

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

ГОНЧАРЕНКО ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

УДК:618.14-002:618.177:618.12

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Булавенко Ольга Василівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2.

Офіційні опоненти:

- Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор **Міщенко Валентина Павлівна,** Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1;
- доктор медичних наук, професор **Макарчук Оксана Михайлівна,** державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет», МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології ПО .

Захист дисертації відбудеться «_____» _____ 2018 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Специфічні та неспецифічні сальпінгоофорити займають одне з перших місць в структурі запальних захворювань в гінекології та є основною причиною порушення репродуктивної функції. Запальні процеси статевих органів складають 60-65% серед амбулаторних та до 30% серед стаціонарних хворих (Грищенко О.В. та співавт., 2011; Кохреїдзе Н.А., 2016; Matos S. et al., 2011; Brunham R.C., et al., 2015;). В останні роки відзначається зростання запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) на 13-25% серед жінок репродуктивного віку, причому в три рази збільшилася частота тубооваріальних утворень запальної етіології (Верес І.А., 2016).

Запальні захворювання органів малого тазу, 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 (Грищенко О.В., 2011; Міщенко В.П., 2012; Ueha S., 2014). До запальних захворювань органів малого тазу також відносяться ендометрит, метрит та пельвіоперитоніт. Ізольоване запалення цих відділів статевого тракту в клінічній практиці зустрічається рідко, так як всі вони пов'язані в єдине функціональне ціле.

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, хоріоамніоніту - у 3 рази (Дубницькая Л. В., 2011; Макаров О.В., 2011; Макарчук О.М., 2012; Абрамченко В.В., 2015; Petersen Eiko E., 2011).

Неповноцінна лютеїнова фаза може бути спричинена, в тому числі й хронічним ендометритом та сальпінгоофоритом. При цьому виникає стан гіпопрогестеронемії, який обумовлює незавершену гравідаційну трансформацію ендометрію (Рудакова О.Б., 2008; Кулаков В.І., 2011; Тірська Ю.І., 2011). Безпліддя, звичне невиношування вагітності, внутрішньоутробне інфікування плода можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу, так й результатом хронізації запалення (Аленькіна С.А., 2011).

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 у віці соціальної активності (Косей Н.В., 2013; Бірючкова О.А., 2014).

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота є 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 сальпінгофоритом.
3. Проаналізувати стан імунної системи при рецидивному сальпінгофориті.
4. Оцінити зміни матково-оваріальної гемодинаміки у жінок з сальпінгофоритом за допомогою ультразвукового дослідження.
5. Розробити і провести клінічну апробацію патогенетично обґрунтованих реабілітаційних заходів для жінок з рецидивним сальпінгофоритом та оцінити її ефективність щодо відновлення функції яєчників.

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 (Verbal Descriptor Scale, Gaston-Johansson F. 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 сальпінгофориту у жінок репродуктивного віку, що підтверджується збільшенням їх частоти при ранньому початку статевого життя; наявності декількох статевих партнерів; використанні внутрішньоматкових контрацептивів, травматизації шийки матки та промежини під час пологів, наявності післяабортних та післяпологових септичних ускладнень, хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи.

Отримано нові наукові дані про наявні порушення маркерів системного запалення у жінок з рецидивуючим сальпінгофоритом. Діагностовано статистично

вірогідні відмінності ($p < 0,05$), які проявлялися у вигляді підвищення показників сироваткової концентрації антимікробних протеїнів: дефензину - у 6,9 разів, неоптерину у 6,6 разів та елафіну - у 11,5 разів.

Виявлено достовірне пришвидшення кровоплину у симетричних маткових ((72,4±6,8) см/с проти (64,2±6,1)) см/с та тубарних артеріях ((28,6±3,2) см/с проти (21,3±2,1) см/с), ($p < 0,05$) при доплерометрії у жінок із рецидивного сальпінгофоритом.

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

Встановлено ефективність реабілітаційного лікування рецидивного сальпінгофориту у жінок репродуктивного віку із застосуванням диференційного підходу із використанням комбінованої терапії з препаратами: місцевого тромболітика, біологічного імуностимулятора, мікронізованого прогестерону .

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

Встановлено, що комплексна терапія у жінок з рецидивним сальпінгофоритом, які отримували додатково препарат для відновлення біоценозу піхви, протиспайкову терапію, біологічний імуностимулятор та мікронізований прогестерон 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, біохімічних маркерів оваріального резерву, збільшенням випадків нормалізації оваріо-менструальної функції, зростання частки спонтанних вагітностей.

Ефективність проведеної комбінованої терапії підтверджена через 12 місяців від початку лікування за достовірним зменшенням у 3,2 рази 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 №1, №2, Центру матері та дитини та центру репродуктивної медицини „РемедіВін”, м. Вінниці, Перинатального центру м. Хмельницького. Положення, викладені в матеріалах дисертаційної роботи, використані при підготовці лекцій у педагогічному процесі кафедри акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

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.

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.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках комп'ютерного тексту у тому числі 8 ілюстрацій, 45 таблиць. Складається із вступу, п'яти розділів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури. Список літератури містить 289 найменувань (з них 218 – кирилицею та 71- латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення попередньо поставлених нами завдань дослідження проводилося у чотири послідовні етапи. На першому етапі проведено суцільний когортний ретроспективний аналіз медичної документації 300 пацієнок із верифікованим сальпінгофоритом.

Метою проведення ретроспективного аналізу було вивчення ефективності тактики ведення пацієнок із сальпінгофоритом (стаціонар, жіноча консультація), з урахуванням структури мікробної флори, чутливості мікрофлори до антибіотиків, використання різних схем антимікробної терапії.

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 пацієток, які були згруповані в основну клінічну групу (жінки з рецидивним сальпінгоофоритом) ($n=152$). До контрольної групи були зараховані 50 здорових жінок, які звернулись для профілактичного огляду та підбору засобів контрацепції. За умовами проспективного дослідження основна клінічна група була розділена на три репрезентативні клінічні групи. До першої клінічної групи були віднесені жінки із сальпінгоофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ ($n=48$), у другу клінічну групу були зараховані 54 пацієтки із сальпінгоофоритом, які отримували терапію основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ та реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, протиспайкову терапію (лідаза в/м та фізіотерапевтичні методи). 50 хворих на сальпінгоофорит, які додатково до лікування основного захворювання згідно діючого наказу МОЗ отримували власно-розроблену реабілітаційну терапію (відновлення біоценозу піхви, протиспайкова терапія, ін'єкційний біологічний препарат з групи імуностимуляторів, мікронізований прогестерон) 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.

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 проспективного дослідження здійснювався відповідно до клінічних критеріїв зарахування та відрахування.

Критерії зарахування: наявність рецидиву сальпінгоофориту; репродуктивний вік.

Критерії відрахування: період менопаузи; гостра вірусна інфекція; вагітність, післяпологовий період; наявність гнійних тубоваріальні пухлин, перитоніту; використання, протівірусних та імунотропних препаратів за останні два місяці; важка соматична (в т.ч. онкологічна) патологія.

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.

Оцінка інтенсивності больового відчуття проводилася за допомогою вербальної описової шкали (Verbal Descriptor Scale, Gaston-Johansson F. et al., 1990) в реальному часі, результати фіксувались в розробленій анкеті.

Гормональний статус жінок досліджуваних груп вивчали шляхом визначення в сироватці крові рівня концентрацій естрадіола, прогестерона, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого та антимюлерового гормонів в ранню фолікулінову фазу, а також додатково прогестерон в лютеїнову фазу менструального циклу за допомогою імунохімічної системи ACCESS з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США). АМГ визначали за допомогою тест - системи фірми «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США).

Визначення цитокінів: ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α у цервікальному слизу проводили з використанням набору компанії «DRGELISA-TNF- α » (Німеччина), імуноферментними наборами «Bender Med Systems» (США). У наборах для вимірювання рівня цитокінів та інтерферонів застосовувався твердофазний імуноферментний метод (ІФА) з використанням приладу «Expert +» (Австрія).

Також нами було визначено загальну кількість лейкоцитів, абсолютний та відносний вміст життєздатних клітин в 1 мл слизу, функціональну активність нейтрофілів, фагоцитарну та лізосомальну активність, кисневий метаболізм, а також функціональний резерв нейтрофілів в НСТ-тесті. Концентрації імуноглобулінів А, М, G (IgA, M, G), цервікального слизу визначали методом ІФА за допомогою відповідних тест-систем.

Вивчення сироваткової концентрації маркерів системного запалення та антимікробних пептидів (дефензину, пресепсину, неоптерину та елафіну) проводилось з використанням стандартної тест системи .

Порушення в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнем малонового діальдегіду МДА) та активністю супероксид дисмутази (СОД) . Стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем активності каталази. Активність каталази розраховували за допомогою формул.

При визначенні мікробіоценозу піхви ми використовували метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу. За допомогою даного методу визначали наступні показники: контроль взяття матеріалу; загальна бактеріальна маса; кількість нормобіоти (*Lactobacterium spp.*); кількість умовно-патогенної біоти.

Ультразвукове сканування проводили всім пацієнткам в реальному масштабі часу на ультразвуковому апараті Voluson-730 pro у В - режимі з використанням абдомінального (5 МГц) та вагінального (7,5 МГц) трансдюсерів

Статистична обробка отриманих нами результатів дослідження виконувалась за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників.

Результати дослідження та їх обговорення. Для виконання завдань

дослідження, на його ретроспективному етапі, було виконано аналіз медичної документації 300 пацієток з сальпінгофоритом, які отримували лікування аднекситу з 2006 року по 2011 рік.

Аналіз результатів ретроспективного дослідження 300 жінок із сальпінгофоритом показав, що серед обстежених пацієток із сальпінгофоритом домінували жінки раннього репродуктивного віку (від 21 до 30 років), які мали високий інфекційний індекс. За результатами 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%), у структурі гінекологічної патології переважали дисменорея (70,3%), первинне безпліддя (42,7%), кісти яєчників (24,7%), дані про наявність хронічного ендометриту у представленій медичній документації зустрічалася у 20,3% випадках.

У жінок хворих на сальпінгофорит відзначався високий показник дитячих інфекційних захворювань (48,0%), патології гастро-інтестинальної (64,0%), сечовидільної систем (46,7%). До факторального ризику сальпінгофоритів також слід віднести проведення артифіціальних абортів (48,7%), інструментальні втручання після самовільних викиднів (27,7%) та завмерлої вагітності (11,7%). Потрібно зауважити й про високий відсоток спонтанної термінації вагітності (30,7%) та випадків передчасних пологів (12,7%) у пацієток із сальпінгофоритом.

Проведені лабораторні дослідження вказували на підвищення показників маркерів гострої фази запалення (лейкоцити - $(17,2 \pm 2,6) \cdot 10^9/\text{л}$; ЛПІ - $(4,1 \pm 0,45)$ Од; СРП - $(29,8 \pm 2,5)$ мг/л).

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 оптимальною та ефективною (у 78,0% відзначався рецидив сальпінгофориту, у 10,3% потрібно було виконати позапланове оперативне втручання).

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

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що в групах обстежених пацієток 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 пацієток були у найбільш активному репродуктивному віці - від 20 до 30 років. Причому визначався відносний паритет, за цим показником у всіх клінічних групах дослідження: в основній групі вік, що відповідав середньому складав $(27,6 \pm 2,2)$ років, у контрольній групі - $(28,4 \pm 2,6)$ років.

В ході дослідження було проведено аналіз причин звернення пацієток із запальними захворюваннями додатків матки. Найбільш часто пацієтки з сальпінгофоритом надавали скарги на больовий синдром - (92,1%). При цьому

провідними були скарги щодо болю на момент госпіталізації – (89,5%), а також на синдром хронічної тазової болі – (81,6%) та біль під час місячних – (75,0%). При проведенні бімануального огляду 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.

Аналіз рівня освіти обстежених пацієнок із запальними захворюваннями додатків матки свідчив, що середню освіту в основній групі дослідження мали (38,8%) жінок, середню спеціальну – (41,4%) та вищу (19,7%). У той час, як у групі контролю середня освіта зазначалася у (30,0%) жінок, середня спеціальна у (28,0%) та вища у (42,0%) пацієнок. Достовірна різниця за вище вказаним показником між групами дослідження відзначалася саме по кількості жінок, хто мав вищу освіту (ВШ 0,34, 95% ДІ [0,17 – 0,67], $p = 0,002$). 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], $p = 0,0004$). Серед опитуваних (64,5%) жінок з основної групи дослідження відзначали, що не знали про здоров'я статевого партнера або були впевнені, що він здоровий, у контрольній групі подібне стверджували (24,0%) жінок (ВШ 5,75, 95% ДІ [2,78 – 11,91], $p < 0,0001$). При аналізі засобів контрацепції, що використовували пацієнти із сальпінгофоритами було встановлено, що значна кількість жінок (41,5%) використовували календарний метод та метод перерваного статевого акту, (15,8%) жінок із запальними захворюваннями додатків матки використовували комбіновані оральні контрацептиви (КОК) та (32,2%) жінок із сальпінгофоритом вказували на використання внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК). Тривалість використання ВМК була від 3 до 7 років, у середньому ($4,8 \pm 1,4$) років. У контрольній групі у (54,0%) випадках жінки використовували бар'єрний метод контрацепції, (30,0%) респонденток з метою запобігання вагітності користувалися КОК та (16,0%) – застосовували техніку перерваного статевого акту.

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], $p = 0,05$).

Наявність анамнестичних травматизацій 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], $p = 0,02$), артіфіціальних 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.

Серед гінекологічних захворювань найбільш часто зустрічалось у 83

пацієнок (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 сальпінгоофорит й по відношенню виявлення дисплазії шийки матки, ВШ 2,42, 95% ДІ [1,01 – 5,80], $p = 0,05$.

Наявність випадків інфекції, що передається статевим шляхом (ПСП) та безпліддя не було винайдено в контрольній групі, проте у жінок із запальними захворюваннями додатків матки вказана нозологія зустрічалася достатньо часто: 44 (28,7%) та 76 (50,0%), відповідно, притому, що первинне безпліддя було встановлено у 52 пацієнок (34,2%), вторинне у 24 (15,8%) жінок із сальпінгоофоритом. 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 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], $p = 0,05$); бактеріальним вагінозом (23,7%) та змішаною формою ПСП в анамнезі (28,9%).

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.

При аналізі соматичної захворюваності жінки основної та контрольної груп мали в своєму анамнезі дитячі інфекційні захворювання (кір, кашлюк, скарлатина, вітряна віспа), проте між групами має місце статистично-вірогідна відмінність (ВШ 4,33, 95% ДІ [2,14 – 8,73], $p < 0,0001$).

Згідно із результатами проспективного дослідження гормонального профілю показники 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 сальпінгоофоритом 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 резерву було встановлено, що сироватковий рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) складав у середньому ($12,4 \pm 1,7$) МЕ/л у пацієнок 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 антимюлерова гормону (АМГ), був діагностований достовірно нижчий ($p < 0,05$) показчик АМГ ($0,84 \pm 0,1$) нг/мл у пацієнок із сальпінгоофоритом, 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 у практично здорових жінок з контрольної групи ($52,4 \pm 0,2$) пг/мл, поряд із попередніми результатами концентрацій АМГ і ФСГ та сонографічними даними (наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст) можуть свідчити про низький фолікулярний резерв у дослідній клінічній групі та вимагали додаткової терапевтичної корекції. 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.

При аналізі маркерів системного запалення зазначалося зростання СРБ майже у 8 разів ($24,6 \pm 3,2$) мг/л у пацієток із запальним ураженням додатків матки (табл. 1). Показники СРП у жінок контрольної групи знаходилися у межах референтних значень та становили, у середньому ($3,8 \pm 0,5$) мг/л.

Таблиця 1

Показники сигнальних пептидів системного запалення у жінок із запальним ураженням додатків матки, 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	$44,2 \pm 5,1^*$	$6,7 \pm 0,8$
α -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 ($p < 0,05$).

Під час проведення аналізу показників антимікробного протеїну (АМП) неоптерину, виявлено 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. Рівень α -дефензину, особливо при запальних процесах, може бути надійним маркером активації нейтрофілів. У нашому проспективному дослідженні концентрація вказаного АМП у пацієток із сальпінгофоритом 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. У пацієток із запальним ураженням додатків матки сироваткова концентрація елафіну становила ($486,5 \pm 58,4$) нг/мл та була більше, ніж у 10 разів вищою за показник у жінок з контрольної групи ($42,4 \pm 4,6$) нг/мл. Концентрація у сироватці крові пресепсину у хворих жінок із сальпінгофоритом 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. Оскільки пресепсин - це гуморальний фактор, що виділяється фагоцитами при фагоцитозі, його використання є досить перспективним для подальших наукових досліджень, які

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, α -дефензин, неоптерин та елафін, проте збільшення пресепсину не було статистично-вірогідним ($p > 0,05$). У результаті аналізу маркерів системного запалення у пацієток 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 ЛП) у жінок із сальпінгофоритом не мали вірогідної відмінності ($p > 0,05$) у порівнянні із аналогічними результатами, що були отримані у контрольній групі.

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. 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 перешкоду у вирішенні даної проблеми, так як пізня діагностика, недооцінка важкості та у зв'язку з цим неадекватна терапія сприяють хронізації та рецидивам запального процесу у додатках матки й можуть призвести у майбутньому до порушення репродуктивної функції жінки. Пошук критеріїв діагностики, заснованих на об'єктивних показниках, є вкрай актуальним.

У нашому дослідженні у пацієток 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 було виявлене достовірне пришвидшення кровоплину у симетричних маткових та яєчникових артеріях.

Подальше проведене лабораторне дослідження гормонального профілю у пацієток із сальпінгофоритом показало, що переважна більшість жінок із запальною патологією додатків матки мала обмежений фолікулярний резерв (зниження сироваткових показників антимюлерова гормону 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).

У нашому дослідженні, у жінок із сальпінгофоритом були виявлені достовірні ($p < 0,05$) порушення продукції про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні (зростання ІФН – γ та ФНП – α у 2,9 рази та 2,1 рази, відповідно); збільшення у 5,2 рази лізосомальної активності нейтрофілів, зменшення активності

(у 1,8 рази) та інтенсивності фагоцитозу (у 2,1 рази), підвищення функціонування киснево-мікробіцидної системи нейтрофілів, зменшення показників Ig A у 3,3 рази та підвищення у 1,7 рази Ig G ($p < 0,05$).

На наступному етапі дослідження ми оцінювали клінічну ефективність терапевтичних заходів з приводу сальпінгофориту.

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). 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 сальпінгофориту у жінок з третьої клінічної групи, які отримували додатково препарат для відновлення біоценозу піхви, протиспайкову терапію, біологічний імуностимулятор та мікронізований прогестерон мала достовірну перевагу за клінічною ефективністю ($p < 0,05$), яка 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 пацієнток з II та I клінічних груп). Також ми діагностували у жінок, хворих на сальпінгофорит 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.

Використання комбінованої терапії сприяло нормалізації показників локального імунітету у цервікальному слизу: зменшення ІФН – α , відносно показників у I групі дослідження ($p < 0,05$); ІФН – γ , відносно показників у I та II клінічних групах дослідження ($p < 0,05$); ФНП – α 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 ($p < 0,05$).

Хотілося б відзначити позитивний вплив комбінованої терапії на стан вагінального біоценозу. Нами було зазначено збільшення випадків нормоценозу у пацієнток з III групи на 14 та 30 добу від початку лікування порівняно з хворими на сальпінгофорит 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 комбіноване лікування, проти пацієнток із 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 на 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.

Лікування, що отримували хворі на сальпінгофорит 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 (табл. 2).

Таблиця 2

Результати доплерометричного дослідження маткових та трубних артерій у жінок із сальпінгофоритом після лікування, $n=152$

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

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

Ми зазначили у жінок III клінічної групи відновлення біохімічних маркерів оваріального резерву, а саме підвищення рівню інгібіну В, відносно аналогічних показників у жінок з першої та другої груп дослідження ($p < 0,05$). Проведення реабілітаційних заходів у пацієток із сальпінгофоритом 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 сальпінгофориту - 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 нормалізацію оваріо-менструальної 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 більше 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 спонтанних вагітностей у пацієнток 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 пацієнток I та II клінічних груп нашого проспективного дослідження.

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 рецидивному сальпінгофориті 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 рецидивним сальпінгофоритом є зниження у 2,5 рази рівня прогестерону в лютеїнову фазу (22-24 день менструального циклу) у порівнянні з контрольною групою жінок ($p < 0,05$) та зниження у 2,3 рази рівня АМГ у жінок основної групи в порівнянні із значенням в групі контролю.

3. Для жінок з рецидивним сальпінгофоритом характерні наступні сонографічні зміни: наявність у потовщеному яєчнику багаточисельних фолікулярних кіст (40,1%), зниження ехогеності строми 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 у 2,7 рази та індексу резистентності у 2,8 разів в яєчникових артеріях, з одночасним зниженням швидкості кровоплину у 2,6 рази, ($p < 0,05$).

4. За результатами бактеріологічного дослідження встановлено, що у пацієнток із запальним ураженням додатків матки достовірно ($p < 0,05$) переважає кількість випадків вагінального дисбіозу (48,7%), зменшення кількості лактобактерій. У структурі дисбіозів у жінок основної клінічної групи дослідження значно переважають змішані та анаеробні форми, найбільш часто у складі аеробно-анаеробних асоціацій зустрічаються *Gardnerella vaginalis* - (37,3%) та *E.coli* - (41,5%).

5. При аналізі показників локального імунітету у пацієнок із рецидивним ураженням додатків матки достовірно переважає ($p < 0,05$) дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету, збільшена у 5,1 разів лізосомальна активність нейтрофілів, зменшені у 14,3 рази активність та інтенсивність фагоцитозу, підвищено у 1,7 рази функціонування киснево-мікробоцидної системи нейтрофілів, зменшені показники гуморальної ланки імунітету.

6. При оцінці маркерів системного запалення у жінок із рецидивним сальпінгоофоритом діагностовано 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 – С-реактивного протеїну у 6,5 разів.

7. Створення комплексної системи лікувально-профілактичних заходів жінкам з рецидивним сальпінгоофоритом сприяє відновленню репродуктивної функції та зростанню частки настання вагітності у 3,85 разів частіше, ніж при традиційній схемі лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Виявлені особливості гормональних змін у жінок з рецидивним сальпінгоофоритом обумовлюють необхідність індивідуального вибору корекції порушень гормонального гомеостазу.

Патогенетично обґрунтована доцільність та розроблені схеми застосування місцевих антитромботичних ферментних засобів в комплексі реабілітаційних заходів при рецидивному сальпінгоофориті. 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 фагоцитарної активності нейтрофілів, рівня сигнальних пептидів системного запалення, визначення гормонального профілю, УЗД та доплерометрію органів малого тазу.

2. З метою корекції порушень кровообігу внутрішніх статевих органів, до схеми лікування хворих на запальні захворювання додатків матки, рекомендується додавати засоби, що покращують мікроциркуляцію, зокрема ін'єкційний біологічний імуностимулятор 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 додатків матки, рекомендується додавати мікронізований прогестерон сублінгвально по 50 мг тричі на добу з 15 по 25 день менструального циклу протягом 3-6 місяців.

4. При запальних захворюваннях придатків матки рекомендовано призначати комбінацію з препаратів: місцевий тромболітик з вмістом стрептокінази та стрептодорнази по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом перших 3 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів; ін'єкційний біологічний імуностимулятор 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 .

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. Вип. 18, Кн. 2. 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 женщин с недостаточностью лютеиновой фазы. *Репродуктивная эндокринология*. 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. *Репродуктивная эндокринология*. 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. *Репродуктивная эндокринология*. 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. *Spirit time*. 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. *East European Science Journal*. 2018. №6 (34) С.16-20. (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку).
9. Пат. № 64135. Спосіб реабілітаційного лікування хронічних сальпінгофоритів 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.

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 фертильність у даної категорії пацієнток. Оцінено ефективність комплексної реабілітації жінок з сальпінгоофоритом та порушенням функції яєчників.

Впроваджено в дослідження визначення маркерів системного запалення (СРП, неоптерину, елафіну) у жінок з сальпінгоофоритом у якості високочутливих маркерів запального процесу, оскільки вони раніше і швидше, ніж інші відомі маркери, відображають його динаміку.

У ході проспективного дослідження було встановлено, що комплексна терапія сальпінгоофориту із додаванням препарату для відновлення біоценозу піхви, протиспайкової терапії, біологічного імуностимулятора, мікронізованого прогестерону мала достовірну перевагу за клінічною ефективністю у вигляді скорочення термінів лікування, зникнення та зменшення інтенсивності больового синдрому; зниження сироваткових показників маркерів системного запалення, поліпшення стану вагінального біоценозу; відновлення нормального кровоплину в маткових та артеріях маткових труб, покращення біохімічних маркерів оваріального резерву, збільшенню кількості спонтанних вагітностей та достовірним переважанням фізіологічних пологів.

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

АННОТАЦИЯ

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 МЗ 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.

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 проспективного исследования было установлено, что комплексная терапия сальпингоофорита с добавлением препарата для восстановления биоценоза влагалища, противовоспалительной терапии, биологического иммуностимулятора, микронизированного прогестерона имела достоверное преимущество по клинической эффективности. Указанное преимущество определялось в виде сокращения сроков лечения, исчезновения и уменьшения интенсивности болевого синдрома; снижением сывороточных показателей маркеров системного воспаления, улучшению состояния вагинального биоценоза, способствовало восстановлению нормального кровотока в маточных и артериях маточных труб, улучшению биохимических маркеров овариального резерва, увеличению количества спонтанных беременностей и достоверным преобладанием физиологических родов.

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

SUMMARY

Goncharenko O.M. The 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, Vinnytsya, Ministry of Public 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 salpingoforitis.

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- α , IFN- γ , FNP- α , 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 biohimic 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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АМГ	– антимюлерів гормон
АОС	- антиоксидантна система
ВМК	– внутрішньо маткові контрацептиви
ВШ	– вірогідність шансів
д/л	– до початку лікування
ДІ	– довірчий інтервал
ЗЗОМТ	- запальні захворювання органів малого тазу
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
МДА	- малоновий діальдегід
НЛФ	- недостатність лютеїнової фази
ПГ	– прогестерон

ПІ	– пульсаційний індекс
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
ПРЛ	– пролактин
СА	– сальпінгоофорит
СОД	- супероксид дисмутази
СП	– стандартна похибка
СРП	– С-реактивний протеїн
ФНП	- фактор некрозу пухлини
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ШЗЕ	– швидкість зсідання крові
IgG	– імуноглобулін G
IgA	- імуноглобулін A
MaxШ	– максимальна швидкість кровоплину;
MinШ	– мінімальна швидкість кровоплину;

Підписано до друку 30.10.2018 р. Замовл. № 689.
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 0,8 друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

