічної ефективності певної терапевтичної стратегії. Відносно абдомінальної локалізації болі, то у пацієнок які отримували комплексну власно-розроблену терапію (III група) відзначалося достовірне зменшення ( $p < 0,05$ ) інтенсивності абдомінального болю ( $3,4 \pm 0,4$ ) б., порівняно із пацієнтками I групи, які отримували лише отримували терапію основного захворювання згідно Наказу МОЗ № 582 від 15.12.2003 ( $5,6 \pm 0,5$ ) б.

На сьому добу лікування у пацієнок III клінічної групи жодна з жінок не скаржились на абдомінальний біль, також спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення інтенсивності вагінального болю ( $3,8 \pm 0,7$ ) б., порівняно із хворими, які в якості лікування запального процесу додатків матки отримували тільки базисну терапію ( $6,1 \pm 0,7$ ) б. Пацієнтки II групи, у вказаний термін спостереження мали статично вірогідне зменшення інтенсивності абдомінального болю (0,4 балів), порівняно із представницями I клінічної групи ( $2,1 \pm 0,2$ ) б. На 14 добу спостереження жодна з пацієнок II та III клінічних груп не мали скарг на больовий синдром. У жінок першої клінічної групи скарги на абдомінальний біль також були відсутні, проте на виникнення незначного больового синдрому при виконанні бімануального дослідження вказували 12 пацієнок (26,7%).

## **5.2 Динаміка показників маркерів системного запалення при терапії пацієнок із сальпінгофоритом**

На тлі проведеної комплексної протизапальної терапії динаміка досліджуваних показників сигнальних пептидів системного запалення в I, II і III групах виявилася схожою (табл. 5.3). Так, зокрема, достовірно знизився рівень С-реактивного протеїну на 7-му добу лікування в I, II та III групах, відносно початкового, відповідно, на 41,5% до ( $14,4 \pm 1,8$ ) мг/л, на 56,9 % до ( $10,6 \pm 1,4$ ) мг/л та на 66,3% до ( $8,2 \pm 1,2$ ) мг/л ( $p < 0,05$  в усіх випадках).

Таблиця 5.3-Динаміка маркерів системного запалення на фоні лікування у жінок із сальпінгофоритом, n=202

Маркери системного запалення	I клінічна група, n= 48		II клінічна група, n= 54		III клінічна група, n= 50		Контрольна група, n=50
	7 д	14 д	7 д	14 д	7 д	14 д	
СРП, мг/л	14,4± 1,8*	6,7± 0,7*	10,6± 1,4	5,6± 0,8	8,2± 1,2	4,4± 0,6**	3,8 ± 0,5
Неоптерин, нмоль/л	31,5± 3,2*	21,3± 1,7*	27,8 ± 2,6*	18,5± 1,7*	12,5± 1,8	7,2± 0,8**	6,7 ± 0,8
α-дефензин, нг/мл	214,1± 26,4*	98,3± 10,2**	178,6± 20,4*	84,2± 9,6**	110,7± 14,5	76,2± 8,2**	74,6 ± 8,4
Елафін, нг/мл	186,6 ± 20,3*	92,4 ± 10,2*	162,4 ± 18,4*	78,5 ± 10,1*	84,2± 10,6	46,4± 5,4**	42,4 ± 4,6
Пресепсин, пг/мл	152,2 ± 14,2**	124,6 ± 12,4**	144,6 ± 14,2**	126,2 ± 13,2**	124,2 ± 12,6**	108,8 ± 8,4**	116,6 ± 17,2

Примітка 1. \*-відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження (p < 0,05).

Примітка 2. \*\* - відмінності статистично не значущі порівняно із контрольною групою дослідження (p > 0,05).

Крім того, в III групі рівень С-реактивного протеїну на сьому добу від початку терапії мав достовірні відмінності по відношенню до показника I групи (p < 0,05). На 14 добу лікування сироватковий рівень СРП у пацієток, які отримували лише базисну терапію (I клінічна група) знизився до (6,7± 0,7)мг/л, хоча й зберіг статистично вірогідну відмінність (p < 0,05) по відношенню до аналогічного показника у жінок які отримували комплексну терапію яка була запропонована нами (III група) –(4,4± 0,6)мг/л.

Аналогічної виявилася динаміка вмісту неоптерину у сироватці крові. У пацієток із сальпінгофоритом I групи рівень неоптерину знизився через тиждень лікування до (31,8 ± 3,2) нмоль/л, тобто на 28,0%, у хворих із другої клінічної групи вищевказаний інтегральний маркер активації клітинного

імунітету зменшився до  $(27,8 \pm 2,6)$  нмоль/л, тобто на 37,1%, у жінок із III групи - до  $(12,5 \pm 1,8)$  нмоль/л, тобто на 71,7%. Також, не буде зайвим відзначити, що після 7 днів терапії у хворих із запальним ураженням додатків у I та II групах діагностувалося достовірно вищий показник вказаного сигнального пептиду системного запалення ( $p < 0,05$ ). Потрібно підкреслити, що зазначена вірогідна відмінність ( $p < 0,05$ ) у пацієток першої та другої клінічних груп відносно хворих на сальпінгіт жінок із III групи, зберігалася й на 14 добу від початку лікування,  $(21,3 \pm 1,7)$  нмоль/л та  $(18,5 \pm 1,7)$  нмоль/л проти  $(7,2 \pm 0,8)$  нмоль/л, відповідно. Також, на вказаний час дослідження загальне зниження неоптерину у сироватці крові не мало ніякої відмінності ( $p > 0,05$ ) поряд із показниками жінок із контрольної групи дослідження.

При аналізі динамічних змін сироваткових показників  $\alpha$ -дефензину у пацієток із запальним процесом у додатках матки, було діагностоване достовірно зменшення вказаних показників на сьому добу від початку лікування ( $p < 0,05$ ). У хворих які отримували терапію лише згідно Наказу МОЗ № 582 від 15.12.2003, рівень вказаного маркера активації нейтрофілів знизився на 58,7% до  $(214,1 \pm 26,4)$  нг/мл, у пацієток які отримували на доданок до базисної терапії реабілітаційну терапію по відновленню біоценозу піхви - на 65,5% до  $(178,6 \pm 20,4)$  нг/мл та у жінок із сальпінгоофоритом які отримували власно-розроблену комплексну терапію – 78,6% до  $(110,7 \pm 14,5)$  нг/мл, відповідно. Як й при аналізі рівня неоптерину, нами були відзначені тотожні зміни у сироватковій концентрації  $\alpha$ -дефензину, що стосувалися статистично значущим відмінностям ( $p < 0,05$ ) між результатом представниць III клінічної групи по відношенні до пацієток I та II груп дослідження. На 14 добу лікування нами не спостерігалися не тільки достовірні відмінності між групами нашого клінічного дослідження ( $p > 0,05$ ), а й порівняно із аналогічними показниками у жінок з контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Сироватковий рівень елафіну, на сьому добу лікування, у пацієток I клінічної групи був зниженим на 61,6% до  $(186,6 \pm 20,3)$  нг/мл, порівняно із

початковими показниками (до лікування). Вказаний маркер регуляції процесів запалення у хворих жінок із II клінічної групи на 7-ому добу від початку лікування зменшився на 66,6% до  $(162,4 \pm 18,4)$ нг/мл, відповідно. Тоді як у пацієток із сальпінгофоритом, які отримували розроблену нами комплексну терапію рівень елафіну у сироватці крові був зменшеним на 82,7 % до  $(84,2 \pm 10,6)$ нг/мл та мав статистично нижчий показник вищенаведеного маркеру системного запалення ( $p < 0,05$ ) ніж у хворих із I та II клінічних груп, тощо. Подібна до вказаної динаміка, зменшення сироваткових показників елафіну внаслідок проведеної терапії відзначалась нами на чотирнадцяту добу лікування. Статистична відмінність ( $p < 0,05$ ) була встановлена між концентрацією елафіну у пацієток з III групи  $(46,4 \pm 5,4)$ нг/мл та хворими жінками з I  $(92,4 \pm 10,2)$ нг/мл та II груп  $(78,5 \pm 10,1)$ нг/мл нашого проспективного клінічного дослідження, за умовою того що різниця із рівнем маркеру регуляції процесів запалення на мала статистичної відмінності ( $p > 0,05$ ) у обстежених жінок третьої групи порівняно із аналогічними показниками у контрольній групі.

Стосовно гуморального фактору, що виділяється фагоцитами при фагоцитозі – пресепсину, хотілося б зазначити на той факт, що вже на 7-му добу лікування не було встановлено відмінності, ні між пацієтками клінічних груп дослідження, ні між жінками контрольної групи та представницями клінічних груп ( $p > 0,05$ ). Проте, зменшення сироваткової концентрації пресепсину у пацієток I клінічної групи, від початкового, було на 17,6% до  $(152,2 \pm 14,2)$  пг/мл, у хворих II клінічної групи які отримували стаціонарне лікування з приводу запального ураження додатків матки – на 21,7% до  $(144,6 \pm 14,2)$  пг/мл та у пацієток із сальпінгофоритом III групи – на 32,8% до  $(124,2 \pm 12,6)$  пг/мл. На 14-у добу лікування сироватковий показник пресепсину ще більш наблизився до референсних значень у першій групі до  $(124,6 \pm 12,4)$  пг/мл, у другій до  $(126,2 \pm 13,2)$  пг/мл та у хворих жінок на сальпінгофорит до  $(108,8 \pm 8,4)$  пг/мл.



### 5.3 Аналіз стану вагінальної мікробіоти у жінок після терапії запальних уражень додатків матки

Бактеріологічне дослідження, проведене через 14 діб, виявило, що у більшості обстежених жінок другої та третьою клінічних груп нашого проспективного дослідження, якість вагінального вмісту значно покращилася та відповідала показникам нормоценозу (табл. 5.4).

Таблиця 5.4-Стан біоценозу у жінок із сальпінгофоритом у залежності від виду терапії через 14 діб після початку терапії, n=152

Стан біоценозу	I клінічна група, n= 48		II клінічна група, n= 54		III клінічна група, n= 50	
	14 д	30 д	14 д	30 д	14 д	30 д
Нормоценоз, n/%	16/33,3*	26/54,2*	28/51,8*	39/72,2*	38/76,0	47/94,0
Дисбіоз, n/%	32/66,7*	22/45,8*	26/48,2*	15/17,7*	12/14,0	3/6,0

Примітка. \* -відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

У пацієток із III клінічної групи тільки у 12 пацієток відзначалися порушення стану вагінального біоценозу (14,0%), при цьому подібний результат у I групі був діагностований у 32 (66,7%) пацієнтів, ВР 2,78, 95% ДІ [1,63 – 4,73],  $p = 0,0002$ . Тоді, як хворих жінок на сальпінгофорит II клінічної групи вагінальний дисбіоз, на 14 добу лікування, був діагностований у 26 випадках (48,2%), ВР 2,01, 95% ДІ [1,14 – 3,53],  $p = 0,02$ . Достовірної статистичної відмінності, за випадками діагностики вагінального дисбіозу, між пацієтками I та II клінічних груп, на 14 добі лікування нами не визначалося, ВР 1,39, 95% ДІ [0,98 – 1,95],  $p = 0,06$ .

У хворих жінок на запальні ураження додатків матки, на 30 добу після

початку комплексної терапії (III група), кількість випадків діагностики дисбіотичних порушень у піхви становила – 3 (6,0%), тоді як кількість вагінальних дисбіозів була виявлена у 22 (45,8%) пацієток із сальпінгофоритом, які отримували лише базисну терапії (I клінічна група), ВР 7,64, 95% ДІ [2,44 – 23,87],  $p = 0,0005$ . У 15 хворих на запальні процеси у додатках матки жінок з II групи дослідження, у вказаний вище термін дослідження також були виявлені вагінальні дисбіотичні порушення, ВР 4,63, 95% ДІ [1,43 – 15,04],  $p = 0,01$ . До того ж, вірогідної відмінності між аналогічними показниками, у зазначений вище термін дослідження, між представницями I та II клінічних груп виявлено не було, ВР 1,65, 95% ДІ [0,97 – 2,80],  $p = 0,06$ .

Наступний аналіз вагінальної нормомікробіоти груп клінічного дослідження допоміг діагностувати зміни лактобаціл через 14 діб після початку лікування з приводу запального ураження додатків матки (табл.5.5).

Таблиця 5.5-Вагінальна мікробіота у жінок із сальпінгофоритом у залежності від схеми лікування,  $n=152$

Підгрупи	I клінічна група, n= 48		II клінічна група, n= 54		III клінічна група, n= 50	
	14 д	30 д	14 д	30 д	14 д	30 д
Лактобактерії, абс/%						
$10^6-10^8$	15/31,2*	27/56,2*	26/48,1*	37/68,5*	37/74,0	47/94,0
$10^5-10^6$	14/29,2*	18/37,5*	20/37,1*	15/27,9*	11/12,0	3/6,0
$<10^5$	19/39,6**	3/6,3	8/14,8	3/5,6	2/4,0	-

Примітка 1. \* -відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

Примітка 2. \*\* - відмінності статистично значущі порівняно із II групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

37 пацієток (74,6%) третьої клінічної групи після проведення комплексної терапії сальпінгофориту мали достовірно більшу кількість лактобаціл у вагінальному секреті порівняно із 15 представниками (31,2%) I

групи, ВР 2,64, 95% ДІ [1,60 – 4,38],  $p = 0,0002$ . При порівнянні впливу лікування на кількість лактобактерій між хворим III та II груп дослідження, було виявлено, що у II клінічній групі 26 жінок (48,1%) мали лактобактерії у кількості  $10^6$ - $10^8$ , ВР 1,99, 95% ДІ [1,17 – 3,40],  $p = 0,011$ . Подібна тенденція, проте без ознак статистичної достовірності нами відзначалася й стосовно хворих із II та I групи нашого проспективного дослідження ВР 1,33, 95% ДІ [0,96 – 1,83],  $p = 0,08$ .

Кількість пацієнток з нормативною вагінальною лактофлорою (47 (94,0%)) після комплексної терапії (III група) на 30-ту добу після початку лікування була достовірно більшою порівняно із 27 хворими на сальпінгоофорит (56,2%) із I групи, ВР 7,29, 95% ДІ [2,33 – 22,87],  $p = 0,0007$ . У II групі нормативні показники лактофлори були діагностовані у 37 хворих (68,5%) на запальні ураження додатків матки, ВР 5,45, 95% ДІ [1,71 – 17,41],  $p = 0,004$ , у порівнянні із пацієнтками III клінічної групи. При порівнянні показників нормобіоти між хворими жінками з II та I груп дослідження, виявлено, що статистично значущі відмінності не були встановлено, ВР 1,34, 95% ДІ [0,81 – 2,20],  $p = 0,25$ .

При дослідженні мікробіоценозу піхви ми також звертали увагу на кількісний склад умовно-патогенних мікроорганізмів у цервікальному слизу (табл. 5.6.), нами діагностовано, що внаслідок комплексного лікування відбулося достовірне зменшення показників умовно-патогенної флори у порівнянні з такими до початку терапії. По перше значно знизилася кількість зустрічаємості форм *Gardnerella vaginalis* у хворих жінок із III групи, порівняно із пацієнтками I клінічної групи, ВР 4,17, 95% ДІ [0,93 – 18,64],  $p = 0,06$ , та жінок з II групи, ВР 2,32, 95% ДІ [0,47 – 11,40],  $p = 0,3$ , хоча й отримані результати не мали статистично значущих відмінностей.

Кількість випадків діагностики *Candida albicans*, також була нижчою після комплексного лікування у хворих жінок із III групи нашого проспективного дослідження у порівнянні із пацієнтками, які отримували лікування з приводу запальних уражень додатків матки з I та II клінічних груп

дослідження, ВР 6,25, 95% ДІ [0,78 – 50,01],  $p = 0,08$  та ВР 2,78, 95% ДІ [0,30 – 25,84],  $p = 0,4$ , відповідно.

Таблиця 5.6-Склад умовно-патогенної флори у пацієток із запальним ураженням додатків матки через 30 діб після початку терапії,  $n=152$

Підгрупа дослідження Показник, що аналізувався	I клінічна група, $n= 48$		II клінічна група, $n= 54$		III клінічна група, $n= 50$	
	абс	%	абс	%	абс	%
Gard.vag.	8	16,7	5	9,2	2	4,0
Eubacterium spp	2	4,2	-	-	-	
Sneathiaspp/ Lepto.spp/ Fusobac.spp	4	8,3	2	3,7	-	
Actynomices	3	6,2	1	1,85	1	2,0
Lachnobac.spp/ Clostr.spp	2	4,2	2	3,7	3	6,0
Mobiluncus/ Corynebacc.spp	4	8,3	3	5,5	1	2,0
Bacteroides fragilis	6	12,5	2	3,7	1	2,0
Candida albicans	6	12,5	3	5,5	1	2,0
Staphilococcus epidermidis	-	-	1	1,85	-	-
E.coli	2	4,2	2	3,7	2	4,0
Str. Faecalis/ Str. Faecium/ Str. Viridans	1	2,1	-	-	-	-

Також хотілося б зазначити, після 30 діб від початку терапії, зменшення випадків діагностики *Staphilococcus epidermidis* та *E.coli* у пацієток із клінічних груп нашого дослідження, що входило до розряду діагностичних знахідок, що також не мали діагностичної статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

При аналізі структури збудників урогенитальної інфекції у хворих жінок із запальною патологією додатків матки звернула увагу майже повна відсутність наявності патогенів у цервікальному слизу. Лише у 3 пацієток із сальпінгофоритом з I клінічної групи дослідження був виділений

Cytomegalovirus та у 2 хворі жінки з II групи у котрих був виявлений Herpes simplex virus II типу.

#### **5.4 Динаміка стану показників локального імунітету у пацієнток із сальпінгофоритом внаслідок лікування**

При запальних захворюваннях додатків матки має місце дестабілізація імунного гомеостазу, яка одночасно є передумовою виникнення захворювання та наслідком його прогресування. На тлі активації гуморальних імунних реакцій відбувається перерозподіл клітинних факторів неспецифічного захисту. Певний внесок у дисбаланс імунітету вносить і проводиться, в першу чергу, антибактеріальна терапія.

У цих умовах надзвичайно важливо оцінити спрямованість змін в імунологічних параметрах, у т.ч. й ті, що характеризують фагоцитоз. На тлі лікування нами досліджувалася показники фагоцитозу нейтрофілів крові, які мали відхилення від норми, з одного боку характерні для гострого запального процесу, з іншого - є передумовою хронізації запальних процесів додатків матки.

Для отримання достовірних результатів після статистичної обробки даних відбір матеріалу з цервікального каналу проводили тільки у фазі секреції. Результати порівнювали з показниками місцевого імунітету шийки матки в фазу секреції у 82 пацієнток із сальпінгофоритом до початку лікування.

Так, було показано, що активність локального імунітету, після 30 діб від початку лікування, у I та II клінічних групах нашого проспективного дослідження статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнялася лише за рівнем ІФН –  $\gamma$ , а саме, від  $(1294,4 \pm 114,6)$  пг/мл до  $(878,2 \pm 72,2)$  пг/мл та від  $(1386,2 \pm 122,4)$  пг/мл до  $(886,6 \pm 108,6)$  пг/мл, відповідно (табл. 5.7).

Натомість хотілося б зазначити, що динаміка зниження ІФН –  $\alpha$  (від  $(1160,4 \pm 122,3)$  пг/мл до  $(670,6 \pm 70,2)$  пг/мл), ІФН –  $\gamma$  (від  $(1282,4 \pm 115,2)$

пг/мл до  $(565,6 \pm 62,4)$  пг/мл) та ФНП –  $\alpha$  (від  $(199,2 \pm 20,4)$  пг/мл до  $(106,8 \pm 16,6)$  пг/мл) мала статистично-достовірну відмінність ( $p < 0,05$ ) у пацієнок третьої клінічної групи (комплексна терапія).

Таблиця 5.7-Динаміка показників локального імунітету у цервікальному слизу жінок із сальпінгоофоритом після лікування, n=82

Показники локального імунітету	Час визначення	I клінічна група, n= 26	II клінічна група, n= 30	III клінічна група, n= 26
ІФН – $\alpha$ , пг/мл	до лікування	$1116,8 \pm 134,2$	$1050,2 \pm 112,2$	$1160,4 \pm 122,3$
	після лікування	$956,2 \pm 92,4^{**}$	$848,7 \pm 102,4$	$670,6 \pm 70,2^*$
ІФН – $\gamma$ , пг/мл	до лікування	$1294,4 \pm 114,6$	$1386,2 \pm 122,4$	$1282,4 \pm 115,2$
	після лікування	$878,2 \pm 72,2^{**}$	$886,6 \pm 108,6^{**}$	$565,6 \pm 62,4^*$
ФНП – $\alpha$ , пг/мл	до лікування	$208,6 \pm 24,2$	$196,6 \pm 20,5$	$199,2 \pm 20,4$
	після лікування	$166,8 \pm 20,1^{**}$	$164,4 \pm 18,2^{**}$	$106,8 \pm 16,6^*$
Ig A, г/л	до лікування	$0,34 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$
	після лікування	$0,46 \pm 0,07^{**}$	$0,51 \pm 0,07^{**}$	$1,36 \pm 0,2^*$
Ig G, г/л	до лікування	$5,64 \pm 0,8$	$5,82 \pm 0,7$	$5,74 \pm 0,7$
	після лікування	$5,24 \pm 0,6^{**}$	$4,94 \pm 0,6^{**}$	$3,48 \pm 0,6^*$

Примітка 1. \* - статистична достовірність відмінностей показників хворих відвід початкових ( $p < 0,05$ ).

Примітка 2. \*\* - відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

Проте, хотілося б зазначити на тому, що статистична достовірність ( $p < 0,05$ ) відмінностей показників локального імунітету у хворих із запальною патологією додатків матки, які отримували комплексну терапію (III клінічна

група) проти аналогічних показників у хворих із I клінічної групи (ІФН –  $\alpha$ , ІФН –  $\gamma$  та ФНП –  $\alpha$ ) й пацієток II групи (ІФН –  $\gamma$  та ФНП –  $\alpha$ ).

Динаміка показників місцевого імунітету (Ig A, IgG) після 30 діб від початку лікування, у пацієток з III групи також мала тенденції наближення до референсних значень. Статистично вірогідні зміни ( $p < 0,05$ ) були нами зафіксовані для динаміки змін Ig A від  $(0,38 \pm 0,04)$  г/л до  $(1,36 \pm 0,2)$  г/л та для IgG від  $(5,74 \pm 0,7)$  г/л до  $(3,48 \pm 0,6)$  г/л. Також відзначалася статистична відмінність ( $p < 0,05$ ) у хворих із III клінічної групи за показниками Ig A, IgG у порівнянні із пацієтками I та II груп, які отримували лікування з приводу запальних процесів додатків матки,  $(0,46 \pm 0,07)$  г/л,  $(5,24 \pm 0,6)$  г/л та  $(0,51 \pm 0,07)$  г/л,  $(4,94 \pm 0,6)$  г/л, відповідно.

Досліджувані показники життєздатності лейкоцитів цервікального секрету після курсу проведеної терапії достовірно знижувалися після закінчення процесу лікування. Після лікування, у всіх порівнюваних групах показано достовірне зниження загальної кількості нейтрофілів в цервікальному секреті, більш виражена динаміка зниження зареєстрована у групі, де в комплексі лікувальних заходів використовувалася власно розроблена схема терапії (табл. 5.8).

При цьому у III клінічній групі показник нейтрофілів повністю нормалізувався  $(24,4 \pm 3,2)$  % та не відрізнявся від показників здорових жінок ( $p > 0,05$ ). Така тенденція спостерігалася не залежно від складу мікробних асоціацій. Позитивна динаміка відзначалася й у I та II групах нашого проспективного дослідження  $-(44,2 \pm 5,4)$  % та  $(38,2 \pm 3,6)$  %, відповідно. Проте достовірність відмінностей по відношенню, як до пацієток III групи, так й до здорових жінок складала  $p < 0,05$ .

Також, було показано, що активність фагоцитозу у пацієток третьої групі дослідження  $(46,6 \pm 4,8)$  % достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялася від аналогічного показника у хворих на сальпінгіт жінок з I групи  $-(32,5 \pm 3,6)$  % та II клінічної групи  $-(34,1 \pm 3,7)$  %.

Таблиця 5.8-Динаміка функціональної активності нейтрофілів у цервікальному слизу жінок із запальним захворюванням додатків матки після лікування, n=82

Показники функціональної активності нейтрофілів	I клінічна група, n= 26	II клінічна група, n= 30	III клінічна група, n= 26
Кількість нейтрофілів, %	44,2 ± 5,4*	38,2 ± 3,6*	24,4 ± 3,2
Лізосомальна активність нейтрофілів, ум.од.	56,2 ± 6,2*	52,6 ± 5,8*	32,8 ± 4,6
Активність фагоцитозу нейтрофілів, %	32,5 ± 3,6*	34,1 ± 3,7*	46,6 ± 4,8
Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів, ум.од.	4,6 ± 0,6*	4,9 ± 0,6*	8,8 ± 1,2
НСТ-тест спонтаний, %	26,2 ± 3,1	28,4 ± 3,2	36,5 ± 3,6
НСТ-тест індукований, %	48,4 ± 4,6	49,5 ± 4,6	54,2 ± 4,8

Примітка. \*-відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження (p < 0,05).

Хотілося б відзначити, що інтенсивність фагоцитозу в III групі також була статистично вірогідно (p < 0,05) збільшена до (8,8 ± 1,2) ум.од у порівнянні із вищенаведеним результатом у I та II групах, (4,6 ± 0,6) ум.од. та (4,9 ± 0,6) ум.од., відповідно.

Показник лізосомальної активності після закінчення лікування достовірно знижувався (p < 0,05) при використанні імунотропних препаратів (III група) – (32,8 ± 4,6) ум.од, та не відрізнявся від референсних показників у здорових жінок. Аналіз даного показника після закінчення терапії за базисною методикою (I група) показав вищий відсоток лізосомальної активності нейтрофілів до (56,2 ± 6,2) ум.од. у порівнянні із групою, де використовувалася імунотропних препарати. У пацієток II групи, які були хворі на сальпінгофорит, після лікування, показник лізосомальної активності нейтрофілів, у середньому становив (52,6 ± 5,8) ум.од.



Після лікування запального ураження додатків у 26 пацієток III клінічної групи динаміка функціонування киснево-мікробіцидної системи нейтрофілів показала збільшення спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів до  $(36,5 \pm 3,6) \%$ , у порівнянні зі жінками з I та II груп дослідження  $-(26,2 \pm 3,1) \%$  та  $(28,4 \pm 3,2) \%$ , відповідно, які отримували інші схеми лікування. Однак виявлені нами відмінності не були статистично достовірними ( $p > 0,05$ ).

При оцінці результатів індукованого НСТ-тесту також була виявлена відсутність достовірних змін між групами клінічного дослідження ( $p > 0,05$ ). Хоча й відзначалося певне збільшення вищевказаного показника, відносно початкового, у першій групі до  $(48,4 \pm 4,6) \%$ , у II – до  $(49,5 \pm 4,6) \%$  та у третій – до  $(54,2 \pm 4,8) \%$ .

### **5.5 Функціональний стан печінки, показників перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у пацієток із сальпінгофоритом після лікування**

Оцінка впливу різних варіантів лікування на систему ПОЛ-АОСЗ наявно вказувало на те, що динаміка змін молекулярних продуктів ПОЛ залежала від характеру проведеного лікування. Так, сироватковий рівень МДА у пацієток у III групі, які додатково отримували препарати аргініну та тіотріазоліну, через 14 діб від початку комплексної терапії, достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшився, відносно початкових результатів  $(7,98 \pm 0,56 \text{ мкмоль/л})$  до  $4,3 \pm 0,4 \text{ мкмоль/л}$  (табл. 5.9).

Тоді, як динаміка зменшення МДА сироватці крові у пацієток хворих на сальпінгофорит I та II груп нашого клінічного дослідження була більш повільною та не продемонструвала статистично значущі відмінності порівняно із ініціальними результатами ( $p > 0,05$ ). До того ж, рівень МДА у I групі  $(6,6 \pm 0,5 \text{ мкмоль/л})$  та другої групи  $(6,4 \pm 0,6 \text{ мкмоль/л})$  мав статистично вірогідну відмінність порівняно із III групою проспективного дослідження ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.9-Динаміка маркерів ПОЛ-АОСЗ у пацієнток із сальпінгофоритом після лікування, n=152

Маркери ПОЛ-АОСЗ	I клінічна група, n= 48	II клінічна група, n= 54	III клінічна група, n= 50
МДА, мкмоль/л	6,6 ± 0,5*	6,4 ± 0,6*	4,3 ± 0,4
ДК, мкмоль/л	17,2 ± 2,2*	15,4 ± 1,8*	8,8 ± 0,8
Каталаза, ум.од./л	0,15 ± 0,3*	0,16 ± 0,02	0,25 ± 0,03
СОД ум.од./л	0,29 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,38 ± 0,04

Примітка. \* - твiдмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження (p < 0,05).

Аналіз інших молекулярних продуктів ПОЛ, на 14 добу після початку лікування виявив наступну картину. У пацієнток які отримували у комплексній терапії тіатріазолін та аргінін, спостерігалася згадана вище тенденція до достовірного (p < 0,05) зниження, від початкового рівня, сироваткової концентрації ДК до (8,8 ± 0,8) мкмоль/л, що знаходилися в межах референсних показників (9,14 ± 0,9) мкмоль/л. Кров хворих на запальні ураження додатків I та II груп клінічного дослідження також відзначалася зниженням показника ДК до (17,2 ± 2,2) мкмоль/л та (15,4 ± 1,8) мкмоль/л, відповідно, проте вказана динаміка на мала достовірних відмінностей (p > 0,05), порівняно із початковими результатами. Натомість, відзначалась статистично значуща відмінність, порівняно із аналогічним результатом, у пацієнток III групи (p < 0,05).

Для розкриття механізмів нормалізації процесів ліпопероксидації, внаслідок проведеної нами терапії, доцільним вважалося проведення дослідження активності антиоксидантних ферментів, зокрема каталази та супероксиддисмутази, оскільки вони є найважливішими компонентами АОСЗ, а також можуть лімітувати розгортання ПОЛ. Результати про активність каталази свідчили про достовірне (p < 0,05) збільшення показників що були проаналізовані у пацієнток із сальпінгофоритом III клінічної групи до (0,25 ± 0,03) ум.од./л, відносно аналогічних показників, що були представлені у

вказаних хворих до початку лікування ( $0,13 \pm 0,02$ ) ум.од./л. Однак, подібні зміни не були притаманні для пацієток першої та другої груп проспективного дослідження, у крові яких визначалося зростання каталази до ( $0,15 \pm 0,3$ ) ум.од./л та ( $0,16 \pm 0,02$ ) ум.од./л, проте наведена динаміка не мала статистичної вірогідності до початкових результатів ( $p > 0,05$ ). Статистично значуща відмінність за темпами зростання сироваткового рівня каталази спостерігалась між пацієтками I (базисна терапія) та III (комплексна терапія із залученням препаратів із політропним фармакологічним ефектом) груп дослідження ( $p < 0,05$ ).

Динаміка показників активності СОД не мала достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ) у клінічних групах жінок із запальним ушкодженням додатків після лікування, а також й відносно результатів які були отримані у практично здорових жінок з контрольної групи.

Вже на сьому добу терапії нами була відзначено зниження АсАТ в I групі на 15,9% до ( $32,4 \pm 2,9$ ) Од/л ( $p > 0,05$ ), у II групі на 18,5% до ( $31,2 \pm 2,9$ ) Од/л ( $p > 0,05$ ) та у III клінічній групі на 41,0% до ( $22,6 \pm 2,2$ ) Од/л ( $p < 0,05$ ), відносно початкових показників (табл. 5.10).

Таблиця 5.10-Вплив різних схем лікування на функціональні показники стану печінки, n=152

Показники, що досліджувались	I клінічна група, n= 48		II клінічна група, n= 54		III клінічна група, n= 50	
	7 д	14 д	7 д	14 д	7 д	14 д
АсАТ, Од/л	$32,4 \pm 2,9^*$	$27,5 \pm 2,8^*$	$31,2 \pm 2,9^*$	$26,3 \pm 2,6^*$	$22,6 \pm 2,2$	$18,2 \pm 2,1$
АлАТ, Од/л	$34,6 \pm 3,4^*$	$28,2 \pm 2,7^*$	$30,7 \pm 3,1$	$26,8 \pm 2,7$	$24,3 \pm 2,3$	$19,4 \pm 2,1$
Білірубін, мкмоль/л	$18,6 \pm 1,7^*$	$16,2 \pm 1,7^*$	$18,2 \pm 2,1$	$15,7 \pm 1,8^*$	$12,4 \pm 1,4$	$9,8 \pm 1,1$

Примітка. \*-відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ );

Таким чином, найбільш значним було зниження АсАТ у III групі, до

того ж вказаний показник мав статистично значущу відмінність ( $p < 0,05$ ) відносно пацієнок із сальпінгоофоритом з I та II груп дослідження. Подібна динаміка АсАТ спостерігалась нами й 14-у добу від початку проведення терапії. Так, сироватковий рівень АсАТ у жінок із запальним ураженням додатків матки III групи знизився до  $(18,2 \pm 2,1)$ Од/л, тоді як у хворих з I та II груп наведений вище маркер функціонального стану печінки сягав, у середньому, до  $(27,5 \pm 2,8)$ Од/л та  $(26,3 \pm 2,6)$ Од/л, відповідно.

Схожа картина спостерігалася й щодо сироваткової концентрації АлАТ. На сьому добу від початку лікування, відбулося зниження АлАТ в I групі на 18,4% до  $(34,6 \pm 3,4)$  Од/л ( $p > 0,05$ ), у II групі на 27,6% до  $(30,7 \pm 3,1)$  Од/л ( $p > 0,05$ ), в III групі на 42,8% до  $(24,3 \pm 2,3)$  Од/л ( $p < 0,05$ ). Притому, що статистично істотне ( $p < 0,05$ ) зниження АлАТ відбулося в III групі відносно аналогічних результатів даного ферменту у пацієнок із сальпінгоофоритом у I та II групах дослідження. На 14 добу після початку терапії сироватковий рівень АлАТ у пацієнок III клінічної групи був у межах референсних значень  $-(19,4 \pm 2,1)$ Од/л та був істотно нижчим ( $p < 0,05$ ) за показчик АлАТ у хворих на запальне ураження додатків матки жінок з першої клінічної групи (лише базисна терапія)  $(28,2 \pm 2,7)$ Од/л.

При дослідженні концентрації загального білірубину на сьому добу лікування статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) виявилось зниження показника у пацієнок, які на доданок до основної терапії отримували препарати аргініну та тіотріазоліну (III група) на 44,6% до  $(12,4 \pm 1,4)$  мкмоль/л. Тоді, яку зазначений термін спостереження у жінок, які проходили лікування з приводу сальпінгоофориту, білірубін також мав тенденцію до зниження на 17,0% до  $(18,6 \pm 1,7)$  мкмоль/л та на 18,7% до  $(18,2 \pm 2,1)$  мкмоль/л, відповідно для I та II груп дослідження, однак його рівень не виявився статистично вірогідним відносно початкових показників білірубину ( $p > 0,05$ ). До речі, при міжгруповому порівнянні вдалося встановити, що рівень сироваткового білірубину у пацієнок III клінічної групи був вірогідно нижчим проти хворих жінок із першої групи ( $p < 0,05$ ).

Після закінчення повного курсу терапії вміст білірубіну прийшло до референсних значень у пацієток III клінічної групи ( $9,8 \pm 1,1$ ) мкмоль/л, при цьому залишаючись в I та II групах статистично достовірно вище  $-(16,2 \pm 1,7)$  мкмоль/л та  $(15,7 \pm 1,8)$  мкмоль/л, ніж у третій клінічній групі ( $p < 0,05$  в усіх випадках).

### **5.6 Доплерометричні показники маткових та яєчникових артерій та результати ультразвукові дослідження у жінок із запальним ураженням додатків матки за результатами лікування**

Вивчення показників маткової гемодинаміки в процесі проведеного нами лікування показало, що у пацієток групи III була намічена тенденція до зниження в порівнянні з вихідними даними, середніх значень величин кривих швидкостей кровотоку на рівнях судинної системи матки та яєчників, що свідчило про відновлення нормального кровоплину в матці та додатках через 30 діб після проведеної терапії (табл. 5.11).

Нами були отримані достовірні дані, що свідчать про зниження (через 30 діб) пульсаційного індексу у лівій та правій яєчникових артеріях ( $p < 0,05$ ) до  $(0,82 \pm 0,10)$  та  $(0,88 \pm 0,10)$ , відповідно у пацієток III клінічної групи, проти хворих на сальпінгоофорит з I-ої  $(1,24 \pm 0,14)$  та  $(1,37 \pm 0,16)$  і другої  $(1,24 \pm 0,12)$  та  $(1,36 \pm 0,14)$  груп клінічного дослідження. У маткових артеріях матки також відзначалося зниження III, відносно аналогічних показників до початку лікування у жінок III групи – до  $(1,78 \pm 0,2)$  по лівій та до  $(1,84 \pm 0,2)$  по правій матковим артеріям. Як впливає з даних, представлених в таблиці 5.11, вказані зміни у пацієток III групи не мали достовірних статистично значущих змін ( $p > 0,05$ ) проти показників у пацієток першої групи  $(2,24 \pm 0,2)$  та  $(2,32 \pm 0,2)$  і другої  $(2,27 \pm 0,2)$  та  $(2,34 \pm 0,2)$  клінічної групи тощо.

Проте, динаміка показників максимальної швидкості кровоплину, по всім судинам що досліджувались, мали достовірне зменшення ( $p < 0,05$ ) вказаних вище параметрів у пацієток із запальним ураженням додатків матки

третьої групи дослідження проти аналогічного результату у хворих жінок з першої та другої груп проспективного дослідження. Тоді, як вказана позитивна динаміка мінімальної швидкості кровоплину вирізнялася достовірними змінами ( $p < 0,05$ ) у представниць III групи ( $4,6 \pm 0,4$  см/с) проти пацієток I ( $7,6 \pm 0,8$ ) см/с та II ( $7,4 \pm 0,8$ ) см/с клінічних груп лише по лівій матковій артерії.

Таблиця 5.11-Результати доплерометричного дослідження маткових та яєчникових артеріях у жінок із сальпінгоофоритом після лікування,  $n=152$

Параметри	I клінічна група, $n= 48$	II клінічна група, $n= 54$	III клінічна група, $n= 50$
<b>Права маткова артерія</b>			
MinIII (см/с)	$6,8 \pm 0,7$	$7,3 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,4$
MaxIII(см/с)	$48,4 \pm 4,3^*$	$46,3 \pm 4,1^*$	$34,2 \pm 3,2$
PII	$2,32 \pm 0,2$	$2,34 \pm 0,2$	$1,84 \pm 0,2$
<b>Ліва маткова артерія</b>			
MinIII (см/с)	$7,6 \pm 0,8^*$	$7,4 \pm 0,8^*$	$4,6 \pm 0,4$
MaxIII(см/с)	$45,2 \pm 4,4^*$	$44,5 \pm 4,2^*$	$31,4 \pm 3,2$
PII	$2,24 \pm 0,2$	$2,27 \pm 0,2$	$1,78 \pm 0,2$
<b>Права яєчникова артерія</b>			
MinIII (см/с)	$5,5 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,4$
MaxIII(см/с)	$16,9 \pm 1,8^*$	$16,4 \pm 1,7^*$	$10,2 \pm 1,3$
PII	$1,37 \pm 0,16^*$	$1,36 \pm 0,14^*$	$0,88 \pm 0,10$
<b>Ліва яєчникова артерія</b>			
MinIII (см/с)	$6,2 \pm 0,7$	$6,4 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,4$
MaxIII(см/с)	$19,6 \pm 2,1^*$	$18,8 \pm 2,1^*$	$11,8 \pm 1,3$
PII	$1,24 \pm 0,14^*$	$1,24 \pm 0,12^*$	$0,82 \pm 0,10$

Примітка. \* - відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ );

Також, на 60 добу після початку терапії запальних процесів додатків

мати ми провели оцінку динаміки сонографічних знахідок, що ми віднайшли до початку лікування у пацієток із сальпінгофоритом (табл. 5.12). нами було зазначено, що під впливом лікувальних заходів, у I клінічній групі в 6 випадках (12,5%) були діагностовані збільшені у розмірах яєчники, тоді як у II та III клінічних групах дослідженні не було зафіксована жодного випадку. Зниження ехогеності строми яєчників було виявлено у 8 пацієток (16,7%) із перенесеним сальпінгофоритом I групи та у 4 (7,4%) із другої групи. Наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст була зазначена нами у 10 (20,8%) реконвалесцентів з першої групи та у 6 (11,1%) із другої.

Таблиця 5.12-Динаміка сонографічних параметрів у пацієток із сальпінгофоритом, n=152

Сонографічні параметри	I клінічна група, n= 48, абс/%	II клінічна група, n= 54, абс/%	III клінічна група, n= 50, абс/%
1	2	3	4
Наявність тубоваріального утворення	-	-	-
Збільшені у розмірі яєчники	6/12,5	-	-
Зниження ехогеності строми яєчників	8/16,7	4/7,4	-
Наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст	10/20,8	6/11,1	-
Зміна форми маткової труби	4/8,3	-	-
Розширення маткової труби	-	-	-
Потовщення стінок маткової труби	-	-	-

Продовження таблиці 5.12

1	2	3	4
Наявність рідини у прозорі маткової труби	-	-	-
Наявність рідини у Дугласовому просторі	-	-	-
Наявність перитубарних злук	12/25,0	4/7,4	2/4,0
Наявність інтратубарних злук	10/20,8	4/7,4	2/4,0
Нерівномірне розширення порожнини матки	4/8,3	2/3,7	-
Підвищення ехогеності ендометрію	4/8,3	2/3,7	-

Візуалізація зміни форми маткової труби була зазначена лише для 4 представниць (8,3%) з першої групи дослідження. Наявність перитубарних злук була діагностована у 12 (25,0%) пацієток з першої групи проти 2 (4,0%) із ІІІ, ВР 6,25, 95% ДІ [1,47 – 26,47],  $p = 0,01$ . У ІІ групі, на 60 добу після лікування перитубарні злуки були винайдені у 4 випадках (7,4%), ВР 1,85, 95% ДІ [0,35 – 9,67],  $p = 0,5$ . Наявність інтратубарних злук була візуалізована у 10 пацієток з І клінічної групи (20,8%), тоді як подібна знахідка була знайдена лише у 2 (4,0%) жінок із перенесеним сальпінгоофоритом, ВР 5,21, 95% ДІ [1,20 – 22,55],  $p = 0,03$ .

Нерівномірне розширення порожнини матки та підвищення ехогеності ендометрію було діагностовано тільки у 4 представниць першої групи (8,3%) та 2 – другої групи (3,7%).

### **5.7 Дослідження гормонального профілю у жінок із перенесеним сальпінгоофоритом, через 3 місяці після лікувальних заходів**



Заключним етапом оцінки ефективності проведеного лікування був аналіз гормонального профілю у жінок із перенесеним сальпінгофоритом через 90 діб від початку лікування (табл. 5.13).

Згідно із отриманими нами результатами сироваткові показники гормонального профілю у жінок після терапії запальних процесів додатків матки не мали статистично вірогідної відмінності між групами дослідження по лютеїнізуючому гормону ( $p > 0,05$ ), фолікулостимулюючому гормону ( $p > 0,05$ ), пролактину ( $p > 0,05$ ) та естрадіолу ( $p > 0,05$ ). Вищеприведені гормональні показники знаходилися у межах референсних значень.

Таблиця 5.13-Сироватковий гормональний профіль у жінок із запальним процесом додатків, n=152

Гормональний профіль	I клінічна група, n= 48, абс/%	II клінічна група, n= 54, абс/%	III клінічна група, n= 50, абс/%
Фолікулостимулюючий гормон, МЕ/л	8,2±0,8	7,8±0,9	10,6±1,1
Лютеїнізуючий гормон, МЕ/л	6,2±0,7	6,4±0,7	5,9 ± 0,7
Пролактин, МЕ/л	218,5±24,8	210,6±22,4	208,4 ± 20,6
Естрадіол, пг/мл	44,2± 4,4	42,4± 4,4	40,2 ± 4,2
Антимюлерів гормон нг/мл	0,88± 0,1	0,92±0,1	2,2 ± 0,2
Інгібін В, пг/мл	38,4 ± 4,6*	37,0±4,2*	56,4 ± 5,8
Прогестерон, нмоль/л	11,8 ± 1,6*	12,7 ± 1,8*	36,5 ± 4,6

Примітка. \* -відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

При вивченні інших маркерів стану фолікулярного резерву нами було встановлено, що сироватковий рівень АМГ, був статистично вірогідно вищим (2,2 ± 0,2) нг/мл у пацієток III клінічної групи ( $p < 0,05$ ), які додатково до базисної терапії, на реабілітаційному етапі отримували прогестаген проти пацієток першої (0,88 ± 0,1)нг/мл та другої (0,92 ± 0,1)нг/мл клінічних груп

дослідження.

Зниження сироваткової концентрації інгібіну В до  $(37,0 \pm 4,2)$ пг/мл, у пацієток II клінічної групи та до  $(38,4 \pm 4,6)$ пг/мл у жінок що перенесли сальпінгофорит з I клінічної групи, проти результатів у обстежених жінок з III групи  $(56,4 \pm 5,8)$  нг/мл, також мало статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ).

Динаміка сироваткової концентрації прогестерону у другу фазу менструального циклу (22-24 день) вказувало на те, що вище вказані показники у жінок, які отримували у складі комплексної терапії прогестаген, мали статистичну відмінність ( $p < 0,05$ ), склавши в середньому  $(36,5 \pm 4,6)$  нмоль/л перед пацієтками, які отримували лише терапію сальпінгофориту. Показники прогестерону у першій групі становили  $(11,8 \pm 1,6)$  нмоль/л, у жінок із другої групи дослідження –  $(12,7 \pm 1,8)$  нмоль/л відповідно.

## **5.8 Оцінка віддалених наслідків лікування жінок із сальпінгофоритом**

За час подальшого спостереження протягом 12 місяців у 45 пацієток (90,0%) третьої групи, які отримували комплексну терапію з застосуванням у якості реабілітаційної терапії прогестагену, не було рецидивів загострення сальпінгофориту, а також відновилися оваріо-менструальна і репродуктивна функції (табл. 5.14). Тоді, як у I та II клінічних групі на рецидив запальних ушкоджень додатків матки вказували 16 (33,3%) ВР 3,33, 95% ДІ [1,32 – 8,39],  $p = 0,01$  та 14 (25,9%) ВР 2,59, 95% ДІ [1,01 – 6,68],  $p = 0,048$ , жінок відповідно.

Скарги на біль внизу живота, після 12 місяців від початку лікування, відзначали 14 жінок з I клінічної групи (29,2%) проти 4 (8,0%) представниць III клінічної групи, ВР 3,65, 95% ДІ [1,29 – 10,30],  $p = 0,015$ . Оцінка по больовому синдрому між жінками II та III груп дослідження був тотожним, ВР 3,47, 95% ДІ [1,235 – 9,76],  $p = 0,02$ .

Таблиця 5.14-Віддалені наслідки різних схем терапії у жінок із запальним процесом додатків матки, n=152

Ознаки що аналізувалися	I клінічна група, n= 48, абс/%	II клінічна група, n= 54, абс/%	III клінічна група, n= 50, абс/%
Скарги на біль внизу живота	14/29,2*	15/27,8*	4/8,0
Нормальний менструальний цикл	36/75,0*	40/74,1*	46/92,0
Дисменорея	12/25,0*	10/18,5*	3/6,0
Міжменструальні маткові кровотечі	7/14,6	6/11,1	2/4,0
Менструальні маткові кровотечі	5/10,4	8/14,8	2/4,0
Предменструальний синдром	8/16,7	6/11,1	-
Рецидив сальпінгоофориту	16/33,3*	14/25,9*	5/10,0
Бактеріальний вагіноз	18/37,5*	6/11,1	2/10,0
Вагінальний кандидоз	12/25,0*	4/7,4	2/10,0
Вагітність спонтанна	8/16,7*	10/18,5*	18/36,0
Вагітність на фоні індукції овуляції	4/8,3	6/11,1	6/12,0
Вагітність в результаті ДРТ	4/8,3	2/3,7	2/4,0
Позаматкова вагітність	7/14,6	3/5,55	-
Викидень	4/8,3	5/9,3	3/6,0
Передчасні пологи	2/4,2	1/1,8	-
СЗРП	2/4,2	2/3,7	-
Фізіологічні пологи	3/6,25*	9/16,7*	23/46,0
Аномалії пологової діяльності	2/4,2	2/3,7	3/6,0
Післяпологова кровотеча	1/2,1	2/3,7	-
Післяпологовий ендометрит	3/6,25	4/7,4	-

Примітка\* відмінності статистично значущі порівняно із III групою дослідження ( $p < 0,05$ ).

На больовий синдром під час місячних вказували 12 жінок з першої та 10 – з другої груп клінічного дослідження, проти 3 пацієток із III групи,  $BP\ 4,17$ , 95% ДІ [1,25 – 13,86],  $p = 0,02$  та  $BP\ 3,1$ , 95% ДІ [0,90 – 10,58],  $p = 0,07$ , відповідно. Предменструальний синдром діагностувався у 8 (16,7%) жінок з першої групи та 6 (11,1%) – з II групи, тоді, як жодна з пацієток третьої клінічної групи не вказувала на приведену вище патологію.

Нормальний менструальний цикл мали 36 (75,0%) пацієток I клінічної групи та 40 (74,1%) – з II групи, що становило відповідно,  $BP\ 0,815$ , 95% ДІ [0,68 – 0,98],  $p = 0,03$  та  $BP\ 0,805$ , 95% ДІ [0,67 – 0,96],  $p = 0,02$ , відносно аналогічних показників у представниць третьої групи.

Про факти захворювання протягом року, після лікування, на бактеріальний вагіноз та вагінальний кандидоз відзначали 18 (37,5%) та 12 (25,0%) жінок з першої клінічної групи, проти 2 (10%) та 2 (10,0%) пацієток третьої клінічної групи, відповідно,  $BP\ 9,37$ , 95% ДІ [2,30 – 38,25],  $p = 0,002$  та  $BP\ 6,25$ , 95% ДІ [1,47 – 26,47],  $p = 0,01$ . Аналогічні показники відносного ризику для представниць другої клінічної групи становили -  $BP\ 2,78$ , 95% ДІ [0,59 – 13,13],  $p = 0,20$  та  $BP\ 1,85$ , 95% ДІ [0,35 – 9,67],  $p = 0,5$ , відповідно та не мали статистично вірогідної відмінності.

Вісімнадцять випадків (37,5%) настання вагітності були зафіксовані у жінок I клінічної групи, при тому, що спонтанна вагітність визначалась у 8 пацієток (16,7%), проти 26 (52,0%) випадків, із яких 18 (36,0%) відносились до спонтанної вагітності у обстежених жінок із III групи,  $BP\ 0,46$ , 95% ДІ [0,22 – 0,96],  $p = 0,04$ . Тоді, як порівняльна оцінка за випадками спонтанної вагітності у пацієток другої групи становила  $BP\ 0,51$ , 95% ДІ [0,26 – 1,01],  $p = 0,052$ , не мала статистично значущий результат.

Спільні, для груп клінічного дослідження, ускладнення у групах нашого клінічного дослідження були представлені у вигляді викиднів: 4 (8,3%), 5 (5,9%) та 3 (6,0%), відповідно для пацієток I, II та III грп проспективного дослідження. Відмінності, що були виявлені при проведенні дослідження не мали статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Також, хотілося б відзначити

надзвичайно велику кількість випадків позаматкової вагітності у представниць першої групи нашого проспективного клінічного дослідження – 7 (14,6%).

За кількістю фізіологічних пологів статистично достовірну відмінність було відзначено у представниць третьої клінічної групи, які отримували комплексну терапію сальпінгофориту та на доданок прогестаген три місяці поспіль, у якості реабілітаційного лікування. Перевага порівняно із представницями першої та другої груп дослідження визначалась, як  $BP\ 0,19$ , 95% ДІ [0,07 – 0,53],  $p = 0,002$  та  $BP\ 0,565$ , 95% ДІ [0,35 – 0,92],  $p = 0,02$ , відповідно.

Відносно післяпологовим ускладнень, хотілося б відзначити той факт, що у пацієток III клінічної групи нашого проспективного дослідження не було жодного.

Таким чином, у ході нашого проспективного дослідження було встановлено, що комплексна терапія сальпінгофориту із додаванням препарату для відновлення біоценозу піхви, протиспайкової терапії, інфламафертину, прогестагену, та актовегіну мала достовірну перевагу за клінічною ефективністю. Вказана перевага визначалась у вигляді скорочення термінів зникнення та зменшення інтенсивності больового синдрому; зниженням сироваткових показників маркерів системного запалення (СРП, неоптерину, елафіну); поліпшенню стану вагінального біоценозу (збільшення випадків нормоценозу, зростання кількості лактобактерій у піхві); нормалізації показників локального імунітету у цервікальному слизу (зменшення ІФН –  $\alpha$ , ІФН –  $\gamma$ , ФНП –  $\alpha$ , IgG та зростання Ig A); підвищенню активності та інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів;; сприяло відновленню нормального кровоплину в маткових та артеріях маткових труб (зменшення максимальної швидкості кровоплину та пульсаційного індексу); покращенню біохімічних маркерів оваріального резерву (підвищення рівню інгібіну В).

Ефективність проведеної комплексної терапії була підтверджена через 12 місяців від початку проведення лікування за достовірним зменшенням випадків рецидивів сальпінгофориту та кількості випадків больового

синдрому; збільшенням випадків нормалізації оваріо-менструальної функції; зменшенням випадків бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу; збільшенню кількості спонтанних вагітностей та достовірним переважанням фізіологічних пологів.

**Основні наукові результати розділу опубліковані у працях:**

1. Булавенко О.В., Зайков С.В., Гончаренко О.М. Значення імуномодельючої терапії при запальних захворюваннях придатків матки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2009. ВИПУСК 18. Книга 2. Київ . С. 664-669.
2. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Сучасні підходи до відновлення кровотоку у яєчниках при хронічних сальпінгофоритах. *Репродуктивная ендокринология*. 2012. №5. С. 10-12.
3. Булавенко О.В., Гончаренко О.М. Шляхи покращення лікування хронічних сальпінгофоритів та порушення функції яєчників. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. №2, Т.19. С. 351-353.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) у жінок займають перше місце в структурі гінекологічної захворюваності в усьому світі. Частота запальних захворювань геніталій становить 60-65% серед всіх гінекологічних хворих, які звернулися в жіночу консультацію (Атиканов А.О, 2014; Радзинский В.С., 2011; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted diseases treatment guidelines 2015. URL: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>, Judlin P., 2010). На жаль, несвоєчасне або неадекватне лікування ЗЗОМТ дуже часто призводить до хронізації процесу та є причиною не тільки безпліддя, але і позаматкових вагітностей, тазових болів, які крім погіршення якості життя, можуть привести до інвалідизації жінок репродуктивного віку (Кузнецов М.В., 2017; Шарафутдинова Н.Х. та ін., 2014.; Centers for Disease Control and Prevention. 2015, <http://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm> (2015, accessed 15 November 2017)). У зв'язку з чим, дуже важливо продовжувати подальше вивчення патогенезу, методів діагностики та лікування запальних захворювань органів малого тазу у жінок, а також пошук нових діагностичних критеріїв ЗЗОМТ. Саме тому, своєчасна діагностика та лікування запальних захворювань внутрішніх статевих органів у жінок залишається важливою і актуальною проблемою сучасної гінекології (Brunham R.C., et al. 2015; Walker C.K., et al. 2007). При цьому згідно сучасних літературних даних, слід констатувати збільшення числа випадків захворювання з тяжким перебігом до 34,0%, тенденції до зниження деструктивних форм захворювань додатків матки на сьогодні, також не спостерігається (Подоніна М.П., 2015). В даний час зміни імунітету на локальному рівні, розвиток вторинного імунодефіциту слизової сечостатевої системи, що розвиваються на тлі основного патологічного процесу, є наслідком імунного запалення розвитку оксидативного стресу, що в свою

чергу порушує структурну організацію та тим самим функціональну активність мембран клітин органів й тканин органів малого таза (Новікова Е.П., 2014).

У сучасній літературі зустрічаються суперечливі дані про прогнозування та діагностику сальпінгофориту. Незважаючи на впровадження у гінекологічну практику значної кількості сучасних методик діагностики та лікування запальних захворювань придатків матки, проблема сальпінгофориту даний час залишається досить актуальною (Виноградова О.П., 2014). Важливий й той факт, що клінічно неманіфестовані форми сальпінгофориту, що зустрічаються в останні роки значно частіше, ускладнюють своєчасну постановку діагнозу та призводять до призначення неоптимальної терапії (Яковлев В.П.).

Метою даної роботи було знизити частоту загострень та рецидивів сальпінгофоритів у жінок репродуктивного віку за рахунок впровадження нових наукових підходів до лікування та реабілітації хворих на запальні захворювання додатків матки з урахуванням особливостей регіонарної гемодинаміки та психоемоційного стану шляхом застосування комплексного лікування.

Одним із завдань дослідження було визначення соціально-анамнестично-соматичного статусу жінок із сальпінгофоритом. В рамках цього завдання було проведено викопіювання даних з медичної документації 300 пацієнток із верифікованим сальпінгофоритом. Критеріями зарахування до ретроспективного дослідження були: репродуктивний вік (16-40 років), наявність сальпінгофориту. Критерії виключення з дослідження: вік старше 40 років, наявність тяжкої соматичної патології та злоякісного захворювання за результатами гістологічного висновку.

Аналіз результатів ретроспективного дослідження 300 жінок із сальпінгофоритом, показав, що серед обстежених пацієнток із сальпінгофоритом домінували жінки раннього репродуктивного віку (від 21 до 30 років), як мали високий інфекційний індекс. Отримана інформація



збігається із результатами дослідження Подоніної Н.М. (2015), у якому було зазначено, що пік захворюваності на запальні захворювання внутрішніх статевих органів припадає на вікову групу від 21 до 25 років (28,6%), а переважною формою захворювання залишається загострення хронічного запального процесу (74,6%), частка гострих форм захворювання становить 25,4% (Подоніна Н.М., 2015).

За результатами власного ретроспективного дослідження було встановлено, що для пацієток із сальпінгофоритом були характерні: ранній початок менархе ( $12,9 \pm 1,3$ ) років, висока поширеність паління (68,77%), дисменорея (70,3%). Аналогічні результати зазначені й у публікаціях Чуриковой М.С. (2014) та Бірючковой О.О. (2017).

З позицій сучасної патофізіології, незважаючи на те, що мікроорганізм є пусковим фактором у розвитку інфекційного процесу, характер, перебіг та результат його визначається не тільки особливостями подразника, але і тими умовами, в яких він реалізує свою патогенну дію. Описують два варіанти патогенезу ЗЗОМТ. Перший - висхідний інфікування флорою нижніх відділів генітального тракту, другий - поширення мікроорганізмів з екстрагенітальних вогнищ лімфогенним та гематогенним шляхом (Кузнецов М.В., 2017). Ми виявили що у хворих на сальпінгофорит жінок відзначався високий показник дитячих інфекційних захворювань (48,0%), патології гастро-інтестинальної (64,0%), сечовидільної систем (46,7%). До факторольного ризику сальпінгофоритів також слід віднести проведення артифіціальних абортів (48,7%), інструментальні втручання після самовільних викиднів (27,7%) та завмерлої вагітності (11,7%), а також достатньо велику кількість оперативних втручань.

Потрібно зауважити й про високий відсоток спонтанної термінації вагітності (30,7%) та випадків передчасних пологів (12,7%) у пацієток із сальпінгофоритом. У дисертаційному дослідженні Макарової О.М. (2018), наголошується, що у пацієток із звичним невиношуванням достовірно превалювали запальні захворювання органів репродуктивної системи

((19,0±4,3) % проти (5,3±2,6) %).

Проведені лабораторні дослідження вказували на підвищення показників маркерів гострої фази запалення (лейкоцити  $(17,2 \pm 2,6) \cdot 10^9/\text{л}$ ; ЛШ  $(4,1 \pm 0,45)$  Од; СРП  $-(29,8 \pm 2,5)$  мг/л). Ймовірно, що максимальне, а не тільки рутинне, використання можливостей лабораторної діагностики є обов'язковим в обстеженні хворих із сальпінгоофоритом. Для оцінки тяжкості ендотоксемії використовуються як класичні, так й відносно нові критерії (Шахова О.Б., та ін., 2011). С.В. Аленькіна (2011) стверджує, що при різному клінічному перебігу інфекційно-запальних захворювань органів малого таза у жінок репродуктивного періоду відбуваються зміни концентрацій цитокінів та білків гострої фази, характерно збільшення рівня СРБ в 5 - 6 разів, неоптерина в 7,5 - 8 разів, фактора некрозу пухлини в 4 - 5 разів. Крім того автор вважає, що при клінічному одужанні пацієнтів досліджувані лабораторні параметри не поверталися до референтних значень, що вказувало на необхідність додаткової реабілітації або вдосконалення методики лікування із додаванням засобів, адекватно коригуючих всі основні ланки патогенезу, включаючи ендотоксемию (Аленькіна С.В., 2011).

При мікроскопічному дослідженні матеріалу з уретри, цервікального каналу та піхви у жінок із запальними захворюваннями додатків матки були виявлені лейкоцитоз, велику кількість епітеліальних клітин та мікроорганізмів, з яких домінуючими морфотипами були палички та коки. Частіше за інших виявляли *Escherichia coli* та *Gardnerella vaginalis*. Отримані результати повністю співпадають із висновками Царьової А.В. (2011) та Sweet R.L. et al. (2009).

Проведена антибактеріальна, протизапальна, десенсибілізуюча, інфузійна, антиоксидантна та антикандидозна терапія не и була оптимальною та ефективною (у 78,0% відзначався рецидив сальпінгоофориту, у 10,3% потрібно було виконати позапланове оперативне втручання). Відносно оптимальної тривалості антибактеріальної терапії ЗЗОМТ більшість експертів вважають, що незалежно від виду терапії (парентеральна ступінчаста або

пероральна) загальна тривалість лікування повинна становити 14 днів. Важливим фактором успішної терапії є комплаєнтність пацієнта щодо прийому препаратів (Радзинский В.Є., 2011).

Проведене дослідження також показало необхідність стратифікації ризику прогресії та рецидиву сальпінгофориту, розкрило певні недоліки консультування жінок в плані своєчасного звернення для проведення дослідження у пацієток групи ризику по рецидивам запальних захворювань додатків.

Для подальшого виконання поставлених у роботі мети та завдань було проведено проспективне дослідження. На базі гінекологічних відділень Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2 та Центру матері і дитини м. Вінниці було обстежено 152 пацієнтки віком від 18 до 35 років із сальпінгофоритом. Дослідження було виконано протягом 2012-2015 років. Обстеження та лікування жінок проводилось з добровільного інформованої згоди відповідно до міжнародних етичних вимог ВООЗ, що пред'являються до медичних досліджень за участю людини (Женева, 1993). Проведене дослідження схвалено етичним комітетом ВНМУ імені М.І. Пирогова МОЗ України (протокол №10 від 23 листопада 2017р). Відбір хворих для дослідження здійснювався відповідно до клінічних критеріїв зарахування та виключення.

Критерії зарахування:

- Наявність рецидивуючого сальпінгофориту;
- Репродуктивний вік;

Критерії виключення:

- Період менопаузи;
- Гостра вірусна інфекція;
- Вагітність, післяпологовий період;
- Наявність гнійних тубоваріальні пухлин, перитоніту;
- Використання антибактеріальних, противірусних та імунотропних препаратів за останні два місяці;

- Важка соматична (в т.ч. онкологічна) патологія.

Результати обстежень фіксувалися у розробленій нами карті спостереження для ідентифікації можливих факторів ризику що були асоційовані із рецидивом сальпінгофориту при допомозі персоніфікованих методів математичного аналізу. До контрольної групи були зараховані 50 здорових жінок, які звернулись для профілактичного огляду та підбору засобів контрацепції.

При проведенні проспективного дослідження нами було виявлено, що до ризику рецидиву сальпінгофориту слід відносити: раннє менархе ( $(12,6 \pm 2,4)$  роки проти  $(13,4 \pm 2,1)$  років у контрольній групі дослідження); ранній початок статевого життя ВШ 2,20, 95% ДІ [1,13 – 4,28],  $p = 0,02$ ); малорухливий спосіб життєдіяльності (ВШ 8,67, 95% ДІ [4,0 – 18,77],  $p < 0,0001$ ); наявність більше двох статевих партнерів (ВШ 3,54, 95% ДІ [1,76 – 7,09],  $p = 0,0004$ ); використання у якості контрацепції ВМК (32,2%); тютюнопаління, а саме, тривалість (більше 2 років) та інтенсивність (5-10 цигарок на добу і більше) (ВШ 3,33, 95% ДІ [1,70 – 6,51],  $p = 0,0004$ ); вживання алкоголю (ВШ 2,13, 95% ДІ [1,01 – 4,48],  $p = 0,05$ ).

Останнім часом в поширенні ЗЗОМТ все більш негативну роль грають соціальні та поведінкові чинники, що знижують імунний захист організму й призводять до поширення інфекцій (I .Simms, etal., 2006). До соціальних факторів належать: хронічні стресові ситуації, низький рівень життя (недостатня та нераціональне харчування), хронічний алкоголізм, наркоманія; до поведінкових: ранній початок статевого життя, висока частота статевих контактів, велике число статевих партнерів, нетрадиційні форми статевих контактів (орогенітальних, анальний), статеві стосунки під час менструації, а також інфекційні захворювання статевих органів у партнера (Яковлев В.П.,XholliA, etal., 2014).

На думку О.І. Летяєвої (2015) часта зміна статевих партнерів є фактором ризику передачі ПСШ, сприяє зниженню колонізаційної резистентності, та як наслідок, активації умовно-патогенної мікрофлори(ЛетяєваО.И., 2014).

Аномальні маткові кровотечі (ВШ 9,94, 95% ДІ [2,96 – 33,40],  $p = 0,0002$ ) та дисменорея (ВШ 34,50, 95% ДІ [11,64 – 102,17],  $p < 0,0001$ ) також відносились до вірогідних факторів ризику рецидивування сальпінгофориту у нашому клінічному дослідженні. Порушення оваріо-менструального циклу носять різний характер, вони можуть проявлятися і як циклічні кровотечі, так і ациклічні маткові кровотечі. Для 40-55% хворих, за результатами дослідження Абрамової С.М. (2017), характерні поліменорея, олігоменорея, альгодисменорея та т.п. У хворих із хронічним сальпінгофоритом порушення менструальної функції частіше спостерігаються при гіпофункції яєчників. Запальні процеси в матці (ендоміометрит) призводять до меноррагії. Уповільнене відторгнення слизової оболонки матки, обумовлене запальним процесом, призводить до підвищеної крововтрати під час менструацій. При ендоміометриті зниження контрактильних властивостей міометрія призводить до появи в ньому набряків та дрібноклітинний інфільтрації (Макаров О.В., 2007). Відповідно до результатів дослідження Юрасова І.В. (2014) рясні менструації та дисменорея достовірно частіше зустрічалися у пацієток із ЗЗОМТ ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) (Юрасов І.В., 2014).

Актуальність проблеми позначена, крім того, соціальною значущістю, так як наслідки запальних захворювань додатків матки достатньо часто призводять до порушення й репродуктивної функції (Радзинський В.Є., Духін А.О., 2004). Наявність анамнестичних травматизації шийки матки та промежини під час пологів та при термінації вагітності (ВШ 17,20, 95% ДІ [5,50 – 53,78],  $p < 0,0001$ ), завмерлої вагітності (ВШ 4,56, 95% ДІ [1,33 – 15,58],  $p = 0,02$ ), артифіціальних абортів (ВШ 7,53, 95% ДІ [3,03 – 18,71],  $p < 0,0001$ ), наявність самовільних викиднів (ВШ 11,20, 95% ДІ [5,13 – 24,47],  $p < 0,0001$ ) також мали достовірний зв'язок із рецидивами сальпінгофориту у нашому проспективному дослідженні.

Для хронічного сальпінгофориту характерні анатомо-функціональні зміни в маткових трубах, зниження оваріального резерву. Ці особливості захворювання у багатьох випадках призводять до патологічного результату

вагітності: позаматкової вагітності, самовільних викиднів (Lara-Torre E., 2002; Donders G.G. et al. 2009). На думку Виноградової О.П. (2014) високий рівень інфекційних захворювань та порушень мікробіоценозу піхви призводить до збільшення числа самовільних викиднів у 13 разів, передчасних пологів - у 6 разів, передчасного розриву плодових оболонок - в 7-9 разів, хоріоамніоніта - в 3 рази [25.]. В гінекологічні стаціонари, достатньо часто, госпіталізуються пацієнтки із самовільним викиднем та завмерлої вагітністю, що є наслідком запальних захворювань репродуктивної системи жінки. Так, за даними Юрасова І.В. (2014), питома вага викиднів (виняток становили артіфіціальні аборти), відповідає 13,0%, а завмерла вагітність - 6,6%. Вторинне запальне ушкодження ендометрія може стати причиною інфікування та відшарування плодового яйця, переривання вагітності на ранніх термінах. Однією з причин викиднів може стати індукція патогенними мікроорганізмами простагландинів і їх попередників (Юрасов І.В., 2014).

Згідно результатів що були отримані Болдиревої О.А. (2017) порушення мікробіоценозу статевих шляхів внаслідок ЗЗОМТ значно збільшує ризик травми промежини під час пологів (Грищенко О.В., Лахно І.В., 2013).

За даними більшості авторів, екстрагенітальні захворювання є додатковим чинником, що сприяє виникненню ВЗОМТ, особливо важливі при цьому вогнища хронічної інфекції (Quentin R., 2012). У когорті хворих жінок із сальпінгоофоритом, нашого дослідження ризик рецидивів ЗЗОМТ був пов'язаний із значним збільшенням анамнестичних випадків дитячих інфекційних захворювань (ВШ 4,33, 95% ДІ [2,14 – 8,73],  $p < 0,0001$ ), переважно вірусної етіології; хронічної запальної патології шлунково-кишкового тракту (ВШ 2,63, 95% ДІ [1,28 – 5,43],  $p = 0,009$ ), сечовидільної системи (ВШ 3,93, 95% ДІ [1,57 – 9,81],  $p = 0,003$ ); порожнинних оперативних втручань (ВШ 6,15, 95% ДІ [1,42 – 26,70],  $p = 0,015$ ); запаленням слизової оболонки піхви (ВШ 3,81, 95% ДІ [1,85 – 7,85],  $p = 0,0003$ ); дисплазією шийки

матки (ВШ 2,42, 95% ДІ [1,01 – 5,80],  $p = 0,05$ ); бактеріальний вагіноз (23,7%) та змішана форма ППСШ в анамнезі (28,9%).

Соматична патологія у дослідженні Чурикової М.С. (2014) була представлена, в першу чергу, хронічними запальними процесами різної локалізації, серед яких переважали захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, гастро-дуоденіт, коліт), сечовивідних шляхів (хронічний пієлонефрит, цистит). На третьому місці були хронічні запалення дихальної системи і ЛОР-органів (хронічний бронхіт, хронічний гайморит)(Чурикова М.С.,2014).Проте, згідно даних Ципурдеєвої Н.Д (2015) частота патології шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, ендокринної та сечовидільної систем у пацієток із ЗЗОМТ, не мала достовірних відмінностей (Ципурдеєва Н.Д.,2018).

З точки зору доказової медицини, кандидоз, бактеріальний вагіноз, не є захворюваннями, що передаються статевим шляхом, проте, сприяє зниженню колонізаційної резистентності, і як наслідок, активації умовно-патогенної мікрофлори (Degrange S. et al., 2008, Costi D.S. et al., 2008).

Згідно Національним рекомендаціям з діагностики ЗЗОМТ, при бімануального дослідженні важливо враховувати наявність чутливості при пальпації матки й тракції за шийку матки, збільшення та ущільнення матки, патологічні виділення з статевого тракту, наявність ознак спайкового процесу в малому тазі, в тому числі фіксації матки в ретрофлексии, невралгічні реакції в малому тазу (Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної практики «Запальні захворювання органів малого таза», згідно з діючим наказом МОЗ 582 від 15.12.03 р., 2007., Залізник В.О.,2015). У Національному британському керівництві по веденню ЗЗОМТ виділені так звані ймовірні симптоми ЗЗОМТ: болі внизу живота, діаспореунія, аномальні вагінальні кровотечі, патологічні виділення з піхви і шийки матки. До достовірних симптомів ЗЗОМТ відносять: білатеральнуболючість в нижніх відділах живота, при бімануальному дослідженні - чутливість уділянцідодатків матки, болюча тракція за шийку матки, підвищення температури тіла до 38° С (SpellbergB., etal. 2013). У

нашому проспективному клінічному дослідженні провідними симптомами при зверненні жінок до лікаря були: біль внизу живота (89,5%), субфебрильна температура (80,3%), синдром хронічного тазового болю (81,6%). При бімануальному дослідженні нами були діагностовані: болісна матка, болючість при зміщенні додатків, болючість при тракціях за шийку матки та збільшення розмірів додатків (100%), обмеження рухливості додатків (81,6%).

На наступному етапі було проведено імунологічні, мікробіологічні дослідження, куди входили такі методи: вивчення показників клітинних та гуморальних факторів вродженого імунітету, оцінка мікробіоценозу генітального тракту. Всі дослідження проводилися в першу фазу менструального циклу. Клініко-імунологічне, мікробіологічне дослідження проводили до початку лікування та після завершення терапії. Першим завданням дослідження було визначення етіологічної значущості умовно-патогенних мікроорганізмів у розвитку запального процесу, виявлення дисфункцій в локальному імунологічному статусі та уточнення доцільності виділення груп пацієток за етіопатогенетичним принципом.

Важливим фактором, що забезпечує захист від патогенних мікроорганізмів, є колонізаційна резистентність. Умовно-патогена флоравідіграє істотну роль у забезпеченні колонізаційної резистентності з одного боку, а також може бути причиною розвитку запального процесу з іншого боку, нами був вивчений мікробний пейзаж вагінального й цервікального секрету у пацієток із запальними процесами урогенітального тракту.

Частіше виявлявся *Gard.vag.* в порівнянні зі здоровими (37,3%). Наявність *Gard.vag.* діагностично значимому титрі багато в чому визначало і характер перебігу запального процесу. В результаті проведеного дослідження вдалося встановити значну частоту виділення *E.coli* у жінок із сальпінгоофоритом (35,6%). Також значно вище був і середній титр даного мікроорганізму. Пацієтки скаржилися на диспареунію, виділення зі статевих шляхів, різі при сечовипусканні. Клінічні прояви у таких жінок були



представлені каламутними жовтуватими виділеннями в значній кількості. Значним був відсоток виявлення грибів роду *Candida* (34,7%). За допомогою діагностичної системи «Флуороциноз» вдалося так само виявити такі важко культивовані мікроорганізми як *Mobiluncus* (17,8%), *Bacteroides fragilis* (16,1%), *Actynomices* (12,7%) та *Sneathiaspp/ Lepto.spp/ Fusobac.spp* (15,2%) їх присутність характерно для дисбіотичних станів генітального тракту.

Переважна кількість сучасних дослідників стверджує, що умовно-патогенні бактерії, що представляють ендogenous мікрофлору нижніх відділів статевих шляхів, приєднуються до специфічних збудників в процесі розвитку захворювання й визначають затяжний перебіг, а також хронізацію та подальше рецидивування запального процесу (Haggerty C. L. et al., 2003). На частку облигатних анаеробів, з більш ніж 40 різних видів умовно-патогенних збудників, припадає 60% (Подоніна Н.М., 2015). Практично всі мікроорганізми, присутні в піхві, за винятком лакто-і біфідобактерій, можуть брати участь у розвитку запального процесу (PreranaSharma, 2018). Проте, на думку Quentin, Retal. (2012) в 20-50% випадків ЗЗОМТ ніяких збудників виявити взагалі не вдається (Graesslin O., 2012).

Умовно-патогенні бактерії виявляються в нижніх відділах статевих органів та можуть з'явитися збудниками гнійно-запальних процесів різної локалізації. При цьому найчастіше з піхви і цервікального каналу виділяють *E. Coli* (Jerchel S. et al., 2014). Серед інших грам-негативних бактерій слід зазначити бактерії роду *Klebsiella*, які в асоціаціях з гонококком, хламідіями, анаеробами є причиною ЗЗОМТ (Уткін Є.В., 2009). *Pseudomonas aeruginosa* порівняно рідко виділяється з статевих шляхів здорових жінок. Однак її роль в етіології ЗЗОМТ, на думку дослідників, також невелика [30]. При підвищенні проліферації *Gardnerella vaginalis* на фоні пригнічення її головних антагоністів – лактобактерій, набуває патогенних властивостей, які проявляються у продукуванні деякими штамми ферменту спалідази, активної до глобулярних глікопротеїдів слизової оболонки вагіни (Залізняк В.О., 2015).

Також хотілося б відмітити достатньо високу кількість випадків вагінального дисбіозу (ВШ 18,2, 95% ДІ [7,81 – 42,50],  $p < 0,0001$ ), зниження лактобактерій ( $<10^5$ ) (ВШ 22,56, 95% ДІ [9,77 – 52,07],  $p < 0,0001$ ) у жінок клінічної групи дослідження, що узгоджується з даними інших дослідників (O. Garbin et al. 2012; Mitchell C., 2013).

Хотілося б зазначити на низькі показники виявлення патогенних мікроорганізмів збудників ППСШ - менше за 13,6%. Тоді, як за літературними джерелами, інфекції, що передаються статевим шляхом, є причиною ЗЗОМТу 60% випадків (Чулкова А.М., 2012). У розвитку ускладнених форм ЗЗОМТ в останні роки зростає роль актиноміцетів, особливо при тривалому використанні внутрішньоматкової контрацепції. При цьому вони асоціюються з найбільш важким перебігом запальних процесів органів малого тазу з формуванням перфорацій танориць різних локалізацій (Евсеев А.А.). Мікрофлора, асоційована з бактеріальним вагінозом, також може бути причиною розвитку ЗЗОМТ в 19,3% (Pleško V. et al., 2013). У той же час деякі дослідники не виявили зв'язку між БВ і розвитком гнійного запалення органів малого тазу (Lauer U., Shlatter C., 2005). У сучасних умовах у хворих гострими запальними захворюваннями додатків матки в 67-95% випадках висіваються переважно полімікробні асоціації, в яких домінуюча роль (73,3%) належить умовно-патогенним мікроорганізмам (кишкова паличка, епідермальний стафілокок, ентерокок) та анаеробів-бактероїди (Летяєва, О.І., 2014).

Настільки виразні зміни в складі мікробіоценозу генітального тракту жінок з сальпінгофоритом, свідчить про істотну роль умовно-патогенної мікрофлори в розвитку запального процесу органів малого тазу та диктують необхідність виявлення етіологічних агентів для визначення подальшої тактики терапії.

Проте, активація умовно-патогенної мікрофлори може статися тільки при наявності зниження імунореактивності макроорганізму, викликаній зовнішніми або внутрішніми причинами. В основі патогенетичних механізмів лежить дисбаланс в системі вродженого імунітету на локальному рівні. У

нашому дослідженні, у жінок із сальпінгофоритом були виявлені достовірні ( $p < 0,05$ ) порушення продукції про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні (зростання ІФН –  $\gamma$  та ФНП –  $\alpha$  у 2,9 рази та 2,1 рази, відповідно); збільшена у 5,2 рази лізосомальна активність нейтрофілів, зменшені активність (у 1,8 рази) та інтенсивність фагоцитозу (у 2,1 рази), підвищено функціонування киснево-мікробіцидної системи нейтрофілів, зменшені показники Ig A у 3,3 рази та підвищені у 1,7 рази IgG ( $p < 0,05$ ). Можливою причиною дисбалансу імуноглобулінів цервікального секрету у пацієток із сальпінгофоритом ймовірно пов'язано із надмірним «функціонуванням» імунної системи, що також може бути опосередковано наявністю вогнища хронічного процесу. Постійне напружене функціонування протягом тривалого часу призводить до виснаження ресурсів та, у кінцевому рахунку, може призвести до морфологічних змін, що сприятиме формуванню хибного кола патологічного запального процесу у маткових трубах та яєчнику.

За результатами дослідження Летяєвої О.І. (2014) ефекторні функції нейтрофілів цервікального секрету, при ЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку були істотно нижче показників здорових жінок ( $p = 0,01$ ). Відзначалося зниження кисневої бактерицидності. Вивчення спонтанного та індукованого НСТ-тесту нейтрофілів показало зниження вказаних показників в групах проблемної запальної патології, у порівнянні зі здоровими жінками. Функціональний резерв нейтрофілів цервікального секрету жінок із запальними захворюваннями уrogenітального тракту, був в 1,72 рази нижче в порівнянні зі здоровими жінками. Суттєвими також були порушення в системі гуморального ланки імунітету, було виявлено значне зниження концентрації IgA в цервікальному секреті обстежених жінок всіх груп. Зниження секреції IgA сприяє ослабленню антимікробної захисту слизової оболонки генітального тракту, може сприяти колонізації патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами піхви та цервікального каналу. Дослідження рівня IgG в цервікальному секреті показало, що при уrogenітальних мікст-

інфекціях, асоційованих із опортуністичними мікроорганізмами, його концентрація була підвищена в 1,61 рази в порівнянні зі здоровими жінками ( $p=0,01$ )(Летяєва О.І., 2014).

Вказані зміни можуть бути опосередковано компонентами збудників та прогресивним зростанням вогнища цитопатологічних змін, що супроводжувалося неефективною активацією адаптивної імунної відповіді, та може призвести до рецидиву ЗЗОМТ або до подальшої конверсії інфекції та розвитку піосальпінгсу та пельвіоперитоніту.

Згідно даних Виноградової О.П. (2014), інтегральний показник ступеня імунної недостатності (індекс Земскова), збільшувався у пацієнок з ЗЗОМТ в порівнянні зі здоровими жінками репродуктивного періоду. Серед показників гуморального імунітету дані істотно відрізнялися, концентрація Ig A і Ig M при розвитку ЗЗОМТ змінювалися незначно, в порівнянні клінічно здоровими жінками і в якості критеріїв оцінки ступеня тяжкості були мало інформативні. Тоді як проказники Ig G не тільки різко зростали з маніфестацією запального процесу, а й достовірно відображали тяжкість перебігу вищевказаного процесу. Зміна параметрів гуморального статусу при ЗЗОМТ характеризує місце фагоцитозу, що здійснюється за рахунок макрофагів в системі імунної відповіді та складається в їх взаємодії з Т-та В-лімфоцитами. Також автором, було виявлено, що при прогресуванні сальпінгофориту відбувалося подальше зниження фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів й макрофагів; порушення активації лімфоцитів за рахунок зниження концентрації компліменту; порушення утворення імунних комплексів, а також зміни вмісту імуноглобулінів класів M, G і A, що призводило до погіршення стану хворого та розвитку гнійно-септичних ускладнень(Виноградова О.П., 2014).

Важлива роль в діагностичному процесі належить УЗД. Правильність діагнозу при трансвагінальному УЗД при сальпінгиті становить 85%(RomosanG., 2013). У дослідженні Подоніної Н.М. (2015) у 78,5% випадків у пацієнок із сальпінгофоритом клінічна симптоматика в поєднанні з

даними УЗД дозволила зробити висновок про наявність гострого запалення. Для пацієнок з ускладненими формами ЗЗОМТ ехографія виявилася високоінформативним методом дослідження в 96,2% випадків (Подоніна Н.М., 2015). У нашому дослідженні у пацієнок із сальпінгофоритом були діагностовані наступні сонографічні знахідки: наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст (ВШ 6,03, 95% ДІ [2,27 – 16,07],  $p = 0,0003$ ), зниження ехогеності строми яєчників ВШ 5,98, 95% ДІ [2,04 – 17,53],  $p = 0,001$ , витягнуті та розширені маткові труби (ВШ 47,53, 95% ДІ [11,10 – 203,44],  $p < 0,0001$ ), наявність рідини у прозорі маткової труби та у Дугласовому просторі (53,3%), наявність інтра- (71,05%) та перитубарного злукового процесу (81,6%). При доплерометричному дослідженні у жінок із сальпінгофоритом були виявлені достовірне пришвидшення кровоплину у симетричних маткових та тубарних артеріях.

У дослідження Юрасова І.В. (2014) було вказано на те, що у пацієнок із ЗЗОМТ було виявлено зміну кількісних показників кровотоку в маткових, аркуатних та променевих артеріях, що підтверджалося зниженням тканинної перфузії в матці. Одним з маркерів запального процесу органів малого тазу було порушення кровотоку в судинах матки з переважанням пошкоджень переважно на рівні базальних та спіральних артерій, а також, автор стикався із складнощами при візуалізації кінцевих артерій, що на його думку свідчило про значне порушення перфузії тканини на тлі хронічного запального процесу (Шуршаліна А.В., 2011).

У результаті аналізу маркерів системного запалення у пацієнок із сальпінгофоритом нами були виявлені статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ), які проявлялися у вигляді підвищення показників сироваткової концентрації антимікробних протеїнів (дефензиву у 6,9 разів, неоптерину у 6,6 разів, та елафіну у 11,5 разів), а також зростання сигнального пептиду – СРП у 6,5 разів. До того ж показники гострої фази запалення (лейкоцитоз, ШЗЕ та індекс ЛШ) у жінок із сальпінгофоритом не мали вірогідної відмінності ( $p > 0,05$ ) у порівнянні із аналогічними результатами, що були отримані у

контрольній групі.

Подібної думку дотримуються й інші дослідники (Уткін Є.В., 2009). Загальноприйняті методи лабораторного дослідження мають певну діагностичну цінність, при визначенні їх в динаміці, лише у хворих з вираженими клінічними проявами захворювання, тоді як при стертому перебігу або при загостренні хронічного процесу їх значимість залишається невисокою (Виноградова О.П., 2014). Таким чином, оцінювати ступінь тяжкості запального процесу тільки за загальноприйнятими клінічними та лабораторними критеріями в даний час не є оптимальним. Важкі для діагностики стерті форми перебігу захворювання становлять основну проблему у вирішенні даної проблеми, так як пізня діагностика, недооцінка важкості тау зв'язку з цим неадекватна терапія сприяють хронізації та рецидивам запального процесу у додатках матки й може призвести у майбутньому до порушення репродуктивної функції жінки. Пошук критеріїв діагностики, заснованих на об'єктивних показниках, є вкрай актуальним.

В основі системної запальної реакції лежить запуск системи про- та протизапальних цитокінів, тому В.Е. Радзинський (2006) рекомендує визначення концентрації неоптерину, який згідно з літературними даними, відображає спільну дію різних цитокінів (Радзинський, В.Е. та ін., 2006). Результати дослідження Виноградової О.П. (2014) вказували на достовірне збільшення концентрації неоптерину у хворих з ЗЗОМТ в порівнянні зі здоровими жінками ( $7,46 \pm 0,67$ ) при легкому ступені показник збільшився в 7 разів, при середньому у 7,8 разів та при важкому зріс у 8,8 разів (Виноградова О.П., 2014).

Проведений Карімовою Г.Н. (2017) ROC аналіз чутливості та специфічності досліджених антимікробних пептидів (АМП), пресепсину (ПСП) та детоксикаційної ефективності альбуміну (ДЕА) при розвитку ендометриту показав, що високою діагностичною цінністю володіє ПСП, чутливість та специфічність якого склали: 90% та 78,26% ( $AUC = 0,897$ , cut-off = 147 пг / мл), а також ДЕА, також з досить високою чутливістю (69,7%) та

специфічністю - 81,8% (AUC = 0,756, cutoff = 40%). Порівняльний аналіз показників АМП (дефензин, елафін) показав, що найбільшою діагностичною цінністю в діагностиці ендометриту має дефензин: чутливість 62,22% та специфічність 75,61% (AUC = 0,683, cutoff = 9435,6нг / мл). Чутливість та специфічність елафіну складала: 71,7% та 60% відповідно (AUC = 0,601, cutoff = 13730 нг / мл)(PreranaSharmaetal., 2018). Таким чином, отримані обнадійливі результати використання нових прозапальних маркерів.

Подальше проведене лабораторне дослідження гормонального профілю у пацієток із сальпінгофоритом нашого клінічного проспективного показало, що переважна більшість жінок із запальною патологією додатків матки мала обмежений фолікулярний резерв (зниження сироваткових показників антимюлерова гормона у 2,4 рази та інгібін В у 1,5 рази), низький рівень фолікулостимулюючого гормону (у 1,6 рази) та сироваткового прогестерону (у 2,5 рази). За даними літератури, оцінка оваріального резерву у пацієток з ЗЗОМТ показала, що більшість хворих на сальпінгофорит жінок мали низький оваріальний резерв ( $p < 0,001$ ). На підставі вище викладеного, Юрасовим І.В. (2014), крім проведення прегравідарної підготовки, пацієткам з ЗЗОМТ була використана індукція овуляції (Юрасов, І.В., 2014). Згідно з даними ряду дослідників, підтримку ЛФ в індукованому циклі використовують практично всі фахівці. Для підтримки ЛФ використовують ХГЧ, прогестерон в різних формах і способах введення, естрогени, або всі названі препарати одночасно (Серов, В. Н. та ін., 2014). Також, прийнято вважати, що результатом запальних процесів є склеротичні зміни в оваріальній тканині та судинах, що прилягають до сальпінгофорита, що призводить до стазу крові (Тітов, Д.С., 2016).

На наступному етапі дослідження ми оцінювали клінічну ефективність терапевтичних заходів з приводу сальпінгофориту. За умовами проспективного дослідження були виділені три репрезентативні клінічні групи. До першої клінічної групи були віднесені жінки із сальпінгофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ

(n= 48), удругу клінічну групу були зараховані 54 пацієнтки із сальпінгофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ та реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, комплексну протиспайкову терапію (фізіотерапевтичні методи та лідазу в/м). 50 хворих на сальпінгіт, які на доданок до лікування основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ отримували власно-розроблену реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, протиспайкову терапію (Дістрептаза), ін'єкційний біологічний препарат Інфламафертин, прогестаген (Лютеїна)) складала третю клінічну групу.

Оцінку ефективності лікування проводили на 3, 7, 14-у добу від початку лікувальних заходів. Основними критеріями оцінки ефективності терапії вважали: ліквідація клінічних симптомів захворювання (больовий синдром, лихоманка, виділення); відсутність етіологічного збудника; відсутність рецидивів захворювання при динамічному спостереженні; нормалізація бактеріологічних та біохімічних показників).

Основним компонентом лікування ЗЗОМТ є антибіотики. Вирішення питання адекватності та своєчасності антибактеріальної терапії стоїть найгостріше та є найбільш актуальним (Юрасов І.В., 2014). В даний час клінічні керівництва пропонують різні схеми терапії ЗЗОМТ, й хоча групи антибактеріальних препаратів використовуються одні й ті ж, допускаються відмінності в дозах, режимі та комбінації препаратів. В умовах стаціонару внутрішньовенне введення препаратів має тривати не менше 24 годин після появи симптомів клінічного поліпшення, потім пацієнтку слід переводити на пероральний режим прийому препаратів. Системна антимікробна терапія спочатку призначалася всім пацієнткам з ВЗОМТ емпірично, а потім має коригуватися в залежності від клінічного стану пацієнтки і виду визначається мікробного агента (Taylor-Robinson D, et al. 2012).

При аналізі результатів дослідження враховували позитивний клінічний ефект; позитивний мікробіологічний ефект; позитивний імунологічний ефект; позитивний вплив на гормональний метаболізм; позитивний ефект що був



пов'язаний із репродуктивними планами пацієнтки.

Нами було встановлено, що комплексна терапія сальпінгоофориту у жінок з третьої клінічної групи, які отримували додатково препарат для відновлення біоценозу піхви, протиспайкову терапію, інфламафертин та прогестаген мала достовірну перевагу за клінічною ефективністю ( $p < 0,05$ ). Вказана перевага визначалась у вигляді скорочення термінів зникнення та зменшення інтенсивності больового синдрому ( $2,8 \pm 0,3$  доба у III групі, проти  $4,6 \pm 0,5$  та  $5,8 \pm 0,6$  діб, відповідно для пацієток з II та I клінічних груп).

Також ми діагностували, у жінок хворих на сальпінгоофорит з III клінічної групи, достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження сироваткових показників маркерів системного запалення на 7 та 14 добу від початку комбінованого лікування, відносно аналогічних показників у групах порівняння: СРП до  $8,2 \pm 1,2$  мг/л та  $4,4 \pm 0,6$  мг/л, неоптерину до  $12,5 \pm 1,8$  нмоль/л та  $7,2 \pm 0,8$  нмоль/л, елафіну до  $84,2 \pm 10,6$  нг/мл та  $46,4 \pm 5,4$  нг/мл).

Хотілося б відзначити позитивний вплив комбінованої терапії на стану вагінального біоценозу. Нами було зазначено збільшення випадків нормоценозу у пацієток з III групи на 14 та 30 добу від початку лікування порівняно з хворими на сальпінгоофорит з другої групи -  $p = 0,02$  та  $p = 0,01$  і першої клінічної групи -  $p = 0,0002$  та  $p = 0,0005$ , відповідно. Подібно до зменшення випадків вагінального дисбіозу було встановлено й зростання кількості лактобактерій у піхві у жінок, які отримували комбіновані лікування, проти пацієток з I та II груп нашого проспективного дослідження, як на 14 добу - ВР 2,64, 95% ДІ [1,60 – 4,38],  $p = 0,0002$  та ВР 1,99, 95% ДІ [1,17 – 3,40],  $p = 0,011$ , так й 30 день від початку лікування - ВР 7,29, 95% ДІ [2,33 – 22,87],  $p = 0,0007$  та ВР 5,45, 95% ДІ [1,71 – 17,41],  $p = 0,004$ , відповідно. Таким чином, з вищевикладеного випливає, що існує необхідність проведення заходів по відновленню біосистеми піхви, оскільки наявна в піхві умовно-патогенна флора може набути властивостей патогенності і бути причиною відновлення запального процесу.

Використання комбінованої терапії сприяло нормалізації показників

локального імунітету у цервікальному слизу: зменшення ІФН –  $\alpha$ , відносно показників у I групі дослідження ( $p < 0,05$ ); ІФН –  $\gamma$ , відносно показників у I та II клінічних групах дослідження ( $p < 0,05$ ); ФНП –  $\alpha$  відносно показників у I та II клінічних групах дослідження ( $p < 0,05$ ), IgG відносно показників у I та II клінічних групах дослідження ( $p < 0,05$ ) та зростання Ig A відносно показників у I та II клінічних групах дослідження ( $p < 0,05$ ). Також нами було відмічено, що при застосування розробленої власно реабілітаційної терапії достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищувались активність і інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів, відносно отриманих показників у пацієток першої та другої груп проспективного дослідження.

Лікування, що отримували хворі на сальпінгоофорит жінки третьої клінічної групи сприяло відновленню нормального кровоплину в маткових та артеріях маткових труб, а саме призводило до зменшення максимальної швидкості кровоплину ( $p < 0,05$ ) та пульсаційного індексу ( $p < 0,05$ ), відносно аналогічних показників у пацієток I та II груп проспективного дослідження.

Ми зазначали, у жінок III клінічної групи, відновлення біохімічних маркерів оваріального резерву, а саме підвищення рівню інгібіну B, відносно аналогічних показників у жінок з першої та другої груп дослідження ( $p < 0,05$ ). Проведення реабілітаційних заходів у пацієток із сальпінгоофоритом з використанням консервативних методів дозволило реалізувати й репродуктивний потенціал.

Ефективність проведеної комбінованої терапії, порівняно із показниками у пацієток з першої та другої клінічних груп дослідження, була підтверджена через 12 місяців від початку проведення лікування за достовірним зменшенням випадків рецидивів сальпінгоофориту - ВР 1,83, 95% ДІ [1,28 – 2,62],  $p = 0,0009$  та ВР 1,57, 95% ДІ [1,10 – 2,22],  $p = 0,012$ , й кількості випадків больового синдрому (ВР 3,65, 95% ДІ [1,29 – 10,30],  $p = 0,015$  та ВР 3,47, 95% ДІ [1,235 – 9,76],  $p = 0,02$ , відповідно.

Нами було відзначено й збільшенням випадків нормалізації оваріоменструальної функції у пацієток з III клінічної групи, ВР 0,815, 95% ДІ [0,68

– 0,98],  $p = 0,03$  (I група) та ВР 0,805, 95% ДІ [0,67 – 0,96],  $p = 0,02$  (II група). Достовірне зменшення випадків бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу також було більш притаманно для представниць третьої клінічної групи, порівняно із пацієнтками першої та другої груп, ВР 9,37, 95% ДІ [2,30 – 38,25],  $p = 0,002$  та ВР 6,25, 95% ДІ [1,47 – 26,47],  $p = 0,01$ , відповідно.

Нарешті, збільшення кількості спонтанних вагітностей у пацієток III групи порівняно із жінками, які пройшли лікування сальпінгофориту у I групі - ВР 0,46, 95% ДІ [0,22 – 0,96],  $p = 0,04$  та достовірним переважанням фізіологічних пологів у жінок, які в якості лікування отримували комбіновану терапію ВР 0,19, 95% ДІ [0,07 – 0,53],  $p = 0,002$  та ВР 0,565, 95% ДІ [0,35 – 0,92],  $p = 0,02$ , проти відповідно пацієток I та II клінічних груп нашого проспективного дослідження.

#### **Основні наукові результати розділу опубліковані у працях:**

1. Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Гончаренко О.М. Сучасні аспекти оптимальної терапії сальпінгофориту. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. №4. С.58-62.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання акушерства та гінекології, яке полягає у вдосконаленні лікування та відновлення функції яєчників при рецидивних сальпінгофоритах на основі встановлення взаємозв'язків гормонального гомеостазу, стану імунної системи та ультразвукових характеристик і особливостей матково-оваріального кровотоку.

1. Характерними клінічними проявами запальних захворювань придатків матки у жінок є наявність больового синдрому (абдомінального та вагінального) різної інтенсивності (89,5%), гіпертермія у (90,8%) пацієнток, порушення оваріо-менструального циклу у вигляді дисменореї (75%), міжменструальних маткових кровотеч -(23,0%), порушення мікробіоти піхви з переважанням змішаного (72,7%) інфікування.

2. Особливістю гормонального гомеостазу жінок із сальпінгофоритами є зниження рівня прогестерону в лютеїнову фазу (22-24 день менструального циклу) склавши в середньому ( $11,2 \pm 1,6$ ) нмоль/л у порівнянні з контрольною групою жінок, у яких сироватковий прогестерон знаходився у межах ( $28,5 \pm 2,6$ ) нмоль/л ( $p < 0,05$ ) та зниження рівня АМГ до ( $0,84 \pm 0,1$ ) нг/мл у жінок основної групи в порівнянні із значенням в групі контролю ( $1,92 \pm 0,2$ ) нг/мл .

3. Для жінок з рецидивним сальпінгофоритом характерні наступні сонографічні зміни: наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст (40,1 %), зниження ехогеності стромы яєчників (34,2%), витягнуті та розширені маткові труби (66,5%), наявність рідини у прозорі маткової труби (42,8%) та у Дугласовому просторі (53,3%), наявність інтра- та перитубарного злукового процесу (71,05%) та (81,6%) відповідно. При доплерометричному дослідженні оваріального кровотоку жінок із рецидивним сальпінгофоритом виявлене достовірне підвищення пульсаційного індексу ( $(2,4 \pm 0,3)$  см/с проти  $(0,9 \pm 0,15)$  см/с) та індексу резистентності ( $(1,7 \pm 0,25)$  см/с

проти  $(0,6 \pm 0,15)$  см/с) в яєчникових артеріях, з одночасним зниженням швидкості кровоплину ( $(6,4 \pm 1,8)$  см/с проти  $(16,8 \pm 2,2)$  см/с), ( $p < 0,05$ ).

4. За результатами бактеріологічного дослідження встановлено, що у пацієнок із запальним ураженням додатків матки достовірно ( $p < 0,05$ ) переважає кількість випадків вагінального дисбіозу (48,7%), зменшення кількості лактобактерій. У структурі дисбіозів у жінок клінічної групи дослідження значно переважають змішаний та анаеробний форми, найбільш частішими у складі аеробно-анаеробних асоціацій зустрічаються *Gardnerella vaginalis* - (37,3%) та *E.coli* - (41,5%).

5. При аналізі показників локального імунітету у пацієнок із запальним ураженням додатків матки достовірно переважає ( $p < 0,05$ ) дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету, збільшена лізосомальна активність нейтрофілів ( $(146,5 \pm 21,6)$  у.о. проти  $(28,6 \pm 3,6)$  у.о), зменшені активність та інтенсивність фагоцитозу ( $(48,7 \pm 3,4)$  % та  $(9,4 \pm 1,6)$  %, відповідно), підвищено функціонування киснево-мікробоцидної системи нейтрофілів ( $(38,8 \pm 3,7)$  % проти  $(24,6 \pm 2,2\%)$ ), зменшені показники гуморальної ланки імунітету.

6. При оцінці маркерів системного запалення у жінок із сальпінгофоритом діагностовано статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ), які проявлялися у вигляді підвищення показників сироваткової концентрації антимікробних протеїнів: дефензину ( $(518,3 \pm 70,2)$  проти  $(74,6 \pm 8,4)$ ), неоптерину ( $(44,2 \pm 5,1)$  проти  $(6,7 \pm 0,8)$ ) та елафіну ( $(486,5 \pm 58,4)$  проти  $(42,4 \pm 4,6)$ ), а також зростання сигнального пептиду – СРП.

7. Створення комплексної системи лікувально-профілактичних заходів жінкам із сальпінгофритами сприяє відновленню репродуктивної функції та настанню вагітності у 3,85 разів частіше, ніж при традиційній схемі лікування.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Виявлені особливості гормональних змін у жінок з сальпінгоофоритами обумовлюють необхідність індивідуального вибору корекції порушень гормонального гомеостазу.

Патогенетично обґрунтована доцільність та розроблені схеми застосування судинних препаратів, місцевих антитромботичних ферментних засобів в комплексі реабілітаційних заходів при аднекситах. Доведена ефективність застосування біопрепаратів, доцільність етапної медикаментозної реабілітації.

1. До плану обстеження хворих на запальні захворювання придатків матки рекомендується включати дослідження мікробного пейзажу піхви з визначенням ступеня дисбіозу, дослідження цервікального слизу з визначенням рівнів цитокінів, фагоцитарної активності нейтрофілів, дослідження рівня сигнальних пептидів системного запалення, визначення гормонального профілю (ФСГ, ЛГ, прогестерону, АМГ), УЗД та доплерометрію органів малого тазу.

2. З метою корекції порушень кровообігу внутрішніх статевих органів, до схеми лікування хворих на запальні захворювання придатків матки, рекомендується додавати засоби, що покращують мікроциркуляцію, зокрема тканинний антигіпоксанти депротейнізований гемодериват із крові телят, ін'єкційний біологічний препарат Інфламафертин та місцевий двокомпонентний тромболітик з стрептокіназою та стрептодорназою. Протипоказом до застосування є індивідуальна непереносимість.

3. З метою корекції лютеїнової фази, до схеми лікування хворих на запальні захворювання придатків матки, рекомендується додавати мікронізований прогестерон peros по 50мг двічі на добу з 15 по 25 день менструального циклу розтягом 3-6 місяців.

4. При запальних захворюваннях придатків матки рекомендовано

призначати комбінацію з препаратів: місцевий тромболітик з вмістом стрептокінази та стрептодорнази perrectum по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом перших 3 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів; засіб, що покращує мікроциркуляцію, ін'єкційний біологічний препарат Інфламафертин по 2 мл в/м через день №10.

Розроблений нами метод зменшує час перебування хворих жінок в стаціонарі вдвічі і може застосовуватись в умовах жіночої консультації .

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику гінекологічного відділення пологового будинку №2 та центру репродуктивної медицини „РемедіВін” м. Вінниці.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абрамова С.Н. *Фармакотерапия обострений хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы с использованием гепона и лонгидазы*: автореф. дис. канд. мед. наук. Курск, 2017. 23 с.
2. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. СПб. : Спецлит, 2005. 459 с.
3. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия. *Запорожский мед. журнал*. 2014. № 4 (85). С. 63-68.
4. Адамян Л.В., Белобородов С.М., Холин А. Современные принципы антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Проблемы репродукции*. 2005. № 6. С. 31-38.
5. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Цыпурдеева Н. Д., Юркова И.К., Кахиани М.И., Коган И.Ю., Кветной И.М. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней*. №6.2015 С.17-25
6. Аксененко В.А., Лавриненко Е.Б., Яхья Ж.М. Профилактика репродуктивных потерь у женщин с воспалением придатков матки. *Мать и дитя: матер. VI Регионального научного форума*. Ростов-на-Дону, 2012. С. 130-131.
7. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии/ Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С. и др. *Акуш. и гинек.* 2004. № 1. С. 3-6.



8. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высококчувствительные методы определения С-реактивного белка. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 1. С. 25-28.
9. Алексеев Н. А. *Анемии: практическое руководство*. СПб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.
10. Аленькина С.В. *Клинико-лабораторные критерии тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного периода*: дис. канд. мед. наук. Саратов, 2011. 139 с.
11. Альхимович В.А., Пекарев О.Г., Карпов А.В. Роль цитокинового комплекса в патогенезе острых послеабортных метроэндометритов. *Мать и дитя: матер. XIV Всероссийского научного форума*. М., 2006. С. 315-316.
12. Анализ наблюдения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза с нетипичной клинической картиной/ Чевычалова Е.В., Коваль Е.Ю., Меленюк И.Г. и др. *Мать и дитя: матер. I Регионального научного форума*. Казань, 2007. С. 358-359.
13. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей/ Под ред. Радзинского В.Е., Козлова Р.С., Духина А.О. М., 2013. 16 с.
14. Артымук Н.В., КираЕ.Ф., Кондратьева Т.А. Эффективность и безопасность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы. *Журнал акуш. и женск. болезней*. 2010. № 4. С. 24-29.
15. Атыканов А.О., Осмоно М.Б. Эффективность лечения и исходы хронических воспалительных заболеваний придатков матки у женщин репродуктивного возраста. *Вестн. Кыргызско–Российского славянского ун-та*. 014. Т. 14, № 4. С. 28-31.

16. Афанасьева А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 6. С. 11-13.

17. Багирова Х. Г. Влияние операционного стресса на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту у гинекологических больных. *Мать и дитя: матер. VIII Всероссийского научного форума*. М., 2006. С. 326.

18. Бецкий О.В., Девятков Н.Д., Лебедева Н.Н. Лечение электромагнитными полями. Ч.1. Источники и свойства электромагнитных волн. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2000. №7. С. 24-29.

19. Бисюк Ю.В., Голева И.В. Патоморфоз воспалительных заболеваний органов малого таза и пути повышения эффективности оказания экстренной гинекологической помощи. *Мать и дитя : материалы 8 Всеросс. форума*. М., 2006. С. 332-333.

20. Борщева А.А., Перцева Г.М., Мирошникова Э.М. Деринат как один из компонентов лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. *Мать и дитя: матер. II Регионального научного форума*. Сочи., 2008. С. 125.

21. Бурова Е.В. Комплексное лечение острого воспаления придатков матки с использованием внутритканевого электрофореза антибиотиков. Дисс. к.мед.наук. 2012. Волгоград, 131 с.

22. Вдовиченко Ю.П. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии. *Здоровье женщины*. 2012. №4. С.102-108.

23. Вдовиченко Ю.П., Герасимова Т.В., Гопчук Е.Н. Современные подходы к лечению сальпингоофорита с неосложнённым течением в амбулаторных условиях. *Здоровье женщины*. 2014. №9. С.94-97.

24. Верес И.А. Коррекция метаболических нарушений при сальпингоофоритах. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2016. № 51. С. 6-15.

25. Виноградова О.П. Воспалительные заболевания органов малого таза с позиции синдрома системного воспалительного ответа. Дисс. д. мед. наук. Волгоград, 2014. 236 с.

26. Виноградова О.П., Коршунов Г.В. Взаимоотношения между уровнями некоторых цитокинов и эндогенной интоксикацией при остром сальпингоофорите. *Мать и дитя: матер. III Регионального науч. форума*. Саратов, 2009. С. 53.

27. Влияние ионов некоторых металлов на активность глутатионпероксидазы в норме, при экспериментальном токсическом гепатите и действии веществ-протекторов/ Шульгин К.К., Попова Т.Н., Рахманова Т.И., Агарков А.А. *Фундаментальные исследования*. 2008. № 7. С. 50-51.

28. Влияние природных факторов на гормональный статус женщины с хроническим сальпингоофоритом/ Щетинина Ю.С., Константинова О.Д., Котова Л.И., Паршина А.А. *Оренбургский медицинский вестник*. 2015. Т. III. № 1(9). С. 29-34,

29. Возможность использования показателей хемилюминесценции для определения особенностей течения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов/ Согибян А.С., Беляевская М.С., Лебедева Е.А. и др. *Мать и дитя: матер. XII Всероссийского научного форума*. М., 2011. С. 419-420.

30. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы)/ Зароченцева Н.В. и др. *Гинекология*. 2013. Т. 15. №4. С. 65-69.

31. Воспалительный ответ и изменения гемостаза у больных с осложненными формами гнойных воспалительных заболеваний придатков матки/ Кондранина Т.Г., Горин В.С., Молоткова Е.Д. и др.

Мать и дитя: матер. IV Регионального науч. форума. Екатеринбург, 2010. С.148-149.

32. Восстановительное лечение в сохранении репродуктивного здоровья женщины/ Серов В.Н. и др. *Курортные ведомости*. 2007. № 4. С. 13-14.

33. Гараева Г.В., Кульмухаметова Н.Г. Опыт применения контрацептивного кольца Нова-Ринг у женщин с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом и сопутствующей патологией гепатобилиарной системы. Мать и дитя: матер. XXIV Всеросс. науч. форума. М., 2006. С. 354.

34. Гизингер О.А., Долгушин И.И. Система провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с урогенитальным хламидиозом. *Цитокины и воспаление*. 2006. Т. 5, № 4 С. 13-16.

35. Гинекология/ Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Щербина Н. А., Юровская В.П. 3-е изд., стереотип. Ростов на Дону : Феникс, 2002. 576 с.

36. Гинекология/ под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. М. : ГЭОТАР- Медиа, 2005. 432 с.

37. Гинекология: Национальное руководство/ под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.

38. Гинекология: учебник / под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. С. 317-343.

39. Гомберг М.А., Соловьева А.М., Борщева Е.В. Этиотропное лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 6, № 3. С. 68-72.

40. Горин В.С., Кондранина Т.Г., Потехина Н.Г. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2012. № 5. С. 18-23.

41. Горностаева И.Н., Хрипунова Г.И. Эпидемиологические аспекты обострения хронических воспалительных заболеваний репродуктивных органов. Мать и дитя: матер. III Регионального науч. форума. Саратов, 2009. С. 71-72.

42. Горшилин А.В. *Возможности озоно- и иммунотерапии в комплексном лечении больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза*: Дисс. канд. мед. наук. М., 2010. 186 с.

43. ГОСТ Р 53079.1–2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Описание методов исследования. 2008. 7 с.

44. Грищенко О.В., Лахно И.В. Новые акценты в лечении пациенток воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Здоровье женщины*. 2013. № 9. С. 147-151.

45. Грищенко О.В., Струк Т.А. Комплексная реабилитационная терапия у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза – залог сохранения репродуктивной функции. *Здоровье женщины*. 2011. № 6. С. 143-150.

46. Губанищева Е.В., Сергеева О.С., Сидорова Л.Д. Профилактика нарушения репродуктивной функции у женщин с воспалительными процессами придатков матки. Мать и дитя: матер. III Регионального науч. форума. Саратов, 2009. С. 77-78.

47. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М. : Триада-Х, 2004. 176 с.

48. Данилов А.Ю., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. Лапароскопический доступ в хирургическом лечении гнойных tuboовариальных образований и септических послеоперационных осложнений в гинекологии. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве : матер. конф. М., 2002. С. 286-288.

49. Девятков Н.Д., Бецкий О.В. Особенности взаимодействия миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине: сб. научн. тр. М., 1985. С. 108-117.

50. Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Коненков В.И. Влияние различных способов введения антибиотиков на состояние лимфоидных клеток слизистых оболочек гениталий при лечении острых сальпингитов и оофоритов у женщин. *Росс. вестн. акуш.-гинеко.* 2013. Т. 13, № 1. С. 7-11.

51. Дикова С.Н., Уткин Е.Н. Современные аспекты терапии гнойных форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2006. Т. 55, спецвыпуск. С. 18-19.

52. Динамика клинико-гематологических показателей, обмена железа и свободно-радикального окисления липидов у больных железодефицитной анемией на фоне комплексного лечения/ Абдулина Л. Р. и др. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2007. № 8. С. 41-43.

53. Довлетханова Э.Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (роль ИППП в развитии ВЗОМТ). *Медицинский совет.* 2013. № 8. С. 62-65.

54. Дроздов В.А. Коррекция физиологического дефицита железа. *Врач* (специальный выпуск). 2007. С. 16-18.

55. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consilium Medicum.* 2007. Т. 9. № 6. С. 25-28.

56. Дубчак А.Е. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. *Здоровье женщины.* 2013. №2. С. 51-55.

57. Ермолина Л.Н., Просекова Е.В., Родионова О.М. Локальный и системный уровень фактора некроза опухоли (а-TNFU) и его динамика

у беременных с рецидивирующим 211 генитальным герпесом. *Цитокины и воспаление*. 2006. Т. 5, № 4. С. 20.

58. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н., Смоленов И.В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2004. Т. 6, № 2. С. 193-200.

59. Зайцев А.А. Левофлоксацин в лечении хирургических генерализованных инфекций. *Инфекции в хирургии*. 2004. Т. 2, № 1. С. 17-19.

60. Значимые дополнительные признаки воспалительных заболеваний органов малого таза/ Чулкова А.М., Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Хлынова С.А. Мать и дитя: матер. XVIII Всероссийского научного форума. М., 2012. С.396-397.

61. Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., Курыгина А.А. Эндолимфатическая и лимфотропная лекарственная терапия в абдоминальной хирургии. СПб.: Фолиант, 2005. 223 с.

62. Иммунная реабилитация гинекологических больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза/ Буянова С.Н. и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006. Т. 6, №2. С. 63-67.

63. Иммунные нарушения и их коррекция у больных с гнойными ВЗОМТ: проблемы и решения/ Щукина Н.А. и др. Мать и дитя: Матер. V Регионального науч. форума. Геленджик, 2011. С. 290-291.

64. Иммунологические аспекты электротерапии острого воспаления придатков матки. Труды Всемирного конгресса по клинической и иммунной патологии/ Стругацкий В.М. и др. Сингапур, 2002. С. 323-324.

65. Иммунологические параметры у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки/ Шатунова Е.П. и др.

Мать и дитя: матер. Ш Регионального науч. форума. Саратов, 2009. С. 315.

66. Инфекции в акушерстве и гинекологии/ Под ред. В.И. Прилепской ; пер. с англ. Э.Э. Петерсон. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 352 С. 218

67. Инфекции в акушерстве и гинекологии/ Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 464 с.

68. Использование новых технологий в лечении больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки/ Макаренко Т.А. и др. *Росс. вестн. акуш.-гинеколог.* 2011. № 1. С. 63-66.

69. Каримова Г.Н. *Совершенствование клинико-лабораторных подходов к прогнозированию, диагностике и тактике лечения пациенток с послеродовым эндометритом*: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2017. 25 с.

70. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2004. №3. С. 4-8.

71. Касабулатов Н.М., Мешалкина И.В. Применение иммуноглобулина и виферона-3 при эндометрите после кесарева сечения. *Мать и дитя : материалы 6 Росс. М., 2004. С. 87.*

72. Качалина Т.С., Гречканев Г.О. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии. Н.Новгород, 2007. 292с.

73. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Невмятуллин А.Л. Применение медицинского озона в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. *Акушерство и гинекология.* 2000. №№ 6. С. 20-23.

74. КВЧ-терапия в клинической практике/ Гедымин Л.Е., Галант М.Б., Колникова Т.В., Баланарева Л.З. Миллиметровые волны в



биологии и медицине : 12-й Росс. симпозиум с междунар. участием. М.: ИРЭ РАН, 2000. С. 45-49.

75. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с.

76. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 800 с.

77. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2/ Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 405-425.

78. Князева В.О. *Состояние гуморального иммунитета и перекисного окисления липидов у женщин после прерывания беременности в поздние сроки в условиях КВЧ-терапии: автореф. дисс....* к.мед.н. Новосибирск, 2007. 20 с.

79. КоганБ.Г., ГордееваГ.Д. Выбор антибиотиков при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии. *Репродуктивная эндокринология*. 2013. Т. 6. С.57-62.

80. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики. *Цитокины и воспаление*. 2006. Т.5, № 2. С. 15-29. 213.

81. Козлов В.К. Лекарственные средства заместительной иммунотерапии в профилактике и комплексном лечении хирургического сепсиса. *Украин. журн. экстремальн. мед.* 2005. Т. 6, № 1. С. 44-60.

82. Козлов Р.С., АндрееваИ.В., СтецюкО.У. Основные аспекты безопасности антибиотиков в амбулаторной практике : мифы и реальность. Пособие для врачей. Смоленск : МАКМАХ, 2013. 64 с.

83. Кондратьева Ю.С., НеймаркА.И., АлиевР.Т. Использование макролидов в терапии дизурических расстройств, протекающих на фоне урогенитальных инфекций, у женщин репродуктивного возраста. *Росс. вестн. акуш.-гинеко.* 2011. № 1. С. 77-81.

84. Контрацепция (возможности и опасности)/ Сенчук А.Я. и др. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 224 с.

85. Корженевский А.А. Иммунный статус и иммунокоррекция пациентов с гнойно-септическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология*. 2005. Т. 6, № 2. С. 259.
86. Корженевский А.А. Особенности клинико-иммунологических показателей с учётом характера гнойно-воспалительного процесса. *Иммунология Урала : матер. IV конф. иммунологов Урала*. Уфа, 2005. С. 64.
87. Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. *Репродуктивная эндокринология*. 2013. №1(9). С. 78-85.
88. Котловский В.И., Укыбасова Т.М., Каримова Б.Ж. Лапароскопическая хирургия и озонотерапия в лечении пельвиоперитонитов. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней/ Под ред. Кулакова В.И., Адамян Л.В. М., 2001. С. 389-390.
89. Кохреидзе Н.А. *Воспалительные заболевания гениталий у девочек: особенности диагностики, лечения и профилактики*: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.01. Санкт-Петербург, 2016. 251 с.
90. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс, 2001. 288 с.
91. Кузнецов М.В. *Клинико-иммунологические особенности воспалительных заболеваний придатков матки гонорейной этиологии*: дис. канд. мед. наук: 14.01.01. М., 2017. 111 с.
92. Кузнецова М.Н., Виноградова О.П. Окислительный стресс при воспалительных заболеваниях органов малого таза в гинекологии. *Мать и дитя: матер. VII Регионального науч. форума*. Геленджик, 2014. С. 234-235.
93. Кузнин Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005. № 2. С. 3-16.

94. Кузьмин В.Н. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Лечащий врач*. 2007. №10. С. 82.
95. Кулага О.К., Михалевич С.И. Концепция патогенеза воспалительных процессов гениталий. *Охрана материнства и детства*. 2010. № 1-15. С. 77.
96. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. *Акуш. и гинек.* 2002. № 1. С. 3-6.
97. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Белобородов С.М. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки. *Гинекология*. 2005. Экстравыпуск: Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии. С. 3-5.
98. Кулаков В.И., Серов В.Н., Гаспаров А.С. Воспалительные заболевания женских половых органов. Гинекология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. С. 423-523.
99. Куперт А.Ф., Куперт М.А. Лечение послеродового эндометрита с применением протеолитических ферментов. *Вестн. Рос. асс. акуш.-гин.* 2000. № 3. С. 86-90.
100. Курашвили Л.В. Характеристика отдельных групп белков при патологических состояниях. Клинико-диагностическое значение изменений белков крови при воспалении: пособие для врачей. 2004. С. 20-22.
101. Кутырева Г.В., Качалина Т.С., Акуленко С.В. Минимально инвазивные вмешательства под контролем УЗС в лечении гнойно-воспалительных опухолей малого таза у женщин. *Мать и дитя: матер.* IV Съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008. С. 393-394.
102. Летяева О.Н. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клинико-лабораторные аспекты. *Акушерство и гинекология*. 2014. №4. С.88-92.

103. Липатов Д.В., Бахтияров К.Р. Сравнительная оценка эффективности экзогенного монооксида азота и импульсного высокоинтенсивного оптического облучения в лечении больных гнойным воспалением придатков матки. *Мать и дитя: матер.* XIV Всероссийского научного форума. М., 2006. С. 436-437.

104. Локальный иммунитет влагалища после проведенной эмпирической антибактериальной терапии у женщин с острыми формами сальпингоофоритов/ Торговицкая И.П., Елисеева Е.В., Хижняк Г.И., Мелетинских О.А. *Мать и дитя: матер.* XIV Всероссийского научного форума. М., 2006. С.533.

105. Маевская Н.Ф., Абрамченко В.В. Антибиотикотерапия у больных с воспалительными заболеваниями гениталий. Критические состояния в акушерстве и гинекологии. *Мат. III Всеросс. науч.-практ. конф.* Петрозаводск, 2005. С. 126-128.

106. Макаров О.В., Гельдфан Е.С., Платова Е.С. Оценка эффективности режимов антибактериальной терапии при осложненных формах воспалительных заболеваний органов малого таза. *Акуш. и гинек.* 2002. № 5. С. 19-23.

107. Макацария А.Д. Понятие о синдроме системного воспалительного системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 18-37.

108. Манухин И.Б., Матафонов В.А., Мамедов Ф.М. Эффективность чрескожного магнитолазерного облучения крови при остром сальпингоофарите. *Вопросы курортологии, физиотерапии, ЛФК.* 2000. № 1. С. 32-35.

109. Марзиева Т.А., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Нарушения коагуляционного еостаза у пациенток с острым сальпингоофоритом. *Фундаментальные исследования.* 2013. № 7-1. С. 130-132

110. Медико-социальные аспекты внутриматочной контрацепции и состояние здоровья женщин при ее сверхдлительном использовании/ Пестова Т.Н. и др. *Гинекология*. 2003. Т. 5. № 5. С. 210–212.

111. Методология изучения системного воспаления/ Гусев Е.Ю. и др. *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7, № 1 С. 15-23.

112. Микробиологическая оценка состояния влагалища и цервикального канала у пациенток с острым аднекситом/ Пахилова Е.В., Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Буров А.В. *Мать и дитя: матер.* IV Регионального науч. форума. Екатеринбург, 2010. С. 224-225.

113. Микробиологическая характеристика воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин/ Богданова А.М., Ковалёв В.В., Глухов Е.Ю., Бейкин Я.Б. *Мать и дитя: матер.* IV Регионального науч. форума. Екатеринбург, 2010. С. 40-41.

114. Микроэлементы человека/ Авцын А.П. и др. М.: Медицина, 1991. 496с.

115. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лабораторное дело*. 1986. № 12. С. 724-727.

116. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2006. С. 281-286.

117. Наумкина Е.В. Состояние вагинальной микрофлоры и факторы местного иммунитета влагалища при воспалительных заболеваниях половой сферы. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2005. Т. 45, № 7. С. 89-93.

118. Наумова В.Я. *Клиническая эффективность СМТ-фореза грязи санатория "Ува" при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин*: дис ... канд. мед. наук : 14.00.01. Ижевск, 2004. 131 с.

119. Никонов А.П. Диагностика и антимикробная химиотерапия инфекций верхнего отдела генитального тракта. *Гинекология*. 2005. Спецвыпуск «Современные экспертные рекомендации по антибиотикотерапии инфекций в гинекологии». С. 5-7.

120. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 13-25.

121. Новиков А.И., Редькин Ю.В., Долгих Т.И. Оппортунистические инфекции: эпидемиологические, иммунологические аспекты и качество жизни. *Гинекология*. 2004. № 4. С. 169-173.

122. Новикова Е.П., Снимщикова И.А. Динамика иммунологических показателей больных неосложненными сальпингоофоритами на фоне применения различных схем иммунотерапии. *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2014. №7 (1). С. 94-96.

123. Новые методы в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза в гинекологии/ Хашукоева А.З., Леонова Е.И., Савченко Т.Н. и др. Мать и дитя: матер. X Всероссийского научного форума. М., 2006. С. 554-555.

124. Нурмагомедова П.М., Магомедова З.А., Магомедов М.М. Эффективность эндолимфатической лекарственной терапии при различной степени выраженности системного ответа на воспаление. *Сибирский мед. журнал*. 2011. Т. 26, № 4. Выпуск 1. С. 113-118.

125. Обоснование и эффективность восстановительного лечения после хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия: гемодинамический аспект/ Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., Корнеева И.Е. и др. *Акуш. и гинек.* 2003. № 1. С. 33-34.

126. Озерская И.А. *Эхография в гинекологии*. Медика, 2005. 292 с.

127. Озолия Л.А., Праведников Н.Н., Овсепян Н.Р. Оптимизация лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Мать и дитя: матер. X Всероссийского научного форума. М., 2013. С. 359-360.
128. Оперативная гинекология/ Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попова А.А. М. : МЕДпресс-информ, 2010. 320 с.
129. Оптимизация диагностики и лечения больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза / Сагинор М.Е. и др. *Мат. 1-го Сибирского конгресса акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.* Новосибирск, 2006. С. 74-77.
130. Оптимизация лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин/ Озолия Л.А., Игнатченко О.Ю., Лапина И.А. и др. Мать и дитя: матер. III Регионального науч. форума. Саратов, 2009. С. 200-201.
131. Оптимизация тактики ведения больных с острыми гинекологическими заболеваниями. Лапароскопия и гистероскопия в акушерстве и гинекологии/ Гаспаров А.С. и др. М., 2002. С. 200-203.
132. Особенности иммунных и оксидантных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза/ Столярова У.В., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф. и др. Мать и дитя: Матер. V Регионального научного форума. Геленджик, 2011. С. 269-270.
133. Особенности свободнорадикального окисления и эффективность применения синтетических антиоксидантов при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин/ Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Подопригорова В.Г., Денисова Н.С. Мать и дитя: матер. XIV Всероссийского науч. форума. М., 2006. С. 464-465.

134. *Острый сальпингоофорит. Гинекология: национальное руководство/* под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 714-715.

135. Падейская Е.Н. Фармакокинетика левофлоксацина как основа режима дозирования и оптимизации схем лечения. *Качествен. клин. практика.* 2005. № 2. С. 55-68.

136. Перитонит : практическое руководство/ Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Филимонова М.И. М. : Литтерра, 2006. 208 с.

137. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Чувствительность микробной флоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Росс. вестн. акуш.-гинеко.* 2013. Т. 13, № 1. С. 46-50.

138. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии : практическое, руководство. М.: Литтерра, 2009. 256 с.

139. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. *Перинатальные потери резервы снижения.* М.: Литтера, 2008. 199 с.

140. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 168.

141. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах : учебное пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 144 с.

142. Повышение эффективности и снижение побочных эффектов антибактериальной терапии методом системной энзимотерапии : методические рекомендации/ Сухих Г.Т. и др. М., 2005. 32 с.

143. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И., Некрасов П.И. Этиология, патогенез и особенности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний у молодых женщин. *Гинекология.* 2011. Т. 13, № 5. С. 30-35.



144. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. *Папилломавирусная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии*. Учебно–методическое пособие. М., 2002. 77 с.
145. Подонина Н.М. *Оптимизация тактики ведения больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки*: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н.М. Подонина. Кемерово, 2015. 138 с.
146. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. М., 2007. С. 5-7.
147. Попова Т.Н., Рахманова Т.И., Попов С.С. *Медицинская энзимология*. Учебное пособие. Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2008. 64 с.
148. Послеоперационная реабилитация больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза/ ЩукинаН.А., БуяноваС.Н., ГоршилинаА.В. и др. *Росс. вестн. акуш.-гинеколог.* 2009. Т. 5. С. 85-90.
149. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации/ РафальскийВ.В., ДовганьЕ.В., ИванянА.Н. и др. *Акуш. и гинеколог.* 011. № 5. С. 88-93.
150. Прилепская В.Н, Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 103 с.
151. Прилепская В.Н., Быковская О.В. Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Патология шейки матки. *Генитальные инфекции*. 2006. № 1 С. 46-52.
152. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. 2011. 687 с.
153. Рафальский В.В., ДовганьЕ.В., ОстроумоваМ.В. Подходы к рациональному выбору антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология*. 2010. Т. 12, № 3. С. 6-11.

154. Реабилитация больных с гнойно-воспалительными заболеваниями внутренних половых органов/ Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. и др. *Росс. вестн. акуш.-гинеколог.* 2005. № 2. С. 77-82.

155. Ребро Н.А. Психоэмоциональное состояние женщин с обострением хронических сальпингоофоритов при различных методах лечения. *Мать и дитя: матер. I Регионального науч. форума.* Казань, 2007. С. 324-325.

156. Решетникова Н.С. Современные аспекты этиопатогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза. *Вестн. Бурятского государственного университета.* 2010. № 12. С. 260-263.

157. Савельева Г.М., Антонова Л.В. Итоги дискуссии по проблеме «Острые воспалительные заболевания придатков матки». *Акушерство и гинекология.* 1992. № 3-7. С. 52-54.

158. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. *Рус. мед. журнал.* 2004. Т.12, № 13. С. 741-742.

159. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. *РМЖ.* 2011. № 19. С. 46-50.

160. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза : диагностические критерии и принципы лечения. *РМЖ.* 2011. Том 19, № 1. С. 46-50.

161. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. *РМЖ.* 2011. № 1. С. 4.

162. Серов В.Н., Панкова Е.О. Критерии прогноза осложнений и выбора основного метода лечения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и придатков. *Мать и Дитя: матер. VI Росс. форума.* М., 2004. С. 479-480.

163. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*. 2011. № 20. С. 1218-1223.

164. Серов В.Н., Царегородцева М.В. Эффективность плазмафереза в комплексной терапии аутоиммунного оофорита воспалительного генеза. *Мать и дитя: матер. XIV Всеросс. науч. форума*. М., 2006. С. 516-517.

165. Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорректирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза. *Рос.вестник акушера-гинеколога*. 2011. № 3. С. 17-20.

166. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004. Т. 3, № 4. С. 16- 22.

167. Синдром потери плода/ Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А. и др. *Гинекология*. №11. URL:<http://www.lvrach.ru/2009/11/11154193>.

168. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Воспалительные заболевания женских половых органов. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. М: МИА, 2005. С. 315-325.

169. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М. : МИА, 2005. С. 516-626.

170. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М.: МИА, 2005. С. 579-613.

171. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. *Consilium Medicum*. 2010. Т. 12, №6. URL : <http://www.consilium-medicum.com/article/19723>

172. Смолова Н.В., Андреева М.В. Коррекция адаптационных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями гениталий с

помощью ТЭС-терапии. Амбулаторно-поликлиническая помощь - в эпицентре женского здоровья : матер. Юбилейного Всероссийского конгресса. М., 2014. С. 294-295.

173. Смолова Н.В., Андреева М.В., Гаценко В.И. Возможности и перспективы ТЭС-терапии при воспалительных заболеваниях гениталий с болевым синдромом. Мать и дитя: матер. XVIII Всероссийского научного форума. М., 2012. С. 357-358.

174. Современные аспекты эндоскопической гинекологии/ Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. и др. *Журнал акуш. и женск. болезней*. 2001. Вып. 3. С. 19-23.

175. Современные методы диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза/ Хашукоева А.З., Леонова Е.И., Савченко Т.Н., Парыгина С.В. Мать и дитя: матер. I Регионального научного форума. Казань, 2007. С. 355.

176. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки/ Евсеев А.А., Богинская Л.Н., Протопопова Л.В. и др. *Акуш. и гинек.* 2003. № 2. С. 32-36.

177. Современные этиологические особенности гнойных воспалительных заболеваний придатков матки/ Подонина Н.М., Уткин Е.В., Прокопьева А.А., Руденко Ю.П. М., 2009. С. 382-383.

178. Состояние интерферонового статуса и оценка профилактической эффективности кипферона у родильниц с высоким риском послеродовых инфекций. *Мать и дитя* : материалы Всеросс. форума/ Басиладзе Е.Н. и др. М., 2007. С. 20-21.

179. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия : руководство для врачей. М. : Боргес, 2002. 436 с.

180. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии

больных острым воспалением придатков матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4, № 2. С. 34-37.

181. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Репродуктивное здоровье. *Проблемы репродукции, специальный выпуск*. М., 2010. С. 5-9.

182. Тихомиров А.Л. Значение адекватной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза для сохранения репродуктивного женского здоровья. *Трудный пациент*. 2010. № 1-2. С. 9-12.

183. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Практическая гинекология: руководство для врачей. М., 2009. 432 с.

184. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. «Золотой стандарт» фторхинолонов для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2005. № 1. С. 16-20.

185. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Амоксициллин/клавуланат – адекватный подход к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. *Гинекология*. 2006. Т. 8, № 1. С. 7-13

186. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций. *Гинекология*. 2004. Т. 6, № 6. С. 196-201.

187. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ. *Трудный пациент*. 2010. Т. 8, № 8. С.4-9.

188. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии: метод. реком. М., 2005. 52 с.

189. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология*. 2009. № 5. Т. 11. С. 34-37.

190. Тоголян А. А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2002. 231 с.
191. Уткин Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин: современные особенности клиники, диагностики и терапии. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2009. № 3. С. 9-15.
192. Уткин Е.В. Эффективность внутрикостного введения антибиотиков при лечении гнойных воспалительных заболеваний придатков матки. *Журнал акуш. и женск. болезней*. 2008. Том № 17, вып. 2. С. 32-37.
193. Ушкалова Е.А. Применение азитромицина для профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза и урогенитального хламидиоза. *Фарматека*. 2005. № 2. С. 14-26.
194. Фармакоэпидемиология антибактериальных средств, применяемых при лечении инфекций органов малого таза/ Саврацкий А.Ю., Иванян А.Н., Рафальский В.В., Густоварова Т.А. Мать и дитя: матер. XVII Всероссийского научного форума. М., 2009. С. 394-395.
195. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2001. С. 211-213.
196. Хамадянова А.У. Свободнорадикальные процессы при хроническом рецидивирующем сальпингоофорите и их значение в выборе и контроле эффективности лечения. Мать и дитя: матер. VI Российского форума. М., 2004. С. 552-553.
197. Хамадянова А.У. Характер биорадикальных нарушений и возможности фармакологической их коррекции у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. Мать и дитя: матер. XIV Всероссийского научного форума. М., 2006. С. 551.
198. Хамадянова А.У. Хронический рецидивирующий сальпингоофорит: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Том 8, № 3. С. 123-130.

199. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Хлынова С.А. Роль радиотермометрии в диагностике и дифференциальной диагностике подострого сальпингоофорита. Мать и дитя: матер. XVIII Всероссийского научного форума. М., 2012. С. 384-385.

200. Хирургическая тактика при распространённом перитоните в неотложной гинекологии/ Боженков Ю.Г., Коцовский М.И., Плисецкий А.В. и др. *Акуш. и гинек.* 2001. № 5. С. 51-52.

201. Хирургическое лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки/ Адамян Л.В., Киселев С.И., Яроцкая Е.Л. и др. Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней: матер. междунар. конгресса. Москва : Пантори, 2000. С. 170-194.

202. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения/ Рудакова Е.Б. и др. *Лечащий Врач.* 2008. № 10. С. 6-10.

203. Шарафутдинова Н.Х., Мустафина Г.Т., Кандарова Д.Ф. Репродуктивное здоровье и поведение женщин по данным анкетирования и медицинских осмотров. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2014. Т. 9, № 1. С. 17-21.

204. Шатунова Е.П. Применение вильпрафена у больных с сальпингоофоритом. *Акуш. и гинек.* 2002. № 5. С. 49-50.

205. Шатунова Е.П., Линева О.И., Степанова Ю.В. Цитокиноterapia воспалительных заболеваний придатков матки. Мать и дитя: Матер. XII Всероссийского научного форума. М., 2011. С. 447.

206. Шахова О.Б., Тихомирова Н.И., Булава Г.В. Использование Интерлейкина 6 и белков острой фазы в качестве маркеров гнойного процесса у больных тубоовариальными воспалительными образованиями. Мать и дитя: матер. XII Всероссийского научного форума. М., 2011. С. 449-450.

207. Шиббаева Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза как осложнение урогенитальных инфекций. Современные подходы к антибактериальной терапии с позиций доказательной медицины. *Мать и дитя: матер.* XVIII Всероссийского научного форума. М., 2012. С. 398-399.
208. Шмакова И.П. Современные направления комплексного применения озон- и физиотерапии. *Озон в биологии и медицине: матер. ШШ укр.-русс. науч.-прак. конф.* Одесса, 2004. С.52.
209. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Принципы терапии болевого синдрома при сальпингоофоритах. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014. Т. 13, № 1. С. 35-40.
210. Штыров С.В. *Лапароскопия при неотложных состояниях в гинекологии: автореф. дис. д-ра мед. наук.* М., 2005. 46 с.
211. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. *Гинекология.* 2011. Т. 13, №5. С. 23-26.
212. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. *Гинекология.* 2011. Т. 13, № 5. С. 18-31.
213. Щукина Н.А., Будыкина Т.С., Пескова Е.О. Оптимизация лечения гинекологических больных с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Мать и дитя: матер.* IX Российского форума. М., 2007. С.577-578.
214. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Нарушения гемостаза у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Мать и дитя: матер.* I Регионального научного форума. Казань, 2007. С. 366-367.
215. Эмпирическая антибиотикотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза на стационарном этапе/ Елисеева Е.В.,



Торговицкая И.П., Тыртышникова А.В. и др. *Гинекология*. 2013. Т. 15, № 1. С. 12-17.

216. Юрасов И.В. *Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин*: автореф. дис. д-ра. мед. наук. Волгоград, 2014. 45 с.

217. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. *Гинекология*. 2006. Т.8, №4. С. 47-51.

218. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. *Инфекции и антимикроб. терапия*. 2002. Т 4, № 4. С. 100-107.

219. A cluster analysis of bacterial vaginosis - associated microflora and pelvic inflammatory disease / Ness R.B., Kip K.E., Hillier S.L. et al. *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 162, № 6. P.585-590.

220. A randomized double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intraabdominal/ Barie P.S. et al. *Arch. Surg.* 1997. Vol. 132, N 12. P. 1294-1302.

221. Acute peritonitis and salpingitis associated with streptococcal toxic shock syndrome caused by Lancefield group G alpha - haemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*/ Horii T., Irumida S., Takuchi K. et al. *J. Med. Microbiol.* 2006. Vol. 55, № 7. P. 953-956.

222. Bartlett J.G. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 53, Suppl 1. P. 4-7.

223. Beigi R.H., Wiesenfeld H.C. Pelvic inflammatory disease : new diagnostic criteria and treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2003. Vol. 30, N 4. P. 777-793.

224. Blondeau J.M. The evolution and role of macrolides in infectious diseases. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2002. N 3. P. 1131-1151.

225. Bourret A., Fauconnier A., Brun J.L. Management of uncomplicated pelvic inflammatory disease. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012. Vol. 41(8). P.864-874.

226. Brook I. Microbiology and management of polymicrobial female genital tract infections in adolescents. *Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2002. Vol.15, N 4. P. 217-226.

227. Brunham R.C., Gottlieb S.L., Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *New England Journal of Medicine.* 2015.

228. Can the impact of pelvic inflammatory disease on fertility be prevented? Epidemiology, clinical features and surgical treatment : evolution over 8 years/ Patrelli T.S., Franchi L., Gizzo S. et al. *J. Reprod. Med.* 2013. Vol. 58, N 9-10. P. 425-433.

229. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted diseases treatment guidelines 2015. URL: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

230. Chappell C.A., Wiesenfeld H.C. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 55(4). P.893-903.

231. Charonis G., Larsson P. Prolonged use of intrauterine contraceptive device as a risk factor for tubo-ovarian abscess. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2009. Vol. 88. № 6. P. 680-684.

232. Chlamydial Hsp60-2 is iron responsive in Chlamydia trachomatis serovar E-infected human endometrial epithelial cells in vitro/ La Rue R.W., Dill B.D. et al. *Infect. Immun.* 2007. Vol. 75, № 5. P. 2374-2380.

233. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial/ Savaris R.F., Teixeira L.M., Torres T.G. et al. *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 110, № 1. P. 53-60.

234. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease/ Wiesenfeld H.C., Sweet R.L., Ness R.B. et al. *Sex. Transm. Dis.* 2005. Vol. 32, № 7. P. 400-405.
235. Crossman S.H. The challenge of pelvic inflammatory disease. *Am. Fam.Physician.* 2006. Vol. 73, № 5. P. 859-864.
236. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect. Dis.* 2003. Vol. 3, N 6. P. 359-371
237. Differential expression of antimicrobial peptides in corneal infection and regulation of antimicrobial peptides and reactive oxygen species by type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. Prerana Sharma, Sanjukta Guha, Prashant Garg, Sanhita Roy. *Pathogens and Disease*, 2018. Volume 76, Issue 1. URL :<https://doi.org/10.1093/femspd/fty001>.
238. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease/ Taylor-Robinson D. et al. *Int. J. STD. AIDS.* 2012. Vol. 23, N 1. P. 18-24.
239. ECHO. 16s rRNA gene PCR is a useful detector of *Mycoplasma genitalium*. *J of CP:MP.* 2003. № 56. P. 25-28.
240. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease : a randomized trial/ Ness R.B., Trautmann G., Richter H.E. et al. *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106, N 3. P. 573-580.
241. Eissa M.A.H., Cromwell P.F. Diagnosis and Management of Pelvic Inflammatory Disease in Adolescent. *J. Pediatr. Health Care.* 2003. Vol. 17. P. 145-147.
242. Garbin O., Verdon R., Fauconnier A. Prise en charge des abcestubo-ovariens. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012. Vol. 41, N 8. P. 875-885.
243. Genital Chlamydia trachomatis: an update / Malhotra M. et al. *Indian J Med Res.* 2013. № 138(3). P. 303-316.

244. Genital Chlamydia trachomatis: understanding the roles of innate and adaptive immunity in vaccine research/ Vasilevsky S. et al. *ClinMicrobiol Rev.* 2014. № 27(2). P. 346-370.

245. Golash V., Willson P.D. Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain: a review of 1,320 patients. *Surg. Endosc.* 2005. Vol. 19, N 7. P. 882-885.

246. Govender S., Theron G.B., Odendaal H.J. Prevalence of genital mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydia in pregnancy. *J. Obstet. Gynaec.* 2009. Vol. 29, N 8. P. 698-701.

247. Graesslin O. Pelvic inflammatory diseases: guidelines for clinical practice - method and organization. *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012. Vol. 41(8). P. 833-834.

248. Haggerty C.L., Ness R.B. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease : a review of recent randomized clinical trials. *Clin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 44, N 7. P. 953-960.

249. Host immune responses after hypoxic reactivation of IFN- $\gamma$  induced persistent Chlamydia trachomatis infection/ Jerchel S. et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014. № 16(4). 43 p.

250. Improving adherence to guidelines for the diagnosis and management of pelvic inflammatory disease: a systematic review/ Liu B., Donovan B., Hocking J.S. et al. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012. 2012:325108. URL: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>.]

251. Jabbour N.H., Sale K.J., Catalano R.D. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction.* 2009. Vol. 138, №6. P. 903-919.

252. Jackson J., Chen C., Buising K. Aminoglycosides : how should we use them in the 21st century? *Curr. Opin. in Infect. Dis.* 2013. Vol. 26, N 6. P. 516-525.

253. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 23, N 1. P. 83-87.

254. Judlin P., Thiebaugeorges O. Levofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease : a preliminary study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 145, N 2. P.177-179.
255. Lauper U., Shlatter C. Adnexitis and pelvis inflammatory disease. *Gynakol Geburtshiffliche Rundsch.* 2005. Vol. 45, № 1. P. 14-18.
256. Leger W., Holt K. Gynecologic infections. *Emerg. Med. Clin. North. Amer.* 2003. Vol. 21 № 3. P. 631-648.
257. Leyssens A., Vanhoenacker F.M., Libeer C. Pelvic inflammatory disease. *JBR-BTR.* 2011. № 94(3). P. 128-129.
258. Manhart L.E. Mycoplasma genitalium: An emergent sexually transmitted disease? *Infect Dis Clin North Am.* 2013. № 27(4). P. 779-792.
259. Martínez F., López-Arregui E. Infection risk and intrauterine devices. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 2009. Vol. 88. № 3. P. 246-250.
260. Microbiota and pelvic inflammatory disease/ Sharma H. et al. *Semin Reprod Med.* 2014. № 32(1). P. 43-49.
261. Microbiota and pelvic inflammatory disease/ Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. *Semin. Reprod. Med.* 2014. Vol. 32(1). P. 43-49.
262. Mitchell C., Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 27(4). P. 793-809.
263. Molecular investigation of menstrual tissue for the presence of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis collected by women with a history of infertility / Michou I.V. et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014. № 40(1). P. 237-242.
264. Mycoplasma genitalium: clinical significance and diagnosis / Plečko V. et al. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013. № 21(4) P. 236-240.
265. Prevalence of tubo-ovarian abscess in adolescents diagnosed with pelvic inflammatory disease in a pediatric emergency department/ Mollen C.J. et al. *Pediatr. Emerg. Care.* 2006. Vol. 22, N 9. P. 621-625.

266. Quentin R., Verdon R. Les infections genitales hautes : bases microbiologiques du diagnostic et du traitement. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012. Vol. 41, N 8. P. 850-863.

267. Romosan G., Valentin L. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: a review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289(4). P. 705-714.

268. Ross J.D. С. В кн. : Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М : Медицинская литература, 2003. С. 225-233.

269. Rowland K., Ewigman B. Azithromycin for PID beats doxycycline on all counts. *J. Fam. Pract.* 2007. Vol. 56, N 12. P. 1006-1009.

270. Schindlbeck C., Dziura D., Mylonas I. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intraoperative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289(6). P. 1263-1269.

271. Serological markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility/ Hartog J.E. et al. *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 986-990.

272. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. P. 63-67

273. Single daily dose of moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole as a new treatment approach to uncomplicated pelvic inflammatory disease: a multicentre prospective randomized trial/ Aşicioğlu O., Gungorduk K., Ozdemir A. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013, Nov. Vol. 171(1). P. 116-121.

274. Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2008. Vol. 7, N 5. P. 571-577.

275. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, N 4. P. 299-302.

276. Structure of CT584 from *Chlamydia trachomatis* refined to 3.05 Å resolution / Barta M.L. et al. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 2013. № 69 (11). P. 1196-1201.
277. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility/ Wiesenfeld H.C. et al. *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 120(1). P. 37-43.
278. Tang, Q., Bluestone J.A. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat. Immunol.* 2008. № 9(3). P. 239-244.
279. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex. Transm. Dis.* 2013. Vol. 40(2). P. 117-122.
280. Taylor B.D., Haggerty C.L. Management of *Chlamydia trachomatis* genital tract infection: screening and treatment challenges. *Infect Drug Resist.* 2011. № 4. P. 19-29.
281. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States, 1985-2001/ Sutton M.Y., Sternberg M., Zaidi A. et al. *Sex. Transm. Dis.* 2005. Vol. 32, № 12. P. 778-784.
282. Tubo-ovarian abscesses: spectrum of sonographic findings with surgical and pathological correlations/ Varras M., Polyzos D., Perouli E. et al. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 30, № 2-3. P. 117-121.
283. Tubo-ovarian actinomycosis/ Barres A., Cruscuolo J.L., Vildeet F. et al. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1990. Vol. 85. P. 479-182.
284. Ueha S., Shand F.H., Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation associated organ fibrosis. *Front. Immunol.* 2012. № 3. 71 p.
285. Ultrasound for diagnosing acute salpingitis: a prospective observational diagnostic study / Romosan G., Bjartling C., Skoog L., Valentin L. *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28(6). P. 1569-1579.
286. Walker C.K., Wiesenfeld H.C. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease : the 2006 enters for disease control and

prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 44. P. 111-122.

287. Women's experiences of pelvic inflammatory disease: implications for health-care professionals/ Newton D. et al. *J. Health. Psychol.* 2014. Vol. 19(5). P. 618-628.

288. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Centers for Disease Control and Prevention, MMWR.* 2006. № 55. P. 1-100.

289. Xholli A, Cannoletta M., Cagnacci A. Seasonal trend of acute pelvic inflammatory disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289(5). P. 1017-1022.