



Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

РЯЗАНОВА ОЛЕНА ДМИТРІВНА

УДК 618.15-002-053.8-084-085-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОФІЛАКТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ О. Д. Рязанова

Науковий керівник – **Резніченко Галина Іванівна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2024



1686906142054172

АНОТАЦІЯ

Рязанова О. Д. Диференційовані підходи до оптимізації профілактики та лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, 2024.

Робота виконана на базі КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР, лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС», бактеріологічної лабораторії КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, кафедри акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Метою роботи було покращити результати медикаментозного лікування та профілактики рецидиву у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, шляхом запровадження нових діагностичного і лікувального алгоритмів та патогенетичної медикаментозної терапії на основі комплексного клінічного, бактеріологічного, гормонального обстеження і визначення рівня магнію.

Робота засновується на власних спостереженнях, клінічних, лабораторних, інструментальних, мікроскопічних, бактеріологічних методах дослідження та анкетуванні хворих на неспецифічні вагініти (аеробний вагініт і бактеріальний вагіноз) репродуктивного віку.

Всього обстежено 160 (100 %) жінок, які були розділені на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8 %) хворі, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем (підгрупа А: жінки раннього репродуктивного віку – 62 (65,9 %); підгрупа Б: жінки пізнього репродуктивного віку – 32 (34,1 %) і група порівняння – 66 (41,2 %) хворих, які отримували лікування згідно відомих протоколів (підгрупа 1А:



жінки раннього репродуктивного віку – 36 (54,5 %); підгрупа 1Б: жінки пізнього репродуктивного віку – 30 (45,5 %)). Для визначення середніх значень досліджуваних показників у здорових осіб обстежено 32 добровольці, які склали контрольну групу.

Аналіз особливостей клінічного перебігу неспецифічних вагінітів (НВ) дозволив встановити, що у жінок репродуктивного віку хвороба обумовлена поліетіологічними чинниками, з яких одним із основних є стрес, що має безпосередній вплив на патогенетичні ланки виникнення і розвитку захворювання.

Отримані дані свідчать, що за шкалою тривоги і депресії HADS тривога середнього ступеню складала в основній групі 79,5%, в групі порівняння – 72,5%, високо ступеню 20,5% і 27,5%, а депресія середнього ступеню – 83,3% і 80,0% та високого ступеню 16,7% і 20,0%, відповідно ($P > 0,05$).

Доведено, що у жінок репродуктивного віку, хворих на НВ, які постійно знаходяться під впливом стресу, визначається достовірне ($P < 0,05$) підвищення рівня гормонів стресу (адреналін, норадреналін, кортизол), ФСГ, ЛГ, пролактину та зниження рівня естрадіолу і магнію.

Виявлено достовірний ($P < 0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок між показниками гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії HADS, який становив для адреналіну, норадреналіну, кортизолу, магнію і тривоги хворих основної групи $r=0,654$, $r=0,457$, $r=0,562$, $r=0,670$, для депресії – $r=0,492$, $r=0,428$, $r=0,501$, $r=0,415$, а для хворих групи порівняння $r=0,700$, $r=0,595$, $r=0,509$, $r=0,470$ та $r=0,447$, $r=0,528$, $r=0,483$, $r=0,476$, відповідно.

Аналіз бактеріологічного складу піхви і чутливості мікрофлори до вивчених антибактеріальних препаратів системної дії у хворих на АВ і БВ свідчить, що найбільш доцільно при лікуванні використовувати моксифлоксацин і секнідазол, відповідно, оскільки при АВ найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до моксифлоксацину, що склало 30,0 %, помірну стійку – 70,0 % і не мала резистентних збудників, при БВ – до



секнідазолу, що склало 86,3 %, не мала помірно стійку чутливість та була резистентна у 13,7 % випадків.

З урахуванням отриманих даних, розроблені алгоритми діагностики і лікування НВ у жінок репродуктивного віку, нові схеми комплексної медикаментозної терапії, які впливають на патогенетичні ланки хвороби та включають препарат рослинного походження на основі якірців сланких трави екстракт сухий, препарат магнію цитрату і оптимальний антибактеріальний препарат системної дії (моксифлоксацин при АВ, секнідазол при БВ), призводять до нормалізації рівня гонадотропних, статевих і гормонів стресу, пролактину, магнію, дозволяють стандартизувати медикаментозне лікування.

У жінок раннього репродуктивного віку, що отримували запропоноване комплексне лікування, відмічалось достовірне ($P < 0,05$) підвищення рівня естрадіолу ($154,26 \pm 5,47$ пг/мл) та зниження до показників здорових осіб ФСГ ($10,41 \pm 1,26$ мМО/мл), ЛГ ($5,21 \pm 0,45$ мМО/мл) і пролактину ($30,59 \pm 0,48$ нг/мл), підвищення рівня магнію ($0,82 \pm 0,02$ мМоль/л) та зниження адреналіну, норадреналіну, кортизолу порівняно з показниками до лікування до $109,67 \pm 4,61$ пг/мл, $290,71 \pm 11,25$ пг/мл і $14,72 \pm 1,01$ мкг/дл, відповідно, пізнього репродуктивного віку – достовірне ($P < 0,05$) зниження значень ФСГ ($45,21 \pm 1,94$ мМО/мл), ЛГ ($15,03 \pm 0,86$ мМО/мл), а також підвищення естрадіолу ($69,48 \pm 0,36$ пг/мл) і пролактину ($35,21 \pm 0,97$ нг/мл), магнію ($0,79 \pm 0,02$ мМоль/л) і зниження адреналіну, норадреналіну, кортизолу до $114,59 \pm 3,72$ пг/мл, $297,37 \pm 12,74$ пг/мл, $16,16 \pm 1,28$ мкг/дл, відповідно. У хворих, які отримували лікування згідно відомих протоколів, досліджувані показники не змінились порівняно до лікування, зокрема, гонадотропні гормони, пролактин і гормони стресу залишались вище, а рівень естрадіолу і магнію нижче показників здорових осіб.

Запропоновані комплексні схеми медикаментозного лікування НВ у жінок репродуктивного віку достовірно покращують клінічну ефективність у найближчі та віддалені терміни, що супроводжується більш швидким зникненням скарг з $5,69 \pm 0,7$ до $3,72 \pm 0,6$ діб ($t=2,1$; $P=0,034$), нормалізацією місцевого стану при гінекологічному огляді з $11,27 \pm 0,7$ до $7,15 \pm 0,8$ діб ($t=3,9$;



$P=0,001$), відновленням при мікроскопії мазка виділень з піхви за критеріями Амсея з $10,89 \pm 0,8$ до $8,34 \pm 0,6$ діб ($t=2,6$; $P=0,011$), Нугента з $12,45 \pm 0,8$ до $8,56 \pm 0,7$ діб ($t=3,7$; $P=0,001$), Дондерса з $13,75 \pm 1,0$ до $10,62 \pm 0,9$ діб ($t=2,3$; $P=0,021$), зниженням частоти рецидивів з $60,8$ до $33,3\%$ ($\chi^2=4,32$; $P=0,038$), нормалізацією або полегшенням психо-емоційного стану з $22,9$ до $42,5\%$ ($\chi^2=4,88$; $P=0,028$) хворих.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вивчені особливості клінічних проявів неспецифічних вагінітів у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку з уточненням впливу етіологічних чинників на виникнення хвороби.

Визначено особливості складу та чутливість мікрофлори піхви до антибактеріальних препаратів системної дії у жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом і бактеріальним вагінозом.

Досліджено зміни гонадотропних і статевих гормонів, пролактину та уточнені патогенетичні ланки їх впливу на клінічні прояви та склад мікрофлори піхви при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку.

Вивчено психо-емоційний стан жінок при анкетуванні та встановлено його взаємозв'язок зі змінами рівня гормонів стресу і магнію та частотою виникнення рецидиву неспецифічних вагінітів у віддалені терміни після лікування.

Науково обґрунтовано нові методики комплексного медикаментозного лікування з урахуванням отриманих результатів вивчення етіологічних чинників і патогенетичних ланок виникнення неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Практичне значення отриманих результатів. Вивчено особливості видового складу та вплив антибактеріальних препаратів системної дії з обранням найбільш ефективних на зміни мікрофлори піхви при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі.



Досліджено вплив на зміни рівня гормонів і магнію, психо-емоційний стан жінок, хворих на неспецифічні вагініти, при застосуванні препаратів якірців сланких трави екстракт сухий і магнію цитрату.

Розроблено новий алгоритм діагностики і лікування аеробного вагініту і бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.

Створено новий алгоритм профілактики рецидиву аеробного вагініту і бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.

Запропоновані нові схеми комплексної медикаментозної корекції патологічних змін гормонів, що вивчаються, і магнію та встановлена їх клінічна ефективність при лікуванні і профілактиці виникнення рецидиву неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Статистично доведена клінічна ефективність розроблених алгоритмів і комплексних медикаментозних схем лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку, що виражається у більш швидкій нормалізації клінічних проявів у найближчому періоді, зниженні частоти рецидиву хвороби у віддаленому періоді.

Результати дисертації впроваджені в практичну діяльність гінекологічних відділень та жіночих консультацій КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМР, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, КНП «Звягельська багатопрофільна лікарня», КМП «Обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», а також включені до навчального процесу на кафедрі акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Публікації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті – у фахових наукових виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 робота – без співавторів, 3 тези в матеріалах конгресів та наукових конференцій.

Ключові слова: неспецифічні вагініти, аеробний вагініт, бактеріальний вагіноз, репродуктивний вік, мікрофлора, стрес, профілактика, гормональне



1686906142054175

*обстеження, гормони, психоемоційний стан, депресія, тривога, магній,
комплексне лікування.*



1686906142054178

ANNOTATION

Ryazanova O.D. Differentiated Approaches to Optimizing the Prevention and Treatment of Non-Specific Vaginitis in Women of Reproductive Age. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Medicine (Specialty 222 "Medicine" - 22 Healthcare). – State Institution "Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The study was conducted at the Municipal Non-Profit Enterprise "Maternity Hospital No. 4" of Zaporizhzhia City Council, laboratory of LLC "DIASERVICE," bacteriological laboratory of the Municipal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of Zaporizhzhia City Council, and the Department of Obstetrics and Gynecology of the State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine."

The aim of the study was to improve the results of drug treatment and recurrence prevention in reproductive-aged women with non-specific vaginitis through a comprehensive assessment of clinical, bacteriological, hormonal examination, and magnesium levels, as well as the introduction of new diagnostic and therapeutic algorithms and comprehensive drug therapy.

The work is based on the author's observations, clinical, laboratory, instrumental, microscopic, bacteriological methods of research, and surveying patients with non-specific vaginitis (aerobic vaginitis and bacterial vaginosis) of reproductive age. A total of 160 (100%) women were examined, divided into 2 clinical groups with subgroups: the main group - 94 (58.8%) patients receiving treatment according to the developed clinical-diagnostic algorithms and schemes (Subgroup A: women of early reproductive age - 62 (65.9%); Subgroup B: women of late reproductive age - 32 (34.1%), and the comparison group - 66 (41.2%) patients receiving treatment according to known protocols (Subgroup 1A: women of early



reproductive age - 36 (54.5%); Subgroup 1B: women of late reproductive age - 30 (45.5%)). To determine the average values of the studied indicators in healthy individuals, 32 volunteers were examined, constituting the control group.

The analysis of the features of the clinical course of non-specific vaginitis allowed establishing that in women of reproductive age, the disease is determined by polyetiological factors, one of the main ones being stress, which has a direct impact on the pathogenetic links of the origin and development of the disease.

The obtained data indicate that, according to the HADS anxiety and depression scale, moderate anxiety in the main group was 79.5%, in the comparison group - 72.5%, high anxiety - 20.5% and 27.5%, respectively ($P > 0.05$). Moderate depression was observed in 83.3% and 80.0%, and high depression in 16.7% and 20.0% in the main and comparison groups, respectively ($P > 0.05$).

It is proven that in women of reproductive age with non-specific vaginitis who are constantly under stress, a probable ($P < 0.05$) increase in the level of stress hormones (adrenaline, noradrenaline, cortisol), FSH, LH, prolactin, and a decrease in the level of estradiol and magnesium are determined.

A probable ($P < 0.05$) direct positive moderate correlation was found between the indicators of stress hormones and magnesium and the subscales of the HADS hospital anxiety and depression scale, which for adrenaline, noradrenaline, cortisol, magnesium, and anxiety of the main group patients was $r=0.654$, $r=0.457$, $r=0.562$, $r=0.670$, and for depression - $r=0.492$, $r=0.428$, $r=0.501$, $r=0.415$. For the comparison group patients, the correlations were $r=0.700$, $r=0.595$, $r=0.509$, $r=0.470$, $r=0.447$, $r=0.528$, $r=0.483$, $r=0.476$, respectively.

The analysis of the bacteriological composition of the vagina and the sensitivity of the flora to the studied systemic antibacterial drugs in patients with AV and BV indicates that it is most expedient to use moxifloxacin and secnidazole in treatment since in AV the highest percentage of sensitivity of the vaginal flora was to moxifloxacin, which was 30.0%, moderately stable - 70.0%, and there were no resistant agents; in BV - to secnidazole, which was 86.3%, moderately stable sensitivity was absent, and resistance was observed in 13.7% of cases.



Taking into account the obtained data, the developed algorithms for the diagnosis and treatment of non-specific vaginitis in women of reproductive age, new schemes of complex drug therapy, affecting the pathogenetic links of the disease, including a herbal preparation based on yarrow herb dry extract, magnesium citrate preparation, and an optimal systemic antibacterial drug (moxifloxacin for AV, secnidazole for BV), lead to the normalization of the levels of gonadotropins, sex and stress hormones, magnesium, and allow standardizing drug treatment.

In women of early reproductive age who received the proposed comprehensive treatment, a probable ($P < 0.05$) increase in estradiol levels (154.26 ± 5.47 pg/ml) and a decrease to the levels of healthy individuals for FSH (10.41 ± 1.26 mIU/ml), LH (5.21 ± 0.45 mIU/ml), and prolactin (30.59 ± 0.48 ng/ml) were noted. There was also an increase in magnesium levels (0.82 ± 0.02 mmol/l) and a decrease in adrenaline, noradrenaline, cortisol compared to pre-treatment levels to 109.67 ± 4.61 pg/ml, 290.71 ± 11.25 pg/ml, and 14.72 ± 1.01 μ g/dl, respectively. In women of late reproductive age, a probable ($P < 0.05$) decrease in FSH (45.21 ± 1.94 mIU/ml) and LH (15.03 ± 0.86 mIU/ml) levels, as well as an increase in estradiol (69.48 ± 0.36 pg/ml) and prolactin (35.21 ± 0.97 ng/ml) levels, magnesium (0.79 ± 0.02 mmol/l), and a decrease in adrenaline, noradrenaline, cortisol to 114.59 ± 3.72 pg/ml, 297.37 ± 12.74 pg/ml, 16.16 ± 1.28 μ g/dl, respectively, were observed. In patients receiving treatment according to known protocols, the studied indicators did not change compared to pre-treatment levels. Specifically, gonadotropins and stress hormones remained higher, and the levels of estradiol and magnesium were lower than those of healthy individuals.

The proposed comprehensive drug treatment schemes for non-specific vaginitis in women of reproductive age likely improve clinical effectiveness in the short and long term. This is accompanied by a faster resolution of complaints from 5.69 ± 0.7 to 3.72 ± 0.6 days ($t = 2.1$; $P = 0.034$), normalization of the local state during gynecological examination from 11.27 ± 0.7 to 7.15 ± 0.8 days ($t = 3.9$; $P = 0.001$), restoration of discharge microscopy according to Amsel's criteria from 10.89 ± 0.8 to 8.34 ± 0.6 days ($t = 2.6$; $P = 0.011$), Nugent criteria from 12.45 ± 0.8 to 8.56 ± 0.7 days ($t = 3.7$; $P = 0.001$),



Donders criteria from 13.75 ± 1.0 to 10.62 ± 0.9 days ($t=2.3$; $P=0.021$), a decrease in the recurrence rate from 60.8% to 33.3% ($\chi^2=4.32$; $P=0.038$), normalization or improvement of the psycho-emotional state from 22.9% to 42.5% ($\chi^2=4.88$; $P=0.028$) of patients.

The scientific novelty of the obtained results lies in the study of clinical manifestations of non-specific vaginitis in women of early and late reproductive age with a clarification of the influence of etiological factors on the onset of the disease.

Features of the composition and sensitivity of vaginal microflora to systemic antibacterial drugs were determined in women of reproductive age with aerobic vaginitis and bacterial vaginosis.

Changes in gonadotropins and sex hormones were investigated, and the pathogenetic links of their influence on clinical manifestations and vaginal microflora composition in non-specific vaginitis in women of reproductive age were clarified.

The psycho-emotional state of women during surveying was studied, and its correlation with changes in stress hormone and magnesium levels and the frequency of recurrence of non-specific vaginitis in the long term after treatment was established.

New methodologies for complex drug treatment were scientifically substantiated, taking into account the obtained results of studying etiological factors and pathogenetic links of non-specific vaginitis in women of reproductive age.

The practical significance of the obtained results. The study examined the peculiarities of the species composition and the impact of systemic antibacterial agents on selecting the most effective ones for changes in vaginal microflora in aerobic vaginitis and bacterial vaginosis.

The influence on changes in hormone and magnesium levels, psycho-emotional state of women suffering from nonspecific vaginitis, when using preparations of yarrow herb dry extract and magnesium citrate, has been investigated.

A new algorithm for the diagnosis and treatment of aerobic vaginitis and bacterial vaginosis in women of reproductive age has been developed. A new



algorithm for the prevention of recurrence of aerobic vaginitis and bacterial vaginosis in women of reproductive age has been created.

New schemes of complex drug correction of pathological changes in studied hormones and magnesium have been proposed, and their clinical effectiveness in the treatment and prevention of recurrence of nonspecific vaginitis in women of reproductive age has been established.

The statistically proven clinical effectiveness of the developed algorithms and complex drug treatment schemes for nonspecific vaginitis in women of reproductive age is expressed in a more rapid normalization of clinical manifestations in the immediate period and a reduction in the frequency of disease recurrence in the remote period.

The dissertation results have been implemented in the practical activities of the gynecological departments and women's consultations of the Municipal Non-Profit Enterprise "Maternity Hospital No. 4" in Zaporizhzhia, the Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Perinatal Center" in Zaporizhzhia, the Municipal Non-Profit Enterprise "Zviagelska Multiprofile Hospital", the Regional Perinatal Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council, also included in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical-Farmacy University.

Publications. For the dissertation research, 7 scientific papers were published, of which 4 articles – in periodic scientific events of Ukraine, that are included in international scientometric databases Scopus and Web of Science, 1 is monoarticle, 3 – in materials of congresses and scientific conferences.

Keywords: *nonspecific vaginitis, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, reproductive age, microflora, stress, prevention, hormonal examination, hormones, psychoemotional state, depression, anxiety, magnesium, complex treatment.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. *Запорізький медичний журнал*. 2022;24(5):580-585. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.252513> (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
2. Рязанова О.Д. Гормональний стан у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. *Медичні перспективи*. 2023;28(1):119-124. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276040> (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, оформлення статті).
3. Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. *Сучасні медичні технології*. 2022;3(54):20-25. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.4](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.4) (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
4. Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. *Сучасні медичні технології*. 2022;4(55):32-37. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.6](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.6) (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
5. Рязанова О.Д. Аналіз літературних даних щодо патологічних ланок виникнення та лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.)*. Запоріжжя: 2020. С. 195-197.
6. Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Діагностика неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. *81-а підсумкова науково-практична*



1686906142054174

конференція: матеріали наук.-практ. конф. (Запоріжжя, 8-11 груд. 2020 р.).
Запоріжжя: 2020. С. 33-35.

7. Рязанова О.Д. Аналіз літературних даних щодо ролі дефіциту магнію у розвитку бактеріального вагінозу. *Актуальні питання клінічної медицини*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Запоріжжя, 19 лист. 2021 р.). Запоріжжя: 2021. С. 263-265.



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1 Поширеність, класифікація і клінічні прояви неспецифічних вагінітів	27
1.2 Патогенез неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку	33
1.3 Стрес та його вплив на зміни гонадотропних і статевих гормонів, рівня магнію у жінок з неспецифічними вагінітами	38
1.4 Особливості складу мікрофлори піхви у жінок раннього та пізнього репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами	48
1.5 Діагностика та медикаментозне лікування хворих на неспецифічні вагініти	52
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
2.1 Клінічна характеристика дослідження	63
2.2 Методи дослідження	68
2.2.1 Імуноферментне дослідження	68
2.2.1.1 Імуноферментний аналіз плазми крові на адреналін, норадреналін	68
2.2.1.2 Імуноферментний хемілюмінісцентний аналіз плазми крові на фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормони, пролактин, естрадіол	69
2.2.1.3 Імуноферментний електрохемілюмінісцентний аналіз плазми крові на кортизол	70
2.2.2 Фотометричний аналіз плазми крові на вміст магнію	71
2.2.3 Оцінка психо-емоційного стану з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS).....	71



2.2.4	Мікроскопічне та бактеріологічне обстеження виділень з піхви хворих	72
2.3	Методи статистичної обробки результатів дослідження	74
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ДІАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАДІЇ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЖІНОК		
76		
3.1	Комплексна оцінка клінічних та інструментальних даних і психо-емоційного стану при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі в залежності від стадії репродуктивного віку.....	76
3.2	Результати гінекологічного огляду і мікроскопічного дослідження мазка піхви при диференційній діагностиці аеробного вагініту і бактеріального вагінозу в залежності від стадії репродуктивного віку	81
РОЗДІЛ 4 ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА ВПЛИВ СТРЕСУ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ		
84		
4.1	Визначення рівню гонадотропних і статевих гормонів, пролактину у жінок при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі.....	84
4.2	Визначення рівню гормонів стресу і магнію у жінок при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі.....	86
4.3	Склад та чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі у жінок в залежності від репродуктивного віку	89
РОЗДІЛ 5 КОМПЛЕКСНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ		
95		



5.1	Обґрунтування, запровадження і результати застосування нових схем і алгоритмів комплексної медикаментозної терапії та профілактики рецидиву у хворих на неспецифічні вагініти з урахуванням встановлених патогенетичних ланок хвороби	95
5.2	Порівняльна оцінка найближчих та віддалених результатів комплексного медикаментозного лікування жінок, хворих на неспецифічні вагініти, згідно відомих та розроблених нових способів, алгоритмів діагностики і лікування, профілактики рецидивів	103
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ		121
ВИСНОВКИ		129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		132
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ		163
ДОДАТОК Б НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ		168
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ		169



1686906142054178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AB	- аеробний вагініт
АКТГ	- адренкортикотропний гормон
БВ	- бактеріальний вагіноз
ГГНС	- гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система
ГК	- глюкокортикоїди
ГнРГ	- гонадотропін-релізінг гормон
ІХЛА	- імуноферментний хемілюмінесцентний аналіз
КРГ	- кортикотропін-релізінг гормон
КТГ	- кортикотропний гормон
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
мкг/дл	- мікрограм на децилітр
мМЕ/мл	- міліміжнародна одиниця на мілілітр
мМоль/л	- мілімоль на літр
НВ	- неспецифічний вагініт
нг/мл	- нанограм на мілілітр
пг/мл	- пікограм на мілілітр
ПЛР	- полімеразно-ланцюгова реакція
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ЦНС	- центральна нервова система
BVAB	- бактерії, що асоційовані з бактеріальним вагінозом
HADS	- Hospital Anxiety and Depression Scale
$M \pm m$	- середнє арифметичне і стандартна похибка середнього
n	- кількість хворих
NO	- оксид азоту
P	- достовірність відмінностей
pH	- кислотно-лужний баланс
r	- кореляційний зв'язок
t	- критерій Стьюдента
U	- критерій Манна-Уїтні



1686906142054179

W

- критерій Вілкоксона

χ^2

- статистичний критерій χ^2 -квадрат Пірсона



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Неспецифічні вагініти – одна з найпоширеніших проблем у жінок репродуктивного віку, яка займає перше місце в структурі гінекологічних захворювань та має тенденцію до зростання. За даними різних авторів, неспецифічні вагініти зустрічається у 70 % всіх гінекологічних хворих, які звертаються за медичної допомогою [1]. Серед неспецифічних вагінітів у структурі захворюваності перше місце займає бактеріальний вагіноз (40-60 %), друге місце – аеробний вагініт (8-23 %) [2].

Нормальна мікрофлора піхви жінки репродуктивного віку представлена більше ніж сотнею видів бактерій, серед яких домінують лактобактерії (90-95%) [4].

Відомо, що виникнення неспецифічних вагінітів у жінок обумовлено порушенням балансу між лактобацилярною та умовно-патогенною аеробною і анаеробною флорою в бік зростання останнього. В залежності від превалювання виду бактерії можлива поява незапального (бактеріальний вагіноз) та запального (аеробний вагініт) неспецифічних вагінітів. Провідну роль у виникненні бактеріального вагінозу відводять анаеробним умовно-патогенним мікроорганізмам, серед яких переважають *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp та інші.

Мікрофлора піхви при аеробному вагініті представлена зростанням таких аеробних патогенів, як стрептококи групи В (*Streptococcus agalactiae*), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* та інші [5].

За даними літератури неспецифічні вагініти є однією з причин невиношування вагітності, передчасних пологів, народження дитини з низькою вагою, появою післяпологових інфекцій статевих шляхів. Неліковані вагініти спричиняють розвиток хронічних захворювань органів малого тазу (ендометрит, сальпінгіт та ін.). Також вагініти підвищують ризик захворювання



на інфекції, що передаються статевих шляхом (гонорея, хламідіоз, ВІЛ-інфекція та ін.), та є ко-фактором виникнення передракових уражень шийки матки на фоні інфікування вірусом папіломи людини [6].

Поява гострих неспецифічних вагінітів обумовлена соціальними, економічними, психологічними факторами, змінами рівня статевих гормонів, наявністю гострого або хронічного стресу тощо. Проте, недосконалість методів діагностики та ефективної медикаментозної терапії призводить до виникнення рецидиву хвороби до 58 % випадків [7].

Рекомендовані міжнародні схеми лікування бактеріального вагінозу включають в себе призначення антибактеріального препарату системної або місцевої дії проти анаеробів [8]. Але така терапія призводить до 80% рецидивів захворювання в перший рік після прийому антибіотиків, що обумовлено появою резистентності *A. vaginae* and *G. Vaginalis* та створенням цими бактеріями не чутливих до антибіотику біоплівки [9].

Лікування аеробного вагініту також викликає труднощі, тому що на даний час немає єдиної лікувальної тактики, а приведені в літературі рекомендації базуються тільки на особистому досвіді клініцистів [10]. Найчастіше призначають антибактеріальний препарат системної або місцевої дії [11].

Проте відомо, що у патогенезі виникнення неспецифічних вагінітів провідну роль відіграє постійний стрес, який стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, що призводить до підвищення рівня кортизолу. Це у свою чергу інгібує накопичення глікогену в епітеліальних клітинах піхви. Низький рівень глікогену приводить до дисбалансу мікрофлори піхви, що супроводжується появою інфекційних вагінітів [12].

Не виключна роль дефіциту магнію у розвитку неспецифічних вагінітів. За даними літератури, під впливом постійних стресових факторів виникає дисбаланс мікроелементів в бік зниження рівня магнію та підвищення рівня кальцію. Це призводить до зростання рівня адреналіну крові, який активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [13]. Але і досі остаточно не



з'ясовано вплив змін рівня адреналіну, норадреналіну на виникнення цього захворювання.

Отже, існуючі стандарти лікування неспецифічних вагінітів не впливають на патогенетичні ланки виникнення хвороби, зокрема, не враховують наявність гострого або хронічного стресу у жінок, який викликає порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-статевій та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системах, що призводить до патологічних змін у рівні гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, магнію.

Тому, вивчення ланок патогенезу виникнення хвороби, покращення заходів профілактики, розробка нових клініко-діагностичного та лікувального алгоритмів, запровадження нових схем медикаментозного лікування хворих на неспецифічні вагініти є актуальною задачею.

Вирішення цієї наукової задачі дозволить покращити результати лікування жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, стандартизувати медикаментозне лікування та зменшити відсоток рецидиву хвороби.

Об'єкт дослідження: жінки репродуктивного віку, хворі на неспецифічні вагініти.

Предмет дослідження: мікроскопічне дослідження мазка, рівень гормонів і магнію, психо-емоційний стан, склад мікрофлори піхви і її чутливість до антибактеріальних препаратів.

Мета дослідження: покращити результати медикаментозного лікування та профілактики рецидиву у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, шляхом запровадження нових діагностичного і лікувального алгоритмів та патогенетичної медикаментозної терапії на основі комплексного клінічного, бактеріологічного, гормонального обстеження і визначення рівня магнію.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів неспецифічних вагінітів у жінок раннього та пізнього репродуктивного віку.



2. Дослідити результати змін гонадотропних та статевих гормонів, пролактину і встановити зв'язок з клінічними проявами та складом мікрофлори піхви у жінок з неспецифічними вагінітами в динаміці медикаментозного лікування.

3. Вивчити психо-емоційний стан жінок шляхом застосування госпітальної шкали тривоги і депресії та визначення рівню гормонів стресу і магнію у хворих на неспецифічні вагініти.

4. Визначити клінічну значимість складу та чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії у жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами.

5. Розробити діагностично-лікувальний та алгоритм профілактики рецидиву, удосконалити та запровадити нові схеми комплексної медикаментозної терапії у хворих на неспецифічні вагініти.

6. Оцінити ефективність запропонованих способів діагностики, алгоритмів, профілактичної і лікувальної комплексної медикаментозної терапії у порівнянні з відомими способами на підставі вивчення найближчих і віддалених результатів лікування.

Методи дослідження: анкетні, загальноклінічні; біохімічні, імуноферментні, імуноферментні хемілюмінісцентні, імуноферментні електрохемілюмінісцентні; інструментальні (УЗД, кольпоскопія); мікроскопічні; бактеріологічні; статистичні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (№ державної реєстрації 0121U100194) та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології за темою: «Пацієнт-орієнтована тактика ведення жінок при дисгормональних порушеннях статевої сфери» (№ державної реєстрації 0119U102732).

Наукова новизна одержаних результатів



Доповнено наукові дані особливості клінічних проявів неспецифічних вагінітів у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку з уточненням впливу етіологічних чинників на виникнення хвороби.

Отримано нові наукові дані особливості складу та чутливість мікрофлори піхви до антибактеріальних препаратів системної дії у жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом і бактеріальним вагінозом.

Досліджено зміни гонадотропних і статевих гормонів, пролактину та уточнені патогенетичні ланки їх впливу на клінічні прояви та склад мікрофлори піхви при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку.

Вперше вивчено психо-емоційний стан жінок при анкетуванні та встановлено його взаємозв'язок зі змінами рівня гормонів стресу і магнію та частотою виникнення рецидиву неспецифічних вагінітів у віддалені терміни після лікування.

Вперше запропоновано нові методики комплексного медикаментозного лікування з урахуванням отриманих результатів вивчення етіологічних чинників і патогенетичних ланок виникнення неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Практичне значення отриманих результатів

Вивчено особливості видового складу та вплив антибактеріальних препаратів системної дії з обранням найбільш ефективних на зміни мікрофлори піхви при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі.

Досліджено вплив на зміни рівня гормонів і магнію, психо-емоційний стан жінок, хворих на неспецифічні вагініти, при застосуванні препаратів якірців сланких трави екстракт сухий і магнію цитрату.

Розроблено новий алгоритм діагностики і лікування аеробного вагініту і бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.

Створено новий алгоритм профілактики рецидиву аеробного вагініту і бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.

Запропоновані нові схеми комплексної медикаментозної корекції патологічних змін гормонів, що вивчаються, і магнію та встановлена їх клінічна



ефективність при лікуванні і профілактиці виникнення рецидиву неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Статистично доведена клінічна ефективність розроблених алгоритмів і комплексних медикаментозних схем лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку, що виражається у більш швидкій нормалізації клінічних проявів у найближчому періоді, зниженні частоти рецидиву хвороби у віддаленому періоді.

Результати дисертації впроваджені в практичну діяльність гінекологічних відділень та жіночих консультацій КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМР, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, КНП «Звягельська багатопрофільна лікарня», КМП «Обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», а також включені до навчального процесу на кафедрі акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних, розробив план проведення дослідження.

Автор особисто проводив підбір пацієнтів та їх клінічне обстеження, приймав участь у лікуванні, контролював ефективність терапії. Дисертант самостійно створив електронну базу даних пацієнтів, провів статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, написав всі розділи дисертаційної роботи, сформулював висновки, оформив дисертацію.

Автор особисто проводив підготовку наукових матеріалів до публікації, забезпечив впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

Апробація результатів дисертації

Основні теоретичні положення та практичні результати дисертації були представлені автором на: IV науково-практичній конференції «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (Запоріжжя, 2020 р); XIV всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя,



1686906142054126

2020 р.); 81-й підсумковій науково-практичній конференції в online форматі (Запоріжжя, 2020 р.); V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинаталогії» (Запоріжжя, 2021 р.), XV всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2021 р.); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинаталогії» (Запоріжжя, 2022 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр акушерства і гінекології; акушерства, гінекології і репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 9 квітня 2024 року.

Публікації

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті – у фахових наукових виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 робота – без співавторів, 3 тези в матеріалах конгресів та наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 169 сторінках друкованого тексту та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями, 5 рисунками. Список літератури містить 219 джерел (33 кирилицею, 186 латиною).



РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Поширеність, класифікація і клінічні прояви неспецифічних вагінітів

Поширеність бактеріального вагінозу серед жінок репродуктивного віку варіюється між різними країнами світу та всередині них.

Найвищі показники бактеріального вагінозу відмічаються у жінок з Південної та Східної Африки (37-68%). Відносно високий рівень бактеріального вагінозу зустрічається серед жінок Норвегії (24%), Туреччині (23%) та Польщі (19%). В інших країнах Західної Європи показники захворюваності на бактеріальний вагіноз найнижчі. Південно-Східна Азія, Австралія і Нова Зеландія мають показники захворювання, що сягають 30-32%. В США поширеність бактеріального вагінозу залежить від відношення жінок до різних етнічних груп, та коливається в межах від 23% до 51% [14]. В США на бактеріальний вагіноз хворіють приблизно 29%-49% жінок репродуктивного віку, і лише 15,7% з них мають симптоми захворювання [15].

Поширеність бактеріального вагінозу серед жінок репродуктивного віку в Україні за даними Камінського В.В. залежить від їх контингенту: 17%-19% випадків серед осіб у групах планування сім'ї, 15%-37% – серед вагітних, 61%-87% – серед жінок з патологічними вагінальними виділеннями. Відмічено, що у жінок, які проживають в зонах з підвищеним радіаційним фоном, частота виявлення бактеріального вагінозу сягає 60%-65% [16].

Термін «неспецифічний вагініт» вперше зустрічається в зарубіжній літературі в 1950-х роках. Даним терміном називали III ступінь мікрофлори піхви, коли визначалось повне заміщення *Lactobacillus* spp. іншими бактеріями без наявності грибкової інфекції та трихомонад [17]. Але з 1983 року і по



сьогоднішній день термін «неспецифічний вагініт» замінили на термін «бактеріальний вагіноз» [18].

У 2002 році Дондерс та співавтори, вивчаючи вагінальні виділення у жінок репродуктивного віку, звернули увагу на те, що у 7,9% обстежених мікрофлора піхви характеризувалася зменшенням кількості лактобацил і підвищенням рівня аеробних бактерій. Такий стан в різних літературних джерелах отримав назву «стрептококовий вагініт», «гнійний вагініт», «десквамативний запальний вагініт». Але після багаточисельних досліджень такі патологічні виділення отримали назву аеробного вагініту [19].

Вітчизняні автори поділяють запальні захворювання жіночих статевих органів, які виникають під впливом інфекційних агентів, на дві групи – неспецифічної і специфічної етіології. До неспецифічних вагінітів відносять запальні процеси, які обумовлені неспецифічною умовно-патогенною флорою (кишкова паличка, гарднерелли, стрептококи, синьогнійна паличка та інші). Поява специфічних вагінітів пов'язана з інфекціями, що передаються статевим шляхом (трихомоніаз, хламідіоз, мікоплазмоз, вірусні захворювання та інше) [20].

У вітчизняній літературі існують класифікації запальних урогенітальних захворювань у дівчаток за етіологією, які використовують у клінічній практиці.

В класифікації за редакцією Кокولیної В.Ф. та Зубакової О.В. (1998 рік) до неспецифічних інфекційних захворювань відносять неспецифічний бактеріальний вульвовагініт, в той час як до специфічних інфекцій належить бактеріальний вагіноз:

I. Інфекційні.

1. Неспецифічні:

- неспецифічний бактеріальний вульвовагініт.

2. Специфічні:

- гонорея;
- трихомоніаз;
- хламідіоз;



- бактеріальний вагіноз;
- уреа-, мікоплазмоз;
- дифтерійний вульвовагініт;
- генітальний туберкульоз;
- кандидозний вульвовагініт;
- вірусний вульвовагініт (цитомегаловірус, вірус папіломи людини, герпесу).

II. Первинно-неінфекційні.

1. Стороннє тіло піхви.
2. Глистяна інвазія (ентеробіоз).
3. Онанізм.
4. Зміна реактивності організму (порушення обміну речовин, дисметаболічна нефропатія, алергічні захворювання, дисбактеріоз кишечника, захворювання сечовивідних шляхів, гострі вірусні захворювання, дитячі інфекції).

Класифікація вульвовагінітів у дівчаток за Вовк І.Б. (1998 рік) поділяє захворювання на неінфекційні, інфекційні первинні (включає в себе специфічні і неспецифічні бактеріальні чинники) та інфекційні вторинні [21]:

A. Неінфекційні.

1. Механічного походження (стороннє тіло, онанізм, недотримання правил гігієни, тісний одяг, екскоріації та ін.).
2. Термічного походження.
3. Гельмінтного генезу.
4. Хімічного походження (місцевий вплив, ендоінтоксикація, екологічна агресія, варіанти контактного дерматиту та ін.).
5. Алергічного генезу (медикаментозні, аліментарні та ін.).
6. Унаслідок екстрагенітальних захворювань (цукровий діабет, лейкоз, метаболічні порушення, захворювання печінки, нирок, серця).
7. Унаслідок захворювань статевих органів (ліпома соромітних губ, поліпи, ерозія шийки матки, злоякісні пухлини, аномалії статевих органів).



Б. Інфекційні первинні.

1. Бактеріальні (специфічні, неспецифічні).
2. Хламідійні.
3. Протозойні (трихомоніаз).
4. Мікотичні (кандидоз).
5. Вірусні.

В. Інфекційні вторинні.

1. Інфікування як ускладнення захворювань групи А.
2. Ендоінтоксикація, що супроводжує інфекційне захворювання (гостра респіраторна вірусна інфекція, ентероколіт, пієлонефрит). Локальні ураження вульви та піхви при інфекційному захворюванні: дифтерії, дизентерії, тонзиліті, отиті, пієлонефриті, холециститі (ідентифікується один і той самий інфекційний агент).

Існує класифікація неспецифічних інфекційних захворювань піхви за етіологічним фактором, яка запропонована Є.Ф. Кірою. Згідно даної класифікації неспецифічні інфекційні захворювання піхви поділяються на бактеріальні (бактеріальний вагіноз, неспецифічний вагініт) та грибкові (кандидоносійство, гострий вульвовагінальний кандідоз, хронічний вульвовагінальний кандідоз). Окремо автор виділяє змішані інфекції, де бактеріальні інфекції поєднуються з грибовими [22].

На Україні найбільшій поширеності набула класифікація запальних захворювань жіночих статевих органів за редакцією академіка НАН України Грищенка В.І. та професора Щербини М.О., яка передбачає розподіл захворювань за клінічним перебігом, локалізацією, ступенем тяжкості, але не враховує етіологічні фактори захворювання [23]:

За клінічним перебігом:

- I. Гострі процеси.
- II. Підгострі процеси.
- III. Хронічні процеси.

За ступенем тяжкості:



1686906142054133

I. Легка.

II. Середня.

III. Тяжка.

За локалізацією:

I. Запалення нижнього відділу статевих органів:

1) вульви (вульвіт);

2) великої пристінкової залози піхви (бартолініт);

3) піхви (кольпіт);

4) шийки матки:

а) цервіцит (запалення піхвової частини матки, покритої багат шаровим плоским епітелієм);

б) ендцервіцит (запалення слизової оболонки, яка переходить у канал шийки матки і покрита циліндричним епітелієм).

II. Запалення верхнього відділу статевих органів (органів малого тазу):

1) тіла матки:

а) ендометрит (запалення слизової оболонки тіла матки);

б) метроендометрит (запалення слизової і м'язової оболонок тіла матки);

2) придатків матки:

а) сальпінгіт (запалення маткових труб);

б) оофорит (запалення яєчників);

в) сальпінгоофорит або аднексит (запалення маткових труб і яєчників);

г) запальна тубооваріальна пухлина (запальна пухлина маткових труб і яєчників);

д) гідросальпінкс (накопичення серозної рідини у просвіті труби);

е) піосальпінкс (накопичення гною у просвіті маткової труби);

є) піоварум (наявність гнояка в яєчнику);

3) параметрит (запалення тазової клітковини, що оточує матку (бічний, передній і задній));

4) пельвіоперитоніт (запалення очеревини малого тазу).



У 2011 році Європейське керівництво Міжнародного союзу проти інфекцій, що передаються статевим шляхом (International Union against sexually transmitted infections, IUSTI) та ВООЗ (WHO) запропонували новий протокол щодо ведення пацієток з вагінальними виділеннями. За етіологією визначають бактеріальний вагіноз, кандидоз і трихомоніаз [24]. У 2018 році даний протокол був переглянутий та доповнений рекомендаціями щодо ведення пацієток з аеробним вагінітом [25].

Бактеріальний вагіноз у жінок може існувати як самостійна патологія або виявляється на фоні інших захворювань. Так, бактеріальний вагіноз зустрічається в 35% жінок із запальними захворюваннями органів сечовидільної системи, у 20-60% – серед пацієток, що мають хвороби, які передаються статевим шляхом [26].

За даними різних літературних джерел асимптомний бактеріальний вагіноз зустрічається серед жінок у 50-84% випадків під час рутинного гінекологічного огляду [27].

Найчастіші скарги, які турбують жінок з бактеріальним вагінозом, є білі, біло-сірі гомогенні виділення з неприємним «рибним запахом», які з'являються або підсилюються після незахищеного статевого акту, менструації, гігієнічних процедур, тощо [28]. Рідше серед скарг зустрічаються дискомфорт в ділянці зовнішніх статевих органів, дизурія. Біль внизу живота турбує у 26,6% випадків, а симптоми подразнення піхви – в 23,2% випадків [29]. У 25-30% хворих відзначаються свербіж, печіння та біль в ділянці зовнішніх статевих органів і піхви [30].

Деякі вчені знаходять взаємозв'язок між симптомами подразнення, дизурією та виділеннями і наявністю бактеріального вагінозу у жінок [31].

При гінекологічному огляді визначаються біло-сірі гомогенні виділення, які тонким шаром вкривають стінки піхви. Ознаки запалення відсутні.

Аеробний вагініт виявляється у 8-11% вагітних жінок та у 5-24% жінок, які скаржаться на вагінальні виділення [32]. Серед невагітних жінок частота виявлення аеробного вагініту становить від 5% до 10% [33].



Однією з головних (частих) скарг, яка зустрічається у 70% жінок з аеробним вагінітом, є наявність жовтих або жовто-зелених гомогенних, гнійних виділень з піхви, з піною або без. В 20% випадків такі виділення мають неприємний гнилий запах, який не схожий на запах «тухлої риби» і дає негативний амінний тест. В 72,5 % випадків жінки скаржаться на періодичний свербіж піхви та вульви [34]. Також у 12% жінок відмічаються скарги на виражений свербіж та печію піхви, які зв'язані з диспареунією. Асимптомно аеробний вагініт протікає у 10-20% жінок [35].

Під час гінекологічного огляду жінок з аеробним вагінітом відмічається почервоніння та набряклість слизової піхви (біля 30,0 %). При тяжкій формі захворювання відмічається поява на слизовій піхви ерозій, виразок. При огляді шийки матки можуть спостерігатися гіперемія, ерозії, точкові крововиливи, виразки [36]. Показники вимірювання рН виділень піхви в 94,5% випадків більше 4,5, та звичайно становлять рН 6-8.

Тяжка форма хронічного аеробного вагініту, яка в літературі має назву «десквамативний запальний вагініт», майже завжди має виражені симптоми та ознаки захворювання. Десквамативний запальний вагініт діагностується у 50% жінок пері- та постменопаузального періоду. Середня тривалість симптомів складає від 15 до 31 місяця з коливаннями ступеню їх важкості [37].

Таким чином, неспецифічні вагініти є дуже поширеним захворюванням у жінок репродуктивного віку, мають багаточисельні етіологічні чинники, які призводять до утворення різноманітних класифікацій хвороби, що утруднює єдину оцінку перебігу хвороби, стандартизування діагностики і медикаментозної терапії.

1.2 Патогенез неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку

Відомо, що нормальна мікрофлора жінки репродуктивного віку складається з більше 60 видів різних бактерій. Однак, нормальним складом піхви вважається домінування лактобактерій (90-95%).



В піхві здорової жінки взаємодіють декілька механізмів захисту, які підтримують нормальний стан мікрофлори: вагінальний епітелій, лактобацили, клітинний та гуморальний імунітет.

Велику роль у захисті мікрофлори піхви відіграє вагінальний епітелій. Він представлений багат шаровим плоским епітелієм, який містить глікоген – основний поживний субстрат для лактобацил. Глікоген під дією людського ферменту альфа-амілази метаболізується до мальтози, мальтотріози та альфа-декстранів, а лактобактерії, виробляючи лактатдегідрогеназу, перетворюють їх на молочну кислоту. Це формує кисле середовище піхви в межах рН 3,8-4,5, яке підтримує ріст та життєдіяльність лактобактерій і пригнічує активність іншої патогенної флори.

Але такий механізм захисту можливий лише при наявності достатньої кількості естрогенів в організмі жінки. Завдяки естрогенам відбувається накопичення глікогену у вагінальному епітелію та формування рецепторів до лактобактерій на клітинах. До того ж, естрогени підсилюють фагоцитарну активність макрофагів, активують Т-хелпери, дозрівання В-лімфоцитів, підвищують концентрацію Ig A та Ig M у піхві. Тому, низькі рівні естрогенів призводять до зниження як загального, так і місцевого імунітету [39].

Також лактобацили продукують перекис водню, який інгібує ріст каталазо-негативних анаеробів за рахунок утворення вільних радикалів. Вони здатні конкурентно зв'язуватись з поверхнею епітеліальних клітин піхви, запобігаючи прикріпленню інших бактерій.

Відомо, що лактобактерії виробляють такі антимікробні фактори як бактеріоцини, бактеріосурфактант [41].

За даними літератури, бактеріальний вагіноз – це полімікробний незапальний синдром, що характеризується надмірно високою концентрацією облигатно- і факультативно-анаеробних умовно-патогених бактерій у поєднанні зі зменшенням або відсутністю лактобактерій у піхві. Достовірно не відомо, що саме призводить до дисбалансу мікрофлори піхви. Але на сьогодні виділяють наступні чинники виникнення бактеріального вагінозу:



- незахищені статеві контакти жінка-чоловік або жінка-жінка як один новий, або часта зміна партнерів [42];
- етнічна приналежність [43];
- вік (15-45 років);
- порушення особистої гігієни статевих органів [44];
- часте та надмірне спринцювання піхви [45];
- прийом антибактеріальних препаратів, кортикостероїдів, променева терапія, хіміотерапія [46];
- використання внутрішньоматкової системи [47];
- чужорідні тіла у піхві (піхвові тампони, акушерський песарій) [48,49];
- паління [50];
- хронічний стрес [51];
- низький соціально-економічний статус [52];
- низький рівень вітаміну D [53,54,55,56];
- ожиріння [57,58];
- наявність захворювань, що передаються статевим шляхом (HSV, ВІЛ) [59];
- характер менструацій [60]

Зменшують кількість захворювань на бактеріальний вагіноз наступні чинники: замісна терапія естрогенами, використання бар'єрної контрацепції [61].

Наслідки бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку:

- підвищений ризик на захворювання, що передаються статевим шляхом [62,63];
- післяопераційні ускладнення [64];
- безпліддя [65,66];
- самовільні викидні [67,68];
- передчасні пологи [69,70,71];
- дисплазія та рак шийки матки [72,73];



- ендометріоз [74]

В результаті своєї життєдіяльності анаеробні бактерії шляхом декарбокซิлювання амінокислот продукують леткі аміни, які представлені путресцином, кадаверіном, тіраміном, метиламіном, триптаміном. Вони не тільки мають неприємний запах «тухлої риби», але й здатні підвищувати рН виділень. Також, при бактеріальному вагінозі спостерігаються значні зміни ліпідного обміну. Під час дослідження був знайдений 12-НЕТЕ – жирова кислота у складі фосфоліпідів мембран клітин, яка перетворюється з арахідонату БВ-асоційованими бактеріями та приймає участь у запуску каскаду запальних реакцій [75].

Відмічено, що у хворих на бактеріальний вагіноз відмічаються порушення перекисного окислення ліпідів та зниження антиоксидантного захисту, що підтверджується низькими рівнями глутатіону, аскорбату та церуллоплазміну [76].

Існують дослідження, в яких *G.vaginalis* є прямим фактором розвитку апоптозу клітин епітелію шляхом активації ферменту каспази-3. Вважають, що такий апоптоз – це захисний механізм організму людини, який видаляє інфіковані клітини для подальшого запобігання їх колонізації патогенними бактеріями [77].

Загальновідомо, що існують структуровані співтовариства бактерій, які прикріплені до біологічної тканини або інертної поверхні, які отримали назву «бактеріальна біоплівка». Формування бактеріальної біоплівки складається з 5 етапів [78,79] :

I – початкова адгезія, при якій окремі мікроорганізми прилипають до поверхні епітелію (зворотна стадія);

II – стадія взаємодії різних бактерій між собою з незворотною стійкою фіксацією;

III – стадія формування зрілої біоплівки за рахунок створення особистої матриці позаклітинних полімерних речовин, до складу яких входять білки, полісахариди та позаклітинна ДНК;



IV – стадія зрілої біоплівки, яка за рахунок симбіотичного співіснування бактерій збільшується в розмірах;

V – стадія дисперсії (розсіювання), в якій бактерії відшаровуються від біоплівки з подальшою можливістю прикріплюватись до інших епітеліальних клітин і утворювати нові колонії мікроорганізмів.

Існує припущення, що бактерії в біоплівках мають між собою сітьову комунікацію (Quorum Sensis) – кворумну сигналізацію. Це єдина генетична система бактерій у вигляді плазмід-кільцевих ДНК, які несуть інформацію стосовно внутрішнього стану біоплівки та оточуючого середовища, і забезпечують функціональну стабільність та виживання [80,81].

Формування біоплівки при бактеріальному вагінозі включає наступні кроки [82]:

1 крок – після дії на організм жінки екзо- або ендогенних факторів *G.vaginalis* витісняє лактобацили та адгезується до епітеліальних клітин піхви, що характеризується початком формування біоплівки;

2 крок – в процесі своєї життєдіяльності *G.vaginalis* протеолізує амінокислоти, які підсилюють ріст *P.bivia*, після чого дана бактерія приєднується до складу біоплівки. Натомість, *P.bivia* виробляє аміак, що збільшує кількість *G.vaginalis* і підвищує рівень рН виділень;

3 крок – сіалідазна активність обох видів бактерій призводить до втрати захисного муцинового шару вагінального епітелію;

4 крок – зменшення або повна відсутність муцинового шару дозволяє іншим БВ-асоційованим бактеріям легко адгезуватися на поверхні клітин епітелію, що призводить до росту та потовщенню біоплівки.

Бактерії, які входять у склад біоплівки здатні витримувати концентрації молочної кислоти і перекису водню, що перевищують норму в 4-8 разів [83].

Аналіз літературних джерел доводить, що патогенез аеробного вагініту до кінця не відомий. Проте вченими знайдені взаємозв'язки між окремими факторами та появою аеробного вагініту у жінок репродуктивного віку.



Як відомо, аеробний вагініт – це полімікробний запальний синдром, що характеризується надмірно високою концентрацією аеробних умовно-патогених бактерій і зменшенням або відсутністю лактобактерій у піхві. Серед грам-позитивних коків при аеробному вагініті превалюють *Streptococcus spp.* (58,7%), *S. aureus* (41,7%) та коагулазо-негативні стафілококи (37,4%), а серед грам-негативних – *E. coli* (23%) [84]. Натомість, зниження кількості лактобацил в 1000 разів і більше призводить до зниження концентрації молочної кислоти, перекису водню, що дає змогу аеробним бактеріям вільно взаємодіяти з вагінальним епітелієм та іншими бактеріями.

Встановлено, що запальний компонент аеробного вагініту пов'язаний з порушенням місцевого імунітету, що характеризується збільшенням продукції прозапальних цитокінів IL1b, IL-6, IL-8 внаслідок зменшення лактобацил [85]. До того ж, деякі види аеробних бактерій (*S. agalactiae*) здатні продукувати фермент сіалідазу, що призводить до протеолізу Ig A і зниженню місцевого імунітету [86].

Значна роль у патогенезі аеробного вагініту відводиться рівню естрогену. Недостатність естрогену призводить до злущення клітин епітелію піхви до появи парабазальних клітин.

Також, розглядається недостатність вітаміну D як одна з причин появи аеробного вагініту [87].

Таким чином, патогенез неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку залишається остаточно невідомим, а окремі його ланки потребують уточнення та переосмислення щодо їх врахування при удосконаленні способів діагностики та підвищення клінічної ефективності лікування хворих жінок.

1.3 Стрес та його вплив на зміни гонадотропних і статевих гормонів, рівня магнію у жінок з неспецифічними вагінітами



Всесвітня організація охорони здоров'я дає визначення стресу як неспецифічну (одну й ту ж саму на різні подразники) реакцію організму на будь-яку пред'явлену до нього вимогу [88].

Стрес – неспецифічна (загальна) реакція організму на вплив (фізичний або психологічний), який порушує його гомеостаз або відповідний стан нервової системи організму (організму в цілому) [89].

Стрес серед жінок репродуктивного віку має широке розповсюдження. Тільки в Америці від 23 до 69% жінок у своєму житті переживали стрес [90]. В Україні за 2019 рік до 52% жінок стикалися зі стресовими ситуаціями [91]. У 2021 році цей показник виріс до 73% [92].

Класифікація стресу за Булах В.П. [93]:

- 1) за тривалістю дії – гострий та хронічний;
- 2) за впливом на організм – деструктивний (дистрес) і конструктивний (еустрес);
- 3) за об'єктом впливу:
 - фізіологічний (фізичне перенавантаження, дія температур, шуму та ін. факторів оточуючого середовища);
 - психо-емоційний (негативні емоції);
 - інформаційний;
 - посттравматичний (війна, тяжка хвороба, природні катастрофи та ін.);
 - професійний (конфлікти на роботі, інтелектуальне емоційне перенавантаження);
 - психо-соціальний (побутовий, фінансовий, екологічний стрес).

Стадії розвитку стресу за Сельє:

I стадія – стадія тривоги. В цій стадії під дією стресору активується симпатична нервова система, яка стимулює вироблення катехоламінів. У свою чергу гіпоталамус, який також приймає стресор, через гіпофіз впливає на кору наднирників, що призводить до виділення глюкокортикоїдів (ГК). Всі ці механізми забезпечують швидку і адекватну реакцію організму на стрес.



II стадія – стадія резистентності (опору). Якщо стресор продовжує впливати на організм, розвивається стадія опору, що характеризується постійним виділенням ГК в концентраціях, залежних від сили та тривалості дії стресору.

III стадія – стадія виснаження. При неспроможності організму справитись зі стресором, а він продовжує впливати, починається стадія виснаження, при якій знижується або повністю припиняється вироблення ГК, що може призвести до загибелі організму.

За відповідь на стрес-фактор відповідають стрес-реалізуючі системи:

1. гіпоталамо-симпато-адреномедулярна;
2. гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова (ГГНС).

Вищим центром регуляції вегетативних функцій є гіпоталамус.

Першою на дію стресу реагує гіпоталамо-симпато-адреномедулярна система. В перші секунди вона активує симпатичну нервову систему, яка сприяє виділенню норадреналіну везикулами синаптичних закінчень та адреналіну мозковим шаром наднирників. Далі катехоламіни здатні впливати на гонадну систему як прямо (пряма дія норадреналіну на клітини яєчників), так і опосередковану через гіпоталамус. Адреналін і норадреналін підсилюють вироблення кортиколіберіну гіпоталамусу. Кортиколіберін підсилює секрецію передньої долі гіпофізу проопіомеланокортину, що призводить до виділення ряду гормонів: адренкортикотропного гормону (АКТГ), б-ендорфінів, меланоцитстимулюючого гормону.

Важливу роль в реакції на стрес відіграє АКТГ. Його секреція діє на пучковий шар кори наднирників, що сприяє виділенню глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу. Глюкокортикоїди взаємодіють з гіпоталамусом за рахунок зворотнього негативного зв'язку [94]. Водночас, кортикотропін-релізінг гормон (КРГ) пригнічує активність гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ).

ГК пригнічують репродуктивну систему, особливо при дії на організм хронічного стресу. Припускається, що пригнічення репродуктивної системи реалізується наступними способами: довготривале виділення ГК блокує



секрецію ГнРГ, або знижує чутливість клітин гіпофізу до ГнРГ, або знижує чутливість гонад до лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [95].

Регуляція репродуктивної системи відбувається за рахунок гіпоталамусу та гіпофізу, отже стресові фактори також негативно впливають на її функцію.

Ендокринна регуляція репродуктивної системи реалізується за рахунок двох ланок гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи:

- центральна ланка: гіпоталамічний рівень (продукція ГнРГ, допаміну) і гіпофізарний рівень (продукція фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і ЛГ);

- периферична ланка: стероїд-продукуючі залози – гонади та наднирники (продукція естрадіолу, прогестерону, тестостерону).

Хронічний стрес змінює динаміку передачі сигналів ГК через дизрегуляцію ГГНС. В результаті цього хронічний стрес призводить до постійного підвищення рівня кортизолу в крові, і як наслідок – розвиток хронічного запалення. До того ж, стрес-реалізуюча система адаптується до постійно високих рівнів кортизолу за рахунок пластичності центральної нервової системи (ЦНС) і генів, які контролюють чутливість клітин організму до кортизолу [96].

КРГ та ГнРГ мають між собою нейронні зв'язки, тому дія стресового фактору на один гормон призводить до зміни секреції іншого гормону. Так при дії на організм стресора КРГ пригнічує активність ГнРГ [97].

Зміни ФСГ та ЛГ. Під час дії стресового фактору паравентрикулярні ядра гіпоталамусу виробляють КРГ, який інгібує виділення ГнРГ, що призводить до зменшення рівню ФСГ і ЛГ в крові. Додатково ці гормони знижуються через високі рівні ГК, які опосередковано через катехоламіни впливають на клітини гіпофізу і знижують чутливість гіпофізу до ГнРГ або блокують синтез і секрецію ГнРГ в гіпоталамусі [98].

Зміни пролактину. Пролактин – гормон передньої долі гіпофізу, який не тільки стимулює лактацію, але й приймає участь в регуляторних процесах організму.



Пролактин має антистресовий ефект, що заключається в пригніченні катаболізму речовин ГК. Рівні пролактину в крові залежать від інтенсивності та тривалості дії стресу на організм: на початку стрес-реакції відмічаються великі значення пролактину в крові, а при тривалій дії стресора рівні пролактину в крові знижуються.

Концентрація ГК і пролактину в крові дозозалежні: низькі рівні кортизолу стимулюють вироблення пролактину, а високі дози кортизолу – пригнічують.

Підвищення рівня пролактину підсилює секрецію КРГ гіпоталамусу, що призводить до синтезу АКТГ та виділенню ГК, які формують адекватну реакцію організму на екстремальні фактори.

Відомо, що пролактин може надавати пряму модулюючу дію на наднирники, які виробляють ГК [99,100].

Високі рівні пролактину пригнічують стероїдогенний регулюючий протеїн, який забезпечує транспорт холестеролу в клітини для синтезу статевих гормонів [101,102,103].

Пролактин володіє імуномодулюючим ефектом, що проявляється підвищенням фагоцитарної активності макрофагів, продукцією цитокінів (IL-1, IL-10) [104].

Зміни естрогенів. Естрогени володіють нейропротективним ефектом – блокують рецептори вільних радикалів, які утворюються в великій кількості під час дії стресу. Вони також інгібують процеси апоптозу клітин організму.

В першу стадію стресу рівні кортизолу та естрадіолу підвищуються. Але при довготривалій дії стресора і кортизолу рівень естрадіолу знижується. Це відбувається за рахунок прямої дії кортизолу на ГК рецептори яєчників, які блокують вироблення естрогенів гранульозними клітинами і зменшують кількість рецепторів до ЛГ на клітинах гранульози. До того ж, низькі рівні естрадіолу виникають через пригнічення виділення ГнРГ, що автоматично призводить до низької продукції ЛГ [105,106].



В деяких дослідженнях вказано, що при дії стресового фактору на організм відмічається зниження рівню естрадіолу та підвищення рівня ФСТ в крові за механізмом оборотного зв'язку [107,108].

Відомо, що кора головного мозку, гіпокамп та гіпоталамічні ділянки мають рецептори до статевих гормонів. Естрадіол впливає на дані ділянки мозку прямо, діючи на нейроендокринні нейрони паравентрикулярних ядер гіпоталамусу, або опосередковано через інші ділянки мозку [109].

Доведено, що хронічний стрес у жінок призводить до розвитку захворювань серцево-судинної, нервової, ендокринної систем. Але вплив стресу на розвиток неспецифічних вагінітів тільки вивчається.

Відомо, що головний гормон хронічного стресу – кортизол, зв'язуючись з ГК рецепторами на імунокомпетентних клітинах, пригнічує імунну систему. Він активує прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN γ), пригнічує проліферацію та цитотоксичність лімфоцитів, лейкоцитів. З іншого боку, адреналін і норадреналін зв'язуються з адренергічними рецепторами клітин імунної системи, тим самим активуючи фактори запалення.

Як одним з важливих факторів розвитку неспецифічних вагінітів розглядають норадреналін, який виробляється у відповідь на дію стресору на симпатичну нервову систему. У дослідженнях було виявлено накопичення в великих дозах норадреналіну в епітеліальних клітинах піхви за рахунок його потрапляння не тільки через нервові закінчення, але й через кровотік. Високі дози норадреналіну в крові також підтримуються великими концентраціями кортизолу при дії хронічного стресу на організм жінки. Звідси і виникає зниження місцевого імунітету піхви. З іншого боку, при стресі в вагінальних клітинах одночасно із розвитком запаленням відмічається зниження кількості лактобактерій. Це виникає внаслідок дефіциту глікогену в клітинах піхви на фоні низьких рівнів естрогенів, що є характерною реакцією організму жінки на хронічний стрес. Недостатність лактобацил підвищує рН піхви та створює ідеальні умови для розмноження умовно-патогенних бактерій [110].

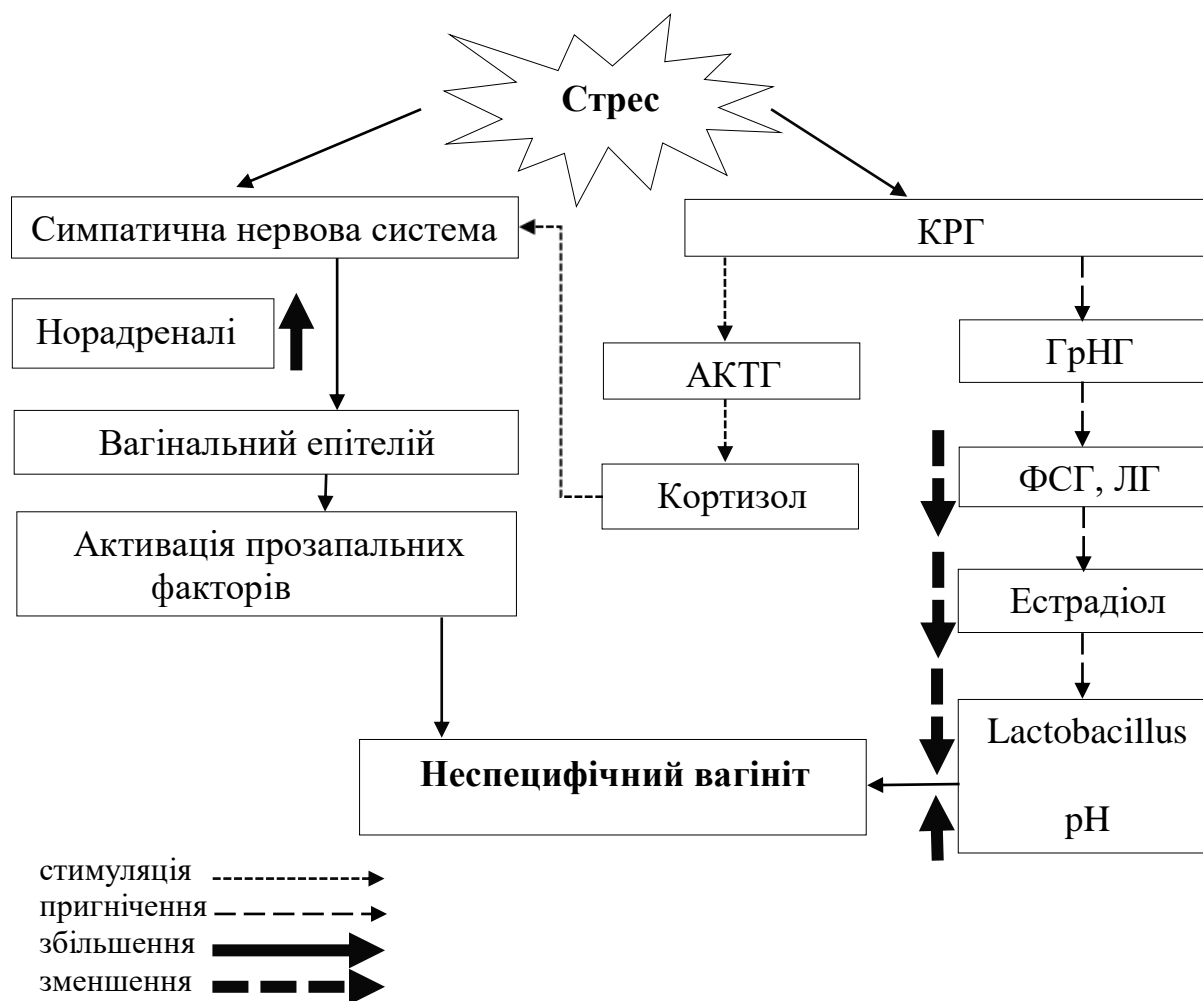


Рисунок 1.1 – Патогенетичні ланки впливу стресу на виникнення неспецифічних вагінітів.

Не виключна роль дефіциту магнію у розвитку неспецифічних вагінітів.

Магній – одних з найважливіших іонів організму людини, який приймає участь в багатьох метаболічних та біохімічних процесах.

В організмі здорової людини кількість магнію складає 21-28 г. Магній не синтезується в організмі людини, а потрапляє до нього з їжею. Лише 30-50% магнію абсорбується клітинами кишечника та потрапляє до організму людини. Неактивна форма магнію накопичується во внутрішніх органах (до 60% від загального магнію в організмі) [111]. Тільки 0,3% магнію циркулюють в крові в трьох формах: вільний магній (активна форма) – 60%, магній, зв'язаний з альбуміном – 30%, магній, зв'язаний з іншими іонами – 10% [112].



Відомо, що магній приймає участь в синтезі білка і нуклеїнових кислот, є ко-фактором більше ніж в 350 ферментативних процесах організму, регулює передачу нервових імпульсів, серцевий ритм, роботу скелетних м'язів. Також магній підтримує електролітний баланс за рахунок блокування кальцієвих каналів та відіграє ключову роль в збудженні мембран клітин. Фактори, які призводять до недостатності магнію, наведені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Фактори, які призводять до недостатності магнію [113]

Фізіологічні стани організму	Патологічні стани організму	Харчування	Спосіб життя	Прийом ліків
Вагітність; Менопауза; Старіння	Цукровий діабет; Ниркова недостатність; Гастроінтестинальні захворювання; Метаболічний синдром; Захворювання серцево-судинної системи; Остеопороз	Дієта з великим вмістом білку; Дієта з великим вмістом калію; Дієта з великим вмістом кальцію; Великі дози кофеїну; Алкоголь	Спорт; Хронічний стрес; Недостатня кількість і якість сну	Діуретики; Інгібітори протонної помпи (омепразол); Антибіотики (гентаміцин); Цисплатіна

Для нормального функціонування організму здорової жінки репродуктивного віку необхідно 300-350 мг магнію на добу, а при його недостатності – 500-600 мг на добу [114,115].

Антистресовий ефект магнію забезпечуються за рахунок прямого посилення взаємодії між серотоніном та його мембранними рецепторами, що забезпечує передачу серотонінергічного сигналу. До того ж, магній регулює активність ферменту, який приймає участь в утворенні серотоніну. Він підвищує експресію нейротрофного фактору головного мозку і підсилює його зв'язок з



серотонінергічною системою, що забезпечує антидепресивний ефект на організм людини.

Деякі вчені вважають, що нормальні рівні магнію здатні стимулювати ГАМК-рецептори, які гальмують активність клітин гіпоталамусу, але механізм дії досі не з'ясований. Магній знижує продукцію глутамату за рахунок блокування NMDA-рецепторів до нього, що припиняє стимуляцію гіпоталамусу на центральному рівні [116].

Також, магній опосередковано через нейротрансмісивні шляхи знижує продукцію АКТГ, що призводить до зниження ГК в крові. Магній приймає участь в пригніченні вироблення вільних радикалів, які активно продукуються під час дії стресу [117].

Недостатній рівень магнію підсилює окислювальне пошкодження клітин. Під час дії стресу симпатична нервова система стимулює мозковий шар наднирників, який виробляє катехоламіни. Норадреналін та адреналін активують речовини і системи, які приймають участь в оксидативному стресі [118].

Існує припущення, що низькі рівні магнію стимулюють вивільнення катехоламінів. Це призводить до утворення патологічного кола позитивного зворотного зв'язку – високі рівні адреналіну знижують рівень магнію в крові. Дисбаланс мікроелементів у бік підвищення рівня кальцію призводить до його накопичення в клітинах організму з подальшою стимуляцією шляхів перекисного окислення ліпідів [119].

Дефіцит магнію впливає і на імунну систему організму, сприяючи утворенню запалення. Низькі рівні магнію стимулюють вироблення С-реактивного білку, активують нейтрофіли, підвищують чутливість імунокомпетентних клітин до прозапальних стимулів [120].

Також недостатність магнію призводить до ендотеліальної дисфункції за рахунок вироблення в великих кількостях NO.

Магній в малих кількостях сприяє гіперліпідемії через активацію ліполізу в жировій тканині, стимуляції ліпогенезу в печінці, пригнічення продукції

ліпопротеїдів високої щільності. Всі ці фактори сприяють активному перекисному окисненню ліпідів з вивільненням вільних радикалів, які пошкоджують органи і тканини [121,122,123].

Відомо, що при дії стресу на організм першими на подразники реагують симпатична нервова система та гіпоталамус. Симпатична нервова система виробляє нейротрансмітери (норадреналін), які стимулюють мозковий шар наднирників для екстреного вироблення катехоламінів. Адреналін і норадреналін призводять до іонного дисбалансу в бік підвищення рівня кальцію і зниженню рівня магнію в крові. Низькі рівні магнію призводять до стимуляції NMDA-рецепторів та блокуванню серотонінових 5-HT-рецепторів і ГАМК-рецепторів. Такий механізм запускає каскад утворення ГК і катехоламінів, які і надалі підтримують рівень магнію в організмі на низькому рівні.

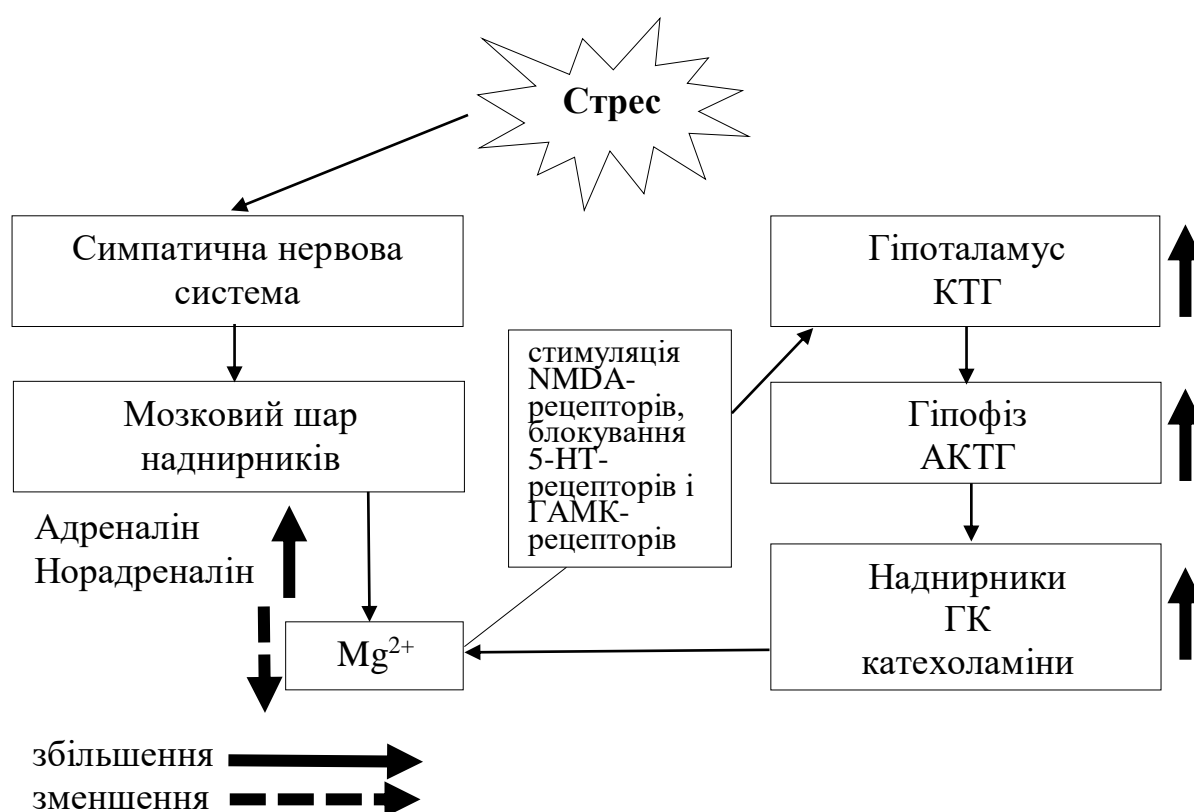


Рисунок 1.2 – Патогенетичні ланки впливу стресу на рівень магнію.



Таким чином, стрес має вплив на окремі патогенетичні ланки виникнення неспецифічних вагінітів у жінок, зокрема, змінює рівні гонадотропних і статевих гормонів, магнію, що ініціює біохімічні, імунологічні та кислотноружні місцеві зміни середовища піхви і створює умови для домінування патологічної мікрофлори.

1.4 Особливості складу мікрофлори піхви у жінок раннього та пізнього репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами

Нормальна мікрофлора піхви жінок репродуктивного віку представлена лактобацилами (90-95%), аеробними та анаеробними умовно-патогенними бактеріями, при цьому анаеробна флора превалює над аеробною у співвідношенні 10:1 [124,125]. Якісний склад нормальної мікрофлори піхви у жінки репродуктивного віку за Alonzo Martínez M.C. та іншими наведений у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2 – Якісний склад нормальної мікрофлори піхви у жінки репродуктивного віку [126]

Факультативно-анаеробні бактерії	
1	2
Грампозитивні коки	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Enterococcus</i> species, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> group D, <i>Streptococcus</i> species, <i>Atopobium vaginae</i>
Грампозитивні палички	<i>Lactobacillus</i> species, <i>Corynebacterium</i> species, <i>Gardnerella vaginalis</i>
Грамнегативні палички	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, інші види сімейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>
Облігатно-анаеробні бактерії	
Грампозитивні коки	<i>Peptococcus</i> species, <i>Peptococcus anaerobius</i> , <i>Peptococcus prevotii</i> , <i>Peptostreptococcus</i> species, <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
Грамнегативні коки	<i>Acidominococcus fermentas</i> , <i>Veilonella</i> species

Продовження таблиці 1.2

1	2
Грампозитивні палички	<i>Lactobacillus</i> species, <i>Bifidobacterium</i> species, <i>Propionibacterium</i> species, <i>Clostridium</i> species
Грамнегативні палички	<i>Bacteroides</i> species, <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Leptotrichia</i> species, <i>Fusobacterium</i> species, <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Campylobacter</i> species, <i>Mobiluncus saprophyticus</i>

Лактобацили, продукуючі молочну кислоту, бактеріокіни, перекис водню, захищають слизову піхви від патогенів, підтримують рН в межах 3,8-4,5, стимулюють місцевий імунітет, продукуючі прозапальні (IL-1b, IL-6, IL-8) та протизапальні (IL-2, IL-17) цитокіни [127]. Кількісний склад лактобацил залежить від віку жінки, і найбільша їх кількість визначається у жінок репродуктивного віку. Домінуючими видами *Lactobacillus* у складі піхви є *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* та *L. jensenii* [128].

В класифікації вагінальних типів спільноти (CSTs) виділяють 5 типів: CST I представлений переважно *L. crispatus* (від 15% до 85%), CST II – *L. gasseri* (від 24% до 83%), CST III – *L. iners* (від 71% до 97%), CST IV представлений переважно анаеробною і аеробною умовно-патогенною мікрофлорою з низьким вмістом лактобацил (від 2 до 28%), CST V або Mixed CST складається з лактобацил у різних співвідношеннях [129,130]. В меншому відсотку зустрічаються *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. mucosae*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. vaginalis*.

Не існує одного конкретного збудника бактеріального вагінозу. Відомо, що наявність у піхві жінок *L. crispatus* і *L. jensenii* в меншому випадку асоціюється з бактеріальним вагінозом, у той час як *L. iners* та анаеробні бактерії частіше зустрічаються при даному захворюванні [131].

Первинними збудниками бактеріального вагінозу вважаються анаеробні бактерії. Питому вагу серед них займає *Gardnerella vaginalis*. Ця бактерія присутня у піхві в 14-69% жінок, які не мають захворювання, і виявляється в 98-100% клінічних випадків бактеріального вагінозу [132].



1686906142054156

До факторів вірулентності *G. vaginalis* відносять цитотоксичність (вагінолізін), спроможність продукувати фермент сіалідазу, формувати біоплівки.

Існують три генотипи бактерії, два з яких в 51% випадків виробляють сіалідазу, яка порушує захисний бар'єр слизової піхви, спрощує адгезію до поверхонь слизової, допомагає створювати біоплівки, посилює протеоліз IgA [133,134,135]. Також вона продукує вагінолізін, який руйнує вагінальний епітелій. Виділені *G.vaginalis* типу 3 і 4, які від природи мають резистентність проти метронідазолу [136].

Здатність *G. vaginalis* утворювати біоплівки допомагає іншим бактеріям кріпитися до них, особливо для *Atorobium vaginae*. Згідно дослідження А. Swidsinski та співав. біоплівки при бактеріальному вагінозі складаються з трьох груп бактерій: *G. vaginalis* – 60-90% від всієї маси біоплівок, *A. vaginae* – 1-40%, лактобацили – 1-5% [137].

Atorobium vaginae – анаеробна бактерія сімейства *Corinobacteriaceae*, яка є високоспецифічним маркером бактеріального вагінозу, і виявляється у 96-99% жінок з бактеріальним вагінозом і у 12-19% здорових жінок [138]. Науковими дослідженнями з'ясовано, що бактерія активує головний прозапальний фактор NF- κ B в клітинах вагінального епітелію, а також підвищує експресію хемокінів IL-8, MIP-3 (CCL20), RANTES (CCL5) [139].

Бактерії роду *Bacteroides* виявляються у 53-97% хворих на бактеріальний вагіноз. Найчастіші представники – *Prevotella* (*P. bivia*, *P. disiens*) та *Porphyromonas*. У 29-95% жінок зустрічаються грампозитивні коки роду *Peptostreptococcus* (*P. anaerobius*, *P. prevotii*, *P. tetradius*, *P. asacharalyticus*).

Цікаво, що між *Prevotella* та *Peptostreptococcus* знайдені симбіотичні взаємовідносини, які полягають у тому, що *Prevotella* продукує амінокислоти, які підсилюють ріст *P. anaerobius*. Встановлено, що *P. bivia*, *P. disiens* здатні продукувати колагеназу і фібринолізин, які руйнують поверхні слизової оболонки піхви, що призводить до злущення його клітин [140].



Ще один з найчастіших представників анаеробної флори – *Mobiluncus* (*M. curtisii*, *M. mulieris*), який зустрічається у 65-85% хворих на бактеріальний вагіноз. В нормальній мікрофлорі *Mobiluncus* складає до 38%. Дана бактерія виробляє яблучну кислоту і триметіламін, які пов'язані з неприємним запахом та дискомфортом у піхві при бактеріальному вагінозі. Відомо, що *M. curtisii* частіше зустрічається при захворюванні (у 65% випадків) і резистентна до метронідазолу [141,142].

Не виключна роль *Mycoplasma* (*M. hominis* and *M. genitalium*) і *Ureaplasma* (*U. urealyticum*) в патогенезі розвитку бактеріального вагінозу. За даними досліджень *M. hominis* зустрічається від 24 до 75% жінок з бактеріальним вагінозом.

Стосовно *U. urealyticum*, вона в майже однаковій кількості випадків зустрічається як в нормі, так і при бактеріальному вагінозу. Вважається, що вона може підсилювати клінічні прояви захворювання за рахунок гемолітичної активності, здатності знижувати імунітет слизової піхви за допомогою ферментів еластази і протеази Ig A, виробляти прозапальні цитокіни в клітинах епітелію та макрофагах [143].

В 2005 році Fredricks et al. були відкриті нові бактерії роду Clostridiales, яким дали назву – бактерії, що асоційовані з бактеріальним вагінозом (BVAB). Їх поділено на три групи: BVAB1, BVAB2 і BVAB3.

Бактерії групи BVAB1 найчастіше зустрічались у жінок з бактеріальним вагінозом (89-100%), в той час, як BVAB2 – в 89% випадків. BVAB3 виявлялась більше в 90% випадків захворювання.

Життєдіяльність та клінічна значимість даних бактерії у розвитку бактеріального вагінозу ще активно вивчається, але вже відомо, що BVAB1 симбіотично взаємодіє з BVAB3 і *Prevotella*, виробляє поліаміни, які дають позитивний амінний тест [144].

При аеробному вагініті домінуючими збудниками частіше є стрептококи групи В (GBS; *Streptococcus agalactiae*; 0,7-58,7%), *Staphylococcus aureus* (6-37,4%), коагулазо-негативні стафілококи (*S. epidermidis*; 0,2-41,7%),



Streptococcus viridans, *Escherichia coli* (4-23%), *Enterococcus faecalis* (0,3-2,4%), *Klebsiella* spp. (2-8,1%), *Pseudomonas* spp. (5-16,7%), *Proteus* spp. (3-33,3%), *Haemophilus influenza* (8-8,3%), *Acinetobacter* spp. (6,8%) і *Citrobacter* spp. (8,3%) [145,146,147].

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить, що особливості складу мікрофлори піхви у жінок раннього та пізнього репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами характеризується поліморфізмом, відсутністю єдиного домінуючого патологічного складу піхви, складними симбіотичними взаємозв'язками, різним кількісним і якісним складом, а також вірулентністю та здатністю до формування патологічних біоплівок.

1.5 Діагностика та медикаментозне лікування хворих на неспецифічні вагініти

Діагностика неспецифічних вагінітів базується на мікроскопічному дослідженні виділень з піхви.

Перша діагностична класифікація неспецифічних вагінітів була запропонована А. Ф. Neurlein у 1910 році. Дана класифікація визначає ступінь чистоти піхви за рахунок кількості епітеліальних клітин, лейкоцитів та лактобацил в мазку. Але така класифікація на даний час не використовується, так як не відображає видовий склад мікроорганізмів [148].

У 1995 році Кіра Є.Ф. запропонував класифікацію мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви, яка більш детально відображає стан мікрофлори [149] (табл. 1.3).

Таблиця 1.3 – Мікроскопічна характеристика мікробіоценозу піхви за Кіра Є. Ф.

Стан, тип	Характеристика ознак	Нозологічні форми біоценозу
1	2	3



1686906142054153

Продовження таблиці 1.3

1	2	3
1 Нормоценоз	Домінування лактобактерій, відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелію, псевдоміцелію, наявність поодиноких лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин	Типовий стан нормального біоценозу піхви
2 Проміжний тип	Помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок. Виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини.	Спостерігається у здорових жінок, рідко супроводжується суб'єктивними скаргами і клінічними проявами
3 Дисбіоз піхви	Незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, рясна поліморфна грамнегативна і грампозитивна паличкова та кокова мікрофлора, наявність «ключових клітин». Кількість лейкоцитів варіабельна, відзначається відсутність або незавершеність фагоцитозу.	Бактеріальний вагіноз
4 Вагініт (запальний тип мазка)	Полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз	Неспецифічний вагініт

«Золотим стандартом» лабораторної діагностики бактеріального вагінозу, за даними менеджменту вагінальних виділень IUSTI/WHO 2018 року, є метод Нугента (Nugent). Даний метод заснований на оцінці відносних пропорцій бактеріальних морфотипів у вагінальному мазку, зафарбованому за Грамом, і



детальніше розглядається в розділі 2.2.3. «Бактеріологічне обстеження хворих». Хоча він і вважається головним методом оцінки стану мікрофлори піхви при бактеріальному вагінозі, але він не враховує інші морфотипи бактерій, які не асоційовані з бактеріальним вагінозом. Чутливість методу становить від 63 до 89% [150].

Критерії Хай-Айсон (Hay-Ison) також базуються на аналізі вагінальних виділень, які зафарбовані за Грамом. Цей метод дозволяє виявити морфотипи бактерій, які не асоційовані з бактеріальним вагінозом.

Найпростішим і єдиним клінічним методом діагностики бактеріального вагінозу, за яким і виставляється діагноз, є критерії Амселя (детальніше розглянуті в розділі 2.2.3. «Бактеріологічне обстеження хворих»). Чутливість даного методу за даними різних літературних джерел сягає 60-83% [151].

Визначення вмісту анаеробних бактерій в виділеннях піхви можливо за рахунок визначення в них кількості лактату і сукцинату за допомогою газорідинної хроматографії. Співвідношення лактат/сукцинат, що дорівнює 4, вказує на наявність бактеріального вагінозу. Даний метод не є рутинним і використовується в дослідницьких цілях [152].

«Золотий стандарт» діагностики мікрофлори при аеробному вагініті – критерії Дондерса, які поєднують в собі інформацію про бактеріальну флору, стан епітелію піхви та запалення (детальніше розглянуті в розділі 2.2.3. «Бактеріологічне обстеження хворих»).

Існують швидкі тести для визначення наявності порушень стану піхви, які засновані на визначенні продуктів метаболіту анаеробних та аеробних бактерій.

Affirm VP III («Becton Dickinson», Sparks, MD) тест методом прямого зондового аналізу ДНК визначає наявність в виділеннях піхви *G. vaginalis* [153]. Тест швидкий, але для надійного результату потрібна велика кількість *G. vaginalis*, і визначення тільки одного типу бактерії не є специфічним маркером бактеріального вагінозу. Тому даний тест не виявляє асимптомний перебіг бактеріального вагінозу [154].



Більш високою діагностичною точністю порівняно з прямими зондовими аналізами володіють тести ампліфікації нуклеїнових кислот (НААТ) – 20-25%. Специфічність даного методу діагностики становить від 85,8 до 95% порівняно з критеріями Амсея та Нугента. Але він є дорогим і більш використовується в наукових цілях [155,156].

OSOM BV Blue test («Sekisui Diagnostics», Framingham, MA) визначає активність сіалідази піхвової рідини, яка продукуються БВ-асоційованими бактеріями, зокрема *Gardnerella* і *Bacteroides* spp. За даними іноземних літературних джерел, в 75-85% випадків тест виявляв бактеріальний вагіноз [157].

Для вимірювання рН та триметіламіна використовують тести з карточкою пролін амінопептидази, але вони мають низьку чутливість та специфічність, тому використовується рідко [158].

Швидкий тест для визначення аеробного вагініту (Rapid diagnostic kit by ZhongSheng JinYu Diagnosis Technology Co) заснований на визначенні 5 ферментативних показників: 1) активність пероксидази водню, що відображає статус росту лактобацил; 2) активність лейкоцитарної естерази, як маркеру запалення; 3) активність сіалідази, що продукується *S. agalactiae*; 4) активність бетаглюкуронідази, яка специфічна для *E. coli*; 5) активність коагулази *S. aureus* і *E. faecalis*. Точність та чутливість даного методу сягають до 90%. Але ще не визначена ефективність швидкого тесту порівняно з критеріями Дондерса [159]. В нашій країні для більш точного встановлення діагнозу бактеріального вагінозу або аеробного вагініту використовуються молекулярно-біологічні методи на основі полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), які виявляють кількість лактобактерій та найчастіших представників анаеробної (*G.vaginalis*, *A.vaginae*) і аеробної (*E.coli*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) мікрофлори. Отримані результатами співвідносяться до нормальної флори або до бактеріального вагінозу/аеробного вагініту. Порівняно з критеріями Амсея і критеріями Дондерса, чутливість методу ПЛР сягає 100% [160].



Перспективним є діагностичне визначення маркерів імунної системи [161], а також методи секвенування нового покоління (NGS) і секвенування повного геному (WGS), які дозволять не тільки встановлювати вид, тип, штам, вірулентність, але і прогнозувати розвиток стійкості бактерій до антибактеріальних препаратів [162].

Також перспективним є визначення продуктів метаболізму бактерій за допомогою протеоміки та метаболоміки [163].

Широко запроваджений метод фарбування вагінальних мазків за Грамом допомагає краще візуалізувати морфологію та відносну концентрацію мікроорганізмів. Але його недоліком є те, що підготовка мазків та фарбування можуть призвести до втрати лактобацил і вимивання бактерій. До того ж, цей метод менш підходить для діагностики аеробного вагініту, тому що при фарбуванні за Грамом не вдається добре встановити тип, кількість лейкоцитів та змінені епітеліальні клітини [164].

Терапія бактеріального вагінозу і аеробного вагініту заснована на застосуванні антибактеріальних препаратів, які активні по відношенню до аеробної та анаеробної флори.

За даними IUSTI/WHO 2018 року лікування бактеріального вагінозу проводиться усім жінкам, які мають характерні для цього стану симптоми; лабораторне підтвердження порушення мікрофлори піхви (з/без симптомів, особливо у вагітних жінок, що мають в анамнезі самовільні викидні та передчасні пологи); жінкам, які готуються до інвазійної діагностичної маніпуляції або оперативного втручання на органах малого тазу [25].

Препаратами першої лінії в лікуванні бактеріального вагінозу виступають метронідазол та кліндаміцин.

Метронідазол є похідним нітроїмідазолів, що пригнічує активність анаеробних бактерій та найпростіших. Але він також пригнічує і лактобацил. В багатьох клінічних дослідженнях пероральне та локальне застосування метронідазолу в різних режимах і дозах показало високі рівні виліковності жінок (58-100%) порівняно з плацебо (5-29%). Також у дослідженнях було



відмічено меншу кількість побічних ефектів при застосуванні вагінальної форми препарату [165]. Проте вагінальний метронідазол призводив до рецидиву у 65% жінок через 12 місяців після лікування, і на його фоні частіше виявляли кандидозний вульвовагініт [166].

Що стосовно тривалості лікування, іноземними літературними джерелами відмічено, що вилікковність при прийомі перорального метронідазолу впродовж 7 днів була вища (88%) за пероральний одноразовий прийом (54%), та залишалась на високому рівні через 3-4 тижні після завершення лікування (82 та 62%, відповідно) [167]. Припускається, що неефективність метронідазолу може бути пов'язана з *G.vaginalis* типу 3 і 4, які від природи мають резистентність проти даного антибіотику [168].

Кліндаміцин, антибіотик групи лінкозамідів, має більш широкий спектр антибактеріальної дії у порівнянні з метронідазолом. В дослідженнях E. DeBacker та співав. і G. Togni та співав. було показано, що кліндаміцин більш активний по відношенню до *G. vaginalis* і *A. vaginae* [169,170]. Проте, терапія кліндаміцином пригнічує ріст лактобактерій, а в 24% випадків провокує розвиток кандидозного вульвовагініту [171].

В останні роки багато досліджень проводиться стосовно секнідазолу. Синтетичне похідне нітроїмідазолу має широкий спектр дії проти анаеробної флори та порівняно з метронідазолом, більш тривалий період напіввиведення. При використанні секнідазолу в дозі 1 г одноразово вилікковність складала 51,6% в порівнянні з плацебо – 17,7%, в дозі 2 г одноразова – від 53,3 до 67,7% [172]. Якщо порівнювати результати використання секнідазолу в дозах 1 г і 2 г одноразово, то кількість успішних вилікковних випадків була більшою в групі 2 г (100% порівняно з 95,5%) [173]. У дослідженні, що порівнювало секнідазол 2 г одноразово і метронідазол 500 мг 1 раз на день на 7 днів, не знайдено достовірної різниці між результатами (79,7% порівняно з 77,9%) [174].

Ведуться клінічні дослідження щодо трансплантації вагінальної мікробіоти від здорового донора до реципієнта, який хворіє на рецидивуючий бактеріальний вагіноз [175,176,177].



Відомі рекомендовані режими застосування препаратів включають: метронідазол 400-500 мг перорально 2 рази на день впродовж 5-7 днів або метронідазол 0,75% інтравагінально 1 раз на день протягом 5 днів або кліндаміцин крем 2% інтравагінально 1 раз на день протягом 7 днів.

Альтернативні режими лікування бактеріального вагінозу: метронідазол 2 г перорально одноразово або тинідазол 2 г перорально одноразово або тинідазол 1 г перорально впродовж 5 днів або кліндаміцин 300 мг перорально 2 рази на день протягом 7 днів або деквалінію хлорид 10 мг інтравагінально 1 раз на день протягом 6 днів.

Лікування аеробного вагініту викликає труднощі, тому що на даний час немає єдиної лікувальної тактики, а приведені в літературі рекомендації базуються тільки на особистому досвіді клініцистів.

В протоколах різних країн та багатьох іноземних дослідженнях в основі лікування аеробного вагініту фігурує антибактеріальна терапія. Загалом використовуються антибіотики широкого спектру дії, які пригнічують більшість бактерій кишкової флори, володіють бактерицидним ефектом і майже не впливають на нормальну вагінальну флору [178].

В роботі Mumtaz у 76% жінок репродуктивного віку було виділено *St.aureus*, на підставі чого призначались найефективніші антибіотики проти даного патогену – групи карбопенемів та бета-лактамі антибіотики з клавулановою кислотою. Через 1 місяць в режимі дозування 400 мг впродовж 6 днів виліковність складала 90%, а в режимі 400 мг впродовж 12 днів – 75%. Автор рекомендує застосовувати дану схему лікування для купування гострих симптомів вагініту або тяжких проявів вагініту, які викликані стафілококом або стрептококом [179]. Але немає достовірних даних щодо тривалого позитивного ефекту цих пероральних антибіотиків на вагінальну мікрофлору.

Кліндаміцин, що має антибактеріальну дію проти грам-позитивних коків, показав позитивні результати у дослідженнях. Вперше кліндаміцин при лікування аеробного вагініту та його тяжкої форми – десквамативного запального вагініту, використав Sobel. Призначення 2% інтравагінального



кліндаміцину протягом 14 днів призвело до клінічного покращення симптомів в 95% випадків. Проте, після лікування у 30% жінок відзначались рецидиви захворювання [180].

Пізніше Sobel доповнив схему лікування, і до 2% інтравагінального кліндаміцину додав 10% гідрокортизон місцевої дії. Але така терапія не зменшувала кількість рецидивів аеробного вагініту – 32% випадків рецидиву через 6 тижнів після лікування, 43% – через 6 місяців, 73% – через 1 рік. Вірогідно, така кількість рецидивів обумовлена, тим що кліндаміцин не діє на грам-негативні бактерії та незалежно від шляху введення пригнічує життєдіяльність лактобактерій [181].

Автори *Tempera et al.* у своїх дослідженнях акцентували увагу на використанні груп антибіотиків, що пригнічували в більшості грам-негативні коки та зберігали лактобацили – аміноглюкозиди (канаміцин) і тетрацикліни (меклоциклін). При використанні місцево меклоцикліну в дозі 51 мг на 6-й день терапії виліковність складала 80%, а при використанні місцево 100 мг канаміцину – 100% вилікованих. До того ж, на 13-16 добу лікування лише у пацієнток, які приймали канаміцин, зберігались нормальний рН виділень і лактобацили LBG1.

Фторхінолони також знайшли застосування у лікуванні аеробного вагініту через свою мінімальну дію на нормальну вагінальну мікрофлору. Серед фторхінолонів позитивні результати показав моксифлоксацин – антибактеріальний препарат четвертого покоління похідних фторхінолонів, який активний по відношенню до грам-негативних і грам-позитивних аеробних бактерій. В дослідженні *Fan et Wang* моксифлоксацин призначався перорально в дозі 400 мг впродовж 6 днів, що складало один курс терапії. Результатом такого лікування було 89,7% вилікованих, а 29,4% відмічали значне покращення. При прийомі двох курсів (12 днів) терапії загальна виліковність серед жінок складала 71,4% [182].

Існують дослідження щодо використання протимікробного препарату похідних нітрофуранів (ніфурател) при аеробному вагініті. Вагінальна форма



ніфурателю в дозі 500 мг на добу показала наступні результати у дослідженнях: 90% виліковних випадків простого аеробного вагініту, від 77 до 91% виліковних при змішаних формах інфекції (аеробний вагініт, змішаний з бактеріальним вагінозом, кандидозом або трихомоніазом). Але його недоліком є пригнічення життєдіяльності *Lactobacillus acidophilus* [183,184].

Також для лікування аеробного вагініту, особливо тяжкого ступеню, рекомендують використовувати інтравагінальний кліндаміцин в комбінації інтравагінальними стероїдами (гідрокортизон) в дозі 300-500 мг впродовж 7-21 діб. Жінкам з недостатністю естрогенів і атрофією слизової піхви до антибактеріальної терапії рекомендовано додавати естрогени місцевої дії.

В лікуванні неспецифічних вагінітів широко використовуються антисептики місцевої дії.

Ефективність хлоргексидину відмічена в двох дослідженнях. В першому дослідженні, проведеному Ison et al. в 1984 році, результати місцевого застосування хлоргексидину склали 84% в порівнянні з метронідазолом 2 г перорально одноразово – 78% [185,186].

Також було з'ясовано, що вагінальна форма хлоргексидину за тиждень призвела до виліковності в 94% випадків, тоді як пероральний метронідазол в дозі 500 мг 1 раз на день впродовж тижня – до 74% [187].

Для місцевого лікування вагінальних інфекцій широко використовуються препарати йоду (повідон-йод). Свою ефективність він показав в 98-100% випадків. Проте, препарати йоду мають побічні ефекти [188].

Антисептик місцевої дії деквалінія хлорид загалом показав позитивні результати в лікуванні як бактеріального вагінозу, так і аеробного вагініту. Він призводив до зменшення клінічних симптомів та умовно-патогенної мікрофлори, і краще переносився за інші антисептики. Проте, ефективність деквалінію хлориду в лікуванні вагінітів була еквівалентною лікуванню 2% інтравагінальним кліндаміцином [189,190].

Антисептик мірамістин також застосовують в лікуванні неспецифічних вагінітів. Він не тільки надає бактерицидну дію проти аеробної та анаеробної



мікрофлори, грампозитивних та грамнегативних бактерій, вірусів та грибкової інфекції, але й зменшує запальні прояви хвороби і володіє імуномодулюючим ефектом. У вітчизняному дослідженні виліковність мірамістином серед пацієнток з хронічним вагінітом складала 95% [191]. До того ж, вагінальна форма мірамістину знижує резистентність мікроорганізмів до антибіотику, відновлює слизові оболонки, зменшує частоту рецидивів [192].

Існує терапія НВ, яка направлена на корекцію рН піхви. Відновленню кислотності піхви сприяють препарати місцевої дії з молочною кислотою як в якості монотерапії, так і в комбінації з метронідазолом, пробіотиком або антисептиком [193,194,195].

Вагінальна форма аскорбінової кислоти також відновлює рН піхви і баланс її мікрофлори [196].

Відомо, що в якості альтернативного лікування НВ використовують борну кислоту [197].

Не виключена позитивна роль пробіотиків в лікуванні НВ. Декілька зарубіжних та вітчизняних досліджень оцінили клінічну ефективність місцевих форм пробіотиків для відновлення нормальної мікрофлори піхви. В своєму складі пробіотики містять різні види лактобацил, але найчастіше серед них зустрічаються *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* GR-1, *L. brevis*, *L. acidophilus*, *L. crispatus*, and *L. plantarum*, *L. reuteri*. Вони корисні тим, що секретують бактеріоцини, біосурфактанти, перекись водню та молочну кислоту, конкурують з патогеними бактеріями за поживні субстрати, утворюючи біоплівки [198,199,200,201,202].

Незважаючи на перераховані заходи лікування, частота рецидивів НВ залишається високою. Рецидиви бактеріального вагінозу складають більше 50% в першій рік після лікування [203], та 30-40% рецидивів в перші три місяці після лікування [204]. Одним із припущень є те, що людина не спроможна самостійно відновлювати кількість лактобацил. І багато жінок не хочуть повторно проходити антибактеріальну терапію [205].



1686906142054162

У разі частих рецидивів БВ не існує оптимального режиму терапії. IUSTI/WHO 2018 року рекомендує для лікування рецидивів використовувати оральний або інтравагінальний метронідазол та пробіотики.

Стосовно рецидивуючого АВ на даний час не розроблено схем терапії. А профілактика повторного епізоду захворювання – є адекватне лікування первинного випадку [206].

Резюме. Існуючі методи діагностики і медикаментозне лікування неспецифічних вагінітів не враховують патогенетичні механізми захворювання, зокрема, зміни гормонального статусу, психо-емоційний стан у жінок репродуктивного віку.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [207, 208].



1686906142054163

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика дослідження

Клінічна частина роботи виконана на базі КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР, кафедри акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Імуноферментне дослідження виконано на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики та лабораторної імунології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» і лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС». Бактеріологічне дослідження виконано на базі бактеріологічної лабораторії КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР.

Відповідно до мети і поставлених задач у дослідження були залучені хворі на НВ жінки репродуктивного віку від 18 до 49 років, серед них раннього репродуктивного віку (від 18 до 40 років) 98 (61,6 %), пізнього (від 41 до 49 років) – 61 (38,4 %) жінок.

Критерії включення у дослідження:

- 1) жінки, хворі на НВ, віком від 18 до 49 років;
- 2) жінки, хворі на АВ або БВ;
- 3) первинний або рецидивний НВ;
- 4) відсутність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи;
- 5) відсутність цукрового діабету;
- 6) відсутність хвороб обміну речовин.

Критерії виключення у дослідження:

- 1) жінки, хворі на НВ, молодше 18 та старше 49 років;
- 2) жінки, хворі на НВ кандидозної або трихомонозної етіології;
- 3) наявність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи;



- 4) наявність об'ємних новоутворень жіночих статевих органів;
- 5) наявність захворювань гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи;
- 6) наявність суб- і декомпенсованих супутніх захворювань;
- 7) наявність онкохвороби;
- 8) наявність цукрового діабету;
- 9) наявність хвороб обміну речовин;
- 10) наявність аутоімунних захворювань.

Всього обстежено 160 (100 %) жінок, які були розділені на 2 клінічні групи з підгрупами:

1) Основна група – 94 (58,8 %) хворі на НВ, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем:

- підгрупа А: жінки раннього репродуктивного віку – 62 (65,9 %);
- підгрупа Б: жінки пізнього репродуктивного віку – 32 (34,1 %).

2) Група порівняння – 66 (41,2 %) хворих на НВ, які отримували лікування згідно відомих протоколів:

- підгрупа 1А: жінки раннього репродуктивного віку – 36 (54,5 %);
- підгрупа 1Б: жінки пізнього репродуктивного віку – 30 (45,5 %).

Такий розподіл на групи та підгрупи обумовлений тим, що розроблений комплекс медикаментозної терапії АВ і БВ у пацієнтів основної групи не відрізнявся та був спрямований на зменшення клінічних проявів та нормалізацію лабораторних показників стресу, гонадотропних і статевих гормонів, рівня магнію. Тому основним критерієм розподілу на підгрупи було врахування вікових відмінностей стану гормональної системи у ранньому і пізньому репродуктивному віці.

Розподіл хворих за основним діагнозом захворювання (АВ або БВ) становив однакове відсоткове співвідношення (50/50 %), як у групах (основній і групі порівняння), так і у підгрупах за віком (А і Б та 1А і 1Б).

Хворі групи порівняння при бактеріальному вагінозі отримували метронідазол 500 мг перорально два рази на день на сім днів. При аеробному



1686906142054165

вагініти призначалось наступне лікування: кліндаміцин крем 2% 5 г інтравагінально на сім днів.

Для визначення середніх значень досліджуваних показників у здорових осіб обстежено 32 добровольці, які склали контрольну групу. Дані наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Показники здорових жінок контрольної групи

Показник	Значення	
	95 % CI	середнє (M±m)
ФСГ, мМЕ/мл	2,8-11,3	7,05±1,95
ЛГ, мМЕ/мл	1,1-11,6	6,35±2,25
Пролактин, нг/мл	4,5-33,0	18,75±6,47
Естрадіол, пг/мл	12,40-233,0	121,34±4,95
Магній, мМоль/л	0,77-1,03	0,94±0,08
Адреналін, пг/мл	< 125	65,17±26,29
Норадреналін, пг/мл	< 600	318,55±137,11
Кортизол, мкг/дл	4,82-19,50	12,20±3,19

Дизайн дослідження погоджено з локальним етичним комітетом (протокол № 8 від 12.10.2020 р.), отримано висновок про відповідність роботи усім вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.) та чинним законодавством України (Наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.). Дослідження заплановане як проспективне, моноцентрове, подвійне відкрите, з елементами рандомізації, що проводилося в паралельних групах. Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1.

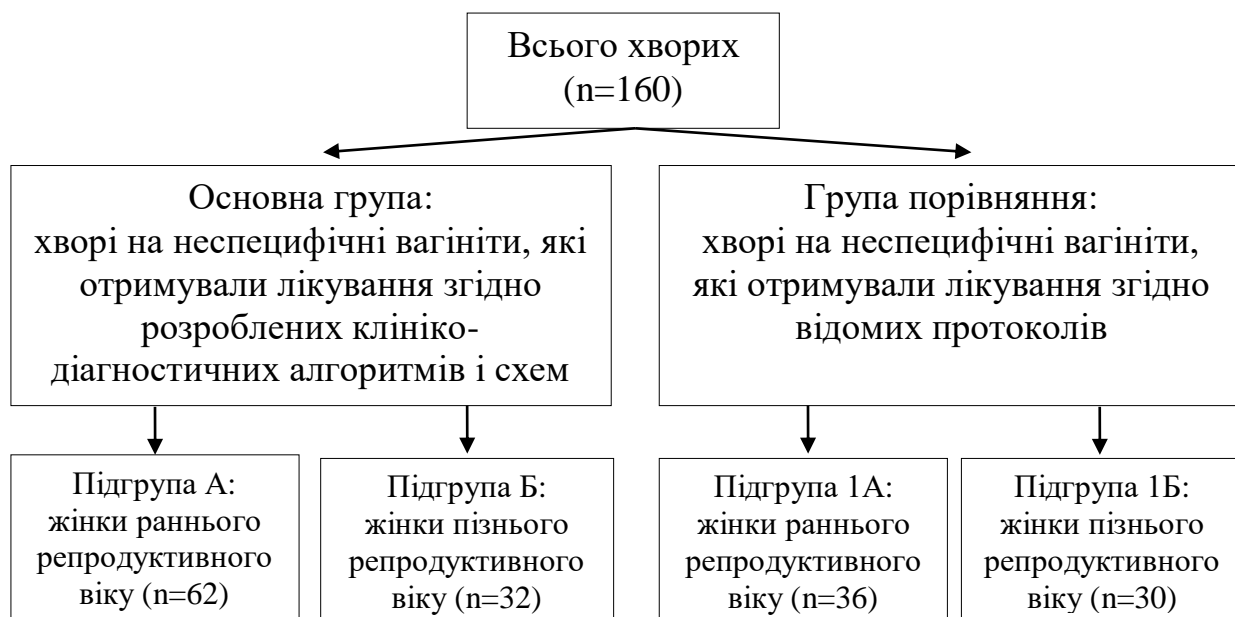


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Обстеження жінок обох груп включало: клінічне обстеження, оцінка психо-емоційного стану, загальне клінічне лабораторне обстеження, гінекологічний огляд, інструментальне обстеження (УЗД, кольпоскопія), імуноферментне дослідження показників плазми крові (гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормони), пролактин, жіночого статевого гормону (естрадіол), гормонів стресу (адреналін, норадреналін), кортизола), а також фотометричне визначення рівня магнію, мікроскопічне дослідження (мікроскопія мазка виділень з піхви з оцінкою за критеріями Амсея, Нугента, Дондерса), бактеріологічний посів та встановлення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів, вивчення анкетних даних за госпітальною шкалою тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Жінки обох груп та підгруп за віком не відрізнялись (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл жінок обох груп за віком (M±m)

Показник	Група			
	основна (n=94)		порівняння (n=66)	
1	2	3	4	5



Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5
	підгрупа А (n=62)	підгрупа Б (n=32)	підгрупа 1А (n=36)	підгрупа 1Б (n=30)
Вік, років	30,64±1,83	44,73±2,45	31,83±2,01	45,17±1,34
	39,62±2,18		40,82±1,85	

Розподіл хворих за супутньою патологією наведений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподіл жінок обох груп за супутньою патологією (M±m)

Патологія	Група			
	основна (n=94)		порівняння (n=66)	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертонічна хвороба	3	3,2	1	1,5
Ішемічна хвороба серця	1	1,1	1	1,5
Цукровий діабет	3	3,2	2	3,0
Ожиріння (ІМТ≥30,0)	2	2,1	1	1,5
Виразкова хвороба шлунку або	0	0,0	1	1,5
Жовчнокам'яна хвороба	2	2,1	1	1,5
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	5	5,2	4	6,1
Хронічний гепатит	1	1,1	0	0,0
Хронічні обструктивні захворювання легень	1	1,1	2	3,0
Бронхіальна астма	0	0,0	1	1,5
Хронічний геморой	3	3,2	1	1,5
Всього	21	22,3	15	22,7

Дані таблиці 2.2 свідчать, що достовірної різниці у частоті супутньої патології між групами хворих не було ($\chi^2=0,01$; $P>0,05$).

Оцінка клінічної ефективності лікування пацієток основної і групи порівняння здійснювалась протягом 2 місяців. Критеріями оцінки клінічної ефективності були:



1) Основні:

- середній термін клінічного вилікування (відсутність скарг, нормалізація даних гінекологічного огляду), доба;

- середній термін нормалізації при мікроскопії мазка виділень з піхви (критерії Амсея, Нугента, Дондерса), доба;

- частота рецидиву (через 12 місяців), %;

2) Додаткові:

- частота нормалізації або полегшення емоційного стану, %.

Частота відстеження найближчих результатів через 2 місяці склала 73 (77,6 %) з 94 в основній і 48 (72,7 %) з 66 випадків в групі порівняння ($\chi^2=0,31$; $P>0,05$), віддалених через 12 місяців – 36 (38,3 %) і 23 (35,4 %), відповідно ($\chi^2=0,14$; $P>0,05$).

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Імуноферментне дослідження

2.2.1.1 Імуноферментний аналіз плазми крові на адреналін, норадреналін

Рівень адреналіну та норадреналіну в плазмі крові визначався методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору для твердофазного імуноферментного аналізу методом ELISA («IBL», Німеччина) на імуноферментному аналізаторі «Sunrise TS» (Австрія) на базі лабораторії кафедри клінічної лабораторної діагностики та лабораторної імунології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Процедура аналізу заснована на принципах твердофазного імуноферментного аналізу (сендвіч ELISA). Осередки вкриті козячими антикролячими антитілами. Додане рідке антитіло, яке спрямоване проти епітопів молекули антигену, зв'язується з планшетом під час інкубації. Антиген зразка інкубується в покритих осередках з другим антитілом, кон'югованим з ензимом (Е-Ав), який спрямований проти інших областей молекули антигену. Після субстратної реакції інтенсивність розвиненого



1686906142054169

забарвлення пропорційна кількості антигену. Результати аналізів зразків визначаються прямо за стандартної кривої.

2.2.1.2 Імуноферментний хемілюмінісцентний аналіз плазми крові на фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормони, пролактин, естрадіол

Дослідження гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормони), пролактин і жіночого статевого гормону (естрадіол) проводили за допомогою імуноферментного хемілюмінісцентного аналізу (ІХЛА) методом ELISA на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі «IMMULITE 2000 XPi» («Siemens», Німеччина) з використанням набору реагентів «IMMULITE 2000» в лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС».

Рівень гонадотропних гормонів та пролактину визначали за допомогою твердофазного хемілюмінісцентного імуноферментного аналізу по типу сендвіч-методу. Принцип сендвіч-методу полягає у наступному: на поверхню твердої фази закріплюється моноклональні антитіла, що розпізнають один з епітопів аналізованого антигену. Після додавання зразка, що містить антиген, на поверхні «твердої фази» утворюються імунні комплекси. Після відмивок додають детектуючі моноклональні антитіла, спрямовані до іншого епітопу антигена. Ці антитіла пов'язані з ферментом, в якості якого найчастіше виступає пероксидаза хрому. В результаті утворюються потрійні комплекси – «сендвічі», в яких молекула антигену виявляється затиснутою між двома молекулами моноклональних антитіл до різних епітопів. Для візуалізації даних комплексів додається субстрат ферменту, який дає кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення реєструється на спектрофотометрі. Інтенсивність реакції пропорційна концентрації антигену, який визначається в інкубаційній суміші. Концентрація тестуючого антигену визначається шляхом порівняння інтенсивності забарвлення калібрувальної кривої з інтенсивністю забарвлення аналізуючого зразку.



Естрадіол визначали за допомогою твердофазного ферментативно підсиленого хемілюмінесцентного імуноаналізу конкуруючого типу. Тверда фаза у вигляді кульок вкрита поліклональними кролячими антитілами до естрадіолу. Рідка фаза складається з лужної фосфатази (отриманої з кишківника теляти), кон'югованої з естрадіолом. Зразок пацієнта і реагент інкубують разом з вкритими антитілами кулькою впродовж 60 хвилин. В цей час естрадіол в зразку конкурує з естрадіолом, кон'югованим з ферментом, в реагенті за обмежувану кількість ділянок зв'язування антитіл на кульці. Незв'язані компоненти зразка пацієнта і кон'югат ферменту видаляються шляхом відцентрованих промивок. В реакційну пробірку з кулькою додається хемілюмінесцентний субстрат і відбувається генерація сигналу пропорційно кількості зв'язаного ферменту.

2.2.1.3 Імуноферментний електрохемілюмінесцентний аналіз плазми крові на кортизол

Визначення рівня кортизолу плазми крові здійснювали за рахунок імуноферментного електрохемілюмінесцентного аналізу на аналізаторі «Cobas e411» («Roche Diagnostics», Японія) з використанням стандартного набору реагентів «Cobas» (Японія). Принцип методу полягає в проведенні двох інкубацій:

- 1-а інкубація: 20 мкл зразку інкубується з кортизол-специфічним біотинілірованим антитілом і похідної кортизолу, що мічений рутенієвим комплексом. В залежності від концентрації аналіта в зразку і формування відповідного імунного комплексу зв'язуюча ділянка міченого антитіла частково заповнюється аналітом зразку, і частково рутенілірованим гаптенем;

- 2-а інкубація: після додавання мікрочастин, вкритих стрептавідином, утворений комплекс зв'язується з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину і стрептавідину.



Реакційна суміш аспірується у вимірювальний осередок, де мікрочастки осідають на поверхні електрода в результаті магнітної взаємодії. Далі за допомогою ProCell/ProCell M видаляються незв'язані речовини. Після цього прикладена до електрода напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотомножником. Результати визначаються за допомогою двохточкової калібрувальної кривої, яка отримана для даного інструменту, і референсної калібрувальної кривої, що відображається на штрих-кодi набору реагентів.

2.2.2 Фотометричний аналіз плазми крові на вміст магнію

Концентрація рівня магнію в сироватці крові визначалась методом фотометрії у видимому діапазоні на біохімічному аналізаторі «Beckman Coulter AU 640» (США). Даний метод визначення магнію за допомогою реагенту Magnesium (Магній) є прямим: іони магнію в дуже лужному розчині реагують з барвником ксиліділовим синім з утворенням забарвленого комплексу. Схема хімічної реакції:



Поглинання утвореного комплексу, яке вимірюють при двох довжинах хвилі (520/800 нм), пропорційно концентрації магнію в пробі.

2.2.3 Оцінка психо-емоційного стану з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS)

Госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) була розроблена в 1983 році двома авторами (Zigmond A.S. і Snaith R.P.) з метою визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії та тривоги за останній тиждень в умовах загальномедичної практики [209]. Переваги шкали HADS полягають у простоті застосування і обробки, що дозволяє рекомендувати її до використання для первинного виявлення



(скринінгу) тривоги та депресії. Шкала складається з 14 тверджень, які обслуговують дві підшкали:

- підшкала А – «тривога» (anxiety): непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;
- підшкала D – «депресія» (depression): парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12,

14.

Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість).

Для отримання результатів сумуються бали по кожній підшкалі окремо: від 0 до 7 балів – «норма» (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії); від 8 до 10 – «субклінічно виражена тривога/депресія»; від 11 до 21 – «клінічно виражена тривога/депресія» [210].

2.2.4 Мікроскопічне та бактеріологічне обстеження виділень з піхви хворих

Диференційна діагностика між АВ і БВ при мікроскопічному дослідженні мазка виділень з піхви хворих складалася з оцінки критеріїв Амсея, Нугента, Дондерса.

Критерії Амсея враховували наступні ознаки: білі, біло-сірі гомогенні виділення з неприємним запахом; рН виділень $> 4,5$; позитивний амінний тест; наявність ключових клітин в мазку піхви [211]. За критеріями Амсея діагноз БВ виставляли при наявності не менш трьох вищеперерахованих ознак.

Критерії Нугента засновані на визначенні складу мікрофлори піхви при мікроскопії мазка [212]. Під час мікроскопічного дослідження мазка визначали три критерії флори: морфотипи лактобацил, анаеробна флора (*Gardnerella* і *Bacteroides*), грам-варіабельні палички. Кожному критерію нараховували бали від 0 до 4+. За сумою балів оцінювали мікробіоценоз піхви: від 0 до 3 –



нормальний мікробіоценоз, від 4 до 6 – перехідний стан, від 7 до 10 – бактеріальний вагіноз.

Діагностика АВ проводилась за рахунок оцінки критеріїв Дондерса мікроскопії мазка піхви. При дослідженні визначали наявність лактобацилярної флори, кількість лейкоцитів в полі зору, наявність токсичних лейкоцитів, парабазальних епітеліоцитів та іншої мікрофлори. Кожному критерію нараховували бали від 0 до 2. За сумою балів отримували наступні результати: до 2 – немає ознак аеробного вагініту; від 3 до 4 – легкий ступінь аеробного вагініту; від 5 до 6 – помірний ступінь аеробного вагініту; від 7 до 10 – тяжкий ступінь аеробного вагініту, 8-10 – десквамативний запальний вагініт [213].

Ідентифікація бактеріального збудника мікрофлори піхви та встановлення його чутливості до антибактеріальних препаратів проводилась методом бактеріологічного посіву на середовища агар МакКонкі без кристалічного фіолетового та на тіогліколевий бульйон з резазурином з подальшим використанням ідентифікаційних карт («Biomerieux», Франція) на автоматичному мікробіологічному аналізатор «VITEK 2» (Франція). Дана методика проводилась в бактеріологічній лабораторії на базі Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради.

При оцінці результатів бактеріального складу піхви враховували превалюючий вид збудника та перевищення ступеню обсіменіння у КОЕ/мл порівняно до значень здорових осіб.

Бактеріальний склад мікрофлори піхви здорових осіб наведений у таблиці 2.3 [214].

Таблиця 2.3 – Бактеріальний склад мікрофлори піхви здорових осіб

Збудник	Кількість, КОЕ/мл
1	2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	до 10^6



Продовження таблиці 2.3

1	2
Prevotella spp.	до 10^4
Megasphaera spp.	до 10^3
Mobiluncus spp.	до 10^4
Sneathia spp.	до 10^3
Clostridium bifermentas	до 10^4
Mycoplasma hominis	до 10^3
Escherichia coli	10^3 - 10^4
Enterococcus faecalis	10^3 - 10^4
Staphylococcus aureus	10^3 - 10^4
Staphylococcus haemolyticus	10^3 - 10^4
Leptotrichia spp.	до 10^3
Klebsiella pneumoniae	10^3 - 10^4
Streptococcus agalactiae	10^4 - 10^5

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка отриманих даних проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404).

Оцінку гіпотези про нормальність розподілу оцінювали використовуючи критерії Shapiro-Wilk та Колмогорова-Смирнова. Представлення кількісних ознак було у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне і стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q_{25} ; Q_{75}) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу.

При нормальному розподілі достовірність відмінностей між групами та відповідними підгрупами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних вибірок, а при порівнянні даних в динаміці лікування – парний t-



1686906142054175

критерій Стюдента для залежних вибірок. Цифрові дані наведені у вигляді середньої арифметичної і стандартної похибки середнього арифметичного.

Якщо розподіл відрізнявся від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та W-критерій Вілкоксона – для залежних вибірок.

Відмінності груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Взаємозв'язки між показниками оцінювали використовуючи метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при розподілі, що відрізнявся від нормального.

Статистично значущими вважали відмінності при рівні $P < 0,05$ для всіх видів аналізу [215].



РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ДІАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАДІЇ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЖІНОК

3.1 Комплексна оцінка клінічних та інструментальних даних і психо-емоційного стану при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі в залежності від стадії репродуктивного віку

Виконано обстеження усіх жінок обох груп, яке включало:

I. Клінічне, інструментальне і психо-емоційне обстеження:

- 1) скарги;
- 2) анамнез життя і хвороби;
- 3) акушерсько-гінекологічний анамнез;
- 4) соціальний анамнез;
- 5) оцінку психо-емоційного стану;
- 6) гінекологічний огляд (підрозділ 3.2);
- 7) мікроскопічну оцінку мазка піхви (підрозділ 3.2).

II. Загальне клінічне лабораторне обстеження:

- 1) загальний аналіз крові;
- 2) загальний аналіз сечі;
- 3) біохімічний аналіз крові;
- 4) коагулограма.

III. Інструментальне обстеження:

- 1) ультразвукове дослідження органів малого тазу;
- 2) кольпоскопію.

При зборі анамнезу життя у жінок репродуктивного віку враховувалась наявність екстрагенітальної патології, оперативних втручань.



Збір анамнезу хвороби включав в себе детальне вивчення тривалості захворювання, кількості рецидивів, призначеної терапії.

Патологічні виділення зі статевих шляхів турбували 90 жінок основної групи (95,7 %), серед них скарги на гомогенні біло-сірі та білі виділення з неприємним «рибним запахом» мали 46 жінок (51,1 % від 90 жінок), а жовті або жовто-зелені виділення – 44 жінки (48,9 %). У групі порівняння на патологічні виділення скаржились 57 жінок (86,4 %): 29 (50,9 % від 57 жінок) з них турбували біло-сірі та білі виділення з «рибним запахом», та 28 (49,1 %) – жовто-зелені виділення. Серед жінок з аеробним вагінітом відмічались часті скарги на печію та свербіж у піхві різної інтенсивності. В основній групі (47 жінок з АВ) такі скарги мали 39 жінок (83,0 %), а в групі порівняння (33 жінки з АВ) – 17 жінок (51,5 %). Також, 18 жінок (38,3 %) основної групи з аеробним вагінітом скаржились на диспареунію, в той час у групі порівняння такі скарги відзначались у 12 жінок (36,4 %).

Діагностичні ознаки НВ у жінок репродуктивного віку до лікування за критеріями Амсея наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Діагностичні ознаки бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку до лікування за критеріями Амсея (абс., %)

Показники	Групи							
	основна, n=94				порівняння, n=66			
	підгрупа А, n=62		підгрупа Б, n=32		підгрупа 1А, n=36		підгрупа 1Б, n=30	
Білі, біло-сірі гомогенні виділення з неприємним запахом	27	43,5	15	46,9	18	50,0	14	46,7
pH виділень > 4,5	23	37,1	14	43,8	12	33,3	15	50,0
«+» амінний тест	31	50,0	14	43,8	17	47,2	15	50,0
«Ключові клітини» в мазку з піхви	30	48,4	13	40,6	18	50,0	11	36,7



Наведені у таблиці 3.1 дані свідчать, що за критеріями Амсея достовірної різниці між показниками груп і підгруп хворих до лікування не було ($P < 0,05$).

В акушерсько-гінекологічному анамнезі з'ясовувався початок та характер менструацій, кількість вагітностей та їх результат. Особлива увага приділялась питанню про статеве життя жінок (початок статевого життя, кількість статевих партнерів, використання засобів контрацепції) та наявність в анамнезі інфекцій, що передаються статевим шляхом.

При зборі соціального анамнезу надавалась увага таким факторам як шлюб, освіта, професія та вплив професійних шкідливих факторів, фізична активність, наявність шкідливих звичок (паління, алкоголь).

Акушерсько-гінекологічний анамнез свідчить, що хворі груп також достовірно ($P > 0,05$) не відрізнялись (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу обох груп хворих ($M \pm m$)

Показник	Група			
	основна, n=94		порівняння, n=66	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Початок менструацій, вік:				
- 10-11 років	2	2,2	2	3,0
- 12-14 років	79	84,0	55	83,4
- 15 років і більше	13	13,8	9	13,6
Характер менструацій:				
- регулярні	79	84,0	56	84,8
- ПМЦ	15	16,0	10	15,2
Кількість вагітностей:				
- жодної	9	9,6	7	10,6
- 1	14	14,9	9	13,6
- 2-4	68	72,3	47	71,3
- 5 і більше	3	3,2	3	4,5



Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Результат вагітностей:				
- пологи фізіологічні	69	73,4	48	72,7
- пологи (кесарів розтин)	5	5,3	4	6,1
- самовільний викидень	10	10,6	7	10,6
- завмерла вагітність	1	1,1	1	1,5
- штучне переривання вагітності	9	9,6	6	9,1
Початок статевого життя, вік:				
- до 18 років	28	29,8	20	30,3
- після 18 років	66	70,2	46	69,7
Кількість статевих партнерів (за 1 рік):				
- жодного	9	9,6	6	9,1
- 1	49	52,1	36	54,6
- 2-3	27	28,7	18	27,2
- більше 3	9	9,6	6	9,1
Використання засобів контрацепції	55	58,5	40	60,6
Наявність в анамнезі інфекцій, що передаються статевим шляхом	18	19,1	13	19,7

Аналіз даних анамнезу життя і анамнезу захворювання також не виявив достовірних відмінностей ($P > 0,05$) між групами хворих (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Дані анамнезу життя і анамнезу хвороби обох груп хворих ($M \pm m$)

Показник	Група			
	основна, n=94		порівняння, n=66	
	абс.	%	абс.	%
Кількість рецидивів захворювання	49	52,1	34	51,5
Призначення антибактеріальної терапії	94	100,0	66	100,0
Тривалість захворювання в середньому, діб	4,82±0,32		4,23±0,48	

Дані соціального анамнезу наведені у таблиці 3.4 і свідчать про відсутність достовірної різниці між групами хворих ($P > 0,05$).



Таблиця 3.4 – Дані соціального анамнезу обох груп хворих (M±m)

Показник	Група			
	основна, n=94		порівняння, n=66	
	абс.	%	абс.	%
Шлюб	45	47,9	33	50,0
Вища освіта	14	14,9	10	15,2
Вплив професійних шкідливих факторів	16	17,1	8	12,1
Недостатня фізична активність	69	73,4	45	68,2
Паління тютюну	30	31,9	19	28,8
Вживання алкоголю	64	68,1	40	60,6

Оцінка впливу стресу на організм жінок досліджувалась за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Результати обстеження наведені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Результати оцінки психо-емоційного стану за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) у жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами до лікування

Показники	Групи							
	основна, n=94				порівняння, n=66			
	підгрупа А, n=62		підгрупа Б, n=32		підгрупа 1А, n=36		підгрупа 1Б, n=30	
Тривога (бали):								
0-7	0	0	0	0	0	0	0	0
8-10	54	87,1	23	71,9	33	91,7	16	53,3
11-21	8	12,9	9	28,1	3	8,3	14	46,7
Депресія (бали):								
0-7	0	0	0	0	0	0	0	0
8-10	49	79,0	28	87,5	30	83,3	23	76,7
11-21	13	21,0	4	12,5	6	16,7	7	23,3



Наведені у таблиці 3.5 результати свідчать, що достовірних відмінностей між досліджуваними групами і відповідними підгрупами за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) не було ($P>0,05$).

Досліджувані показники загального клінічного лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма) статистично не відрізнялись ($P>0,05$) як між групами, так і відповідними за репродуктивним віком підгрупами хворих.

Інструментальне обстеження, яке включало УЗД органів малого тазу і кольпоскопію, виконано у всіх жінок обох груп на етапі формування клінічних груп та встановлення критеріїв включення і виключення у дослідження.

3.2 Результати гінекологічного огляду і мікроскопічного дослідження мазка піхви при диференційній діагностиці аеробного вагініту і бактеріального вагінозу в залежності від стадії репродуктивного віку

Гінекологічний огляд складався з обстеження в дзеркалах та бімануального обстеження органів малого тазу. При обстеженні в дзеркалах особлива увага приділялась характеру виділень, стану слизової оболонки піхви та шийки матки, рН виділень, збирався матеріал для мікроскопії мазка піхви і бактеріологічного посіву та встановленню чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів.

Бімануальне обстеження проводилось з оцінкою розмірів матки та додатків для виключення вагітності та об'ємних утворень органів малого тазу. Дані гінекологічного огляду наведені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Дані гінекологічного огляду обох груп хворих ($M\pm m$)

Показник	Група			
	основна, n=94		порівняння, n=66	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5



Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6
Обстеження в дзеркалах	характеру виділень:				
	- гомогенні біло-сірі	69	73,4	50	75,8
	- жовті, жовто-зелені	25	26,6	16	24,2
	стан слизової оболонки піхви та шийки матки:				
	- без змін	53	56,4	37	56,1
	- гіперемія/набряк/наявність точкових крововиливів, ерозій, виразок	41	43,6	29	43,9
	рН виділень > 4,5	94	100,0	66	100,0
	Амінний тест:				
	- позитивний	69	73,4	50	75,8
	- негативний	25	26,6	16	24,2
Бімануальне обстеження	розмір матки (не збільшена)	94	100,0	66	100,0
	розмір додатків (не пальпуються)	94	100,0	66	100,0

Результати мікроскопічного дослідження мазка піхви наведені у таблицях 3.7 і 3.8.

Таблиця 3.7 – Результати мікроскопічного дослідження мазка піхви до лікування за критеріями Нугента

Показники (бали)	Групи							
	основна, n=94				порівняння, n=66			
	підгрупа А, n=62		підгрупа Б, n=32		підгрупа 1А, n=36		підгрупа 1Б, n=30	
0-3	0	0	0	0	0	0	0	0
4-6	3	4,8	2	6,2	2	5,6	1	3,3
7-10	28	45,2	14	43,8	16	44,4	14	46,7

Дані за критеріями Нугента наведені у таблиці 3.7 свідчать про відсутність достовірної різниці між групами і підгрупами хворих ($P > 0,05$).



Таблиця 3.8 – Результати мікроскопічного дослідження мазка піхви до лікування за критеріями Дондерса

Показники (бали)	Групи							
	основна, n=94				порівняння, n=66			
	підгрупа А, n=62		підгрупа Б, n=32		підгрупа 1А, n=36		підгрупа 1Б, n=30	
0-2	0	0	0	0	0	0	0	0
3-4	6	9,7	7	21,9*	9	25,0	2	6,7*
5-6	22	35,5	8	25,0	9	25,0	11	36,6
7-10	3	4,8	1	3,1	0	0	2	6,7

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б ($P < 0,05$);

За даними таблиці 3.8, результати обстеження за критеріями Дондерса не мали достовірної різниці у підгрупах А і 1А, Б і 1Б ($P > 0,05$). В підгрупах А і Б, 1А і 1Б відмічена достовірна різниця за 3-4 балами оцінки ($P < 0,05$).

Резюме. Неспецифічні вагініти у жінок репродуктивного віку обумовлені поліетіологічними чинниками та не мають різниці як при порівнянні результатів клінічного і психо-емоційного стану, так і об'єктивного лабораторного, інструментального обстеження ($P > 0,05$), окрім результатів мікроскопічного дослідження мазка піхви між хворими аеробним вагінітом і бактеріальним вагінозом, а також між раннім і пізнім репродуктивним віком за критеріями Дондерса ($P < 0,05$). У жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, що постійно знаходяться під впливом стресу, визначається погіршення психо-емоційного стану у вигляді тривожності та депресії різного ступеню вираженості, про що говорять результати госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Стрес є одним із основних етіологічних чинників, який має безпосередній вплив на патогенетичні ланки виникнення і розвитку неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [216].



РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА ВПЛИВ СТРЕСУ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ

4.1 Визначення рівню гонадотропних і статевих гормонів, пролактину у жінок при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі

У даному підрозділі дисертації наведені дані та аналіз зміни рівня гонадотропних та статевих гормонів у жінок репродуктивного віку, хворих на аеробний вагініт та бактеріальний вагіноз.

Дослідження включало вивчення показників гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормони), пролактину і жіночого статевих гормону (естрадіол) у плазмі крові імуноферментним хемілюмінісцентним методом.

Отримані при обстеженні хворих жінок дані до лікування наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Рівень гонадотропних і статевих гормонів, пролактину у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами до лікування

Показники	Групи			
	основна, n=94		порівняння, n=66	
	підгрупа А, n=62	підгрупа Б, n=32	підгрупа 1А, n=36	підгрупа 1Б, n=30
ФСГ, мМО/мл	39,12±1,12	66,15±2,44*	41,23±0,89	64,97±1,93*
ЛГ, мМО/мл	18,47±0,78	25,28±1,01*	19,83±0,92	24,28±0,75*
Пролактин, нг/мл	39,70±1,36	46,86±1,27*	40,37±1,41	49,92±1,45*
Естрадіол, пг/мл	101,16±2,32	63,55±1,86*	92,18±2,84	57,3±2,12*

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б (P<0,05).



За даними таблиці 4.1, середні значення ФСГ до лікування у хворих підгрупи Б були достовірно вище ніж у хворих підгрупи А основної групи та становили $66,15 \pm 2,44$ і $39,12 \pm 1,12$ мМО/мл, відповідно ($t=10,1$; $P<0,05$), а також були достовірно вище показників здорових осіб. Аналогічні зміни відмічені для показників ЛГ і пролактину, які склали $25,28 \pm 1,01$ і $18,47 \pm 0,78$ мМО/мл ($t=5,2$; $P<0,05$) та $46,86 \pm 1,27$ і $39,70 \pm 1,36$ мМО/мл ($t=3,4$; $P<0,05$), відповідно та також були вище норми. Проте, середні значення естрадіолу були достовірно нижче у підгрупі Б порівняно до групи А і склали $63,55 \pm 1,86$ і $101,16 \pm 2,32$ пг/мл ($t=12,7$; $P<0,05$), відповідно, а також були достовірно нижче показників здорових осіб.

Проводячи аналіз даних у групі порівняння, відмічено, що середні показники рівня ФСГ та ЛГ до лікування у хворих підгрупи 1Б були достовірно вище, ніж у хворих підгрупи 1А та становили $64,97 \pm 1,93$ і $41,23 \pm 0,89$ мМО/мл ($t=11,2$; $P<0,05$) та $24,28 \pm 0,75$ і $19,83 \pm 0,92$ мМО/мл ($t=3,7$; $P<0,05$) і були достовірно вище показників здорових осіб. Середній показник пролактину також був достовірно вище у підгрупі 1Б порівняно з підгрупою 1А і становив $49,92 \pm 1,45$ і $40,37 \pm 1,41$ нг/мл ($t=4,7$; $P<0,05$) відповідно, і був достовірно вище показників здорових жінок.

При порівнянні середніх значень рівня естрадіолу, було виявлено, що рівень гормону був нижче у підгрупі 1Б порівняно до підгрупи 1А і становив $57,31 \pm 2,12$ і $92,18 \pm 2,84$ пг/мл ($t=9,8$; $P<0,05$), відповідно. Також, середні значення естрадіолу у групі порівняння були достовірно нижче показників здорових жінок.

При порівнянні підгрупи А основної групи та підгрупи 1А групи порівняння було встановлено, що середні значення рівня ФСГ, ЛГ, пролактину достовірно не мали різниці і становили $39,12 \pm 1,12$ і $41,23 \pm 0,89$ мМО/мл ($t=1,4$; $P>0,05$), $18,47 \pm 0,78$ і $19,83 \pm 0,92$ мМО/мл ($t=1,1$; $P>0,05$), $39,70 \pm 1,36$ і $40,37 \pm 1,41$ нг/мл ($t=0,3$; $P>0,05$), відповідно. Проте, вищезазначені показники були достовірно вище показників здорових осіб.



Середні значення естрадіолу були достовірно вище в підгрупі А порівняно з підгрупою 1А і становили $101,16 \pm 2,32$ і $92,18 \pm 2,84$ пг/мл ($t=2,5$; $P<0,05$), але в обох підгрупах були нижче, ніж показники здорових жінок.

Якщо порівнювати підгрупу Б основної групи та підгрупу 1Б групи порівняння, можна побачити, що середні показники ФСГ достовірно не мали різниці і становили $66,15 \pm 2,44$ і $64,97 \pm 1,93$ мМО/мл ($t=0,4$; $P>0,05$), та були вище за нормальні показники у здорових осіб. Середні значення ЛГ та пролактину також достовірно не мали різниці між обома підгрупами і становили $25,28 \pm 1,01$ і $24,28 \pm 0,75$ мМО/мл ($t=0,8$; $P>0,05$), $46,86 \pm 1,27$ і $49,92 \pm 1,45$ нг/мл ($t=1,6$; $P>0,05$), відповідно, але були достовірно вище норми. Середні значення естрадіолу були достовірно вище в підгрупі Б порівняно з підгрупою 1Б та становили $63,55 \pm 1,86$ і $57,31 \pm 2,12$ пг/мл ($t=2,2$; $P<0,05$), проти були достовірно нижче нормальних показників.

Отже, у хворих пізнього репродуктивного віку до лікування спостерігалось достовірне зниження естрадіолу, та підвищення ФСГ, ЛГ і пролактину порівняно до хворих раннього репродуктивного віку.

4.2 Визначення рівня гормонів стресу і магнію у жінок при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі

У даному підрозділі дисертації наведені дані та аналіз взаємозв'язку психо-емоційного стану і змін рівня гормонів стресу (адреналін, норадреналін, кортизол) і магнію у жінок репродуктивного віку, хворих на аеробний вагініт та бактеріальний вагіноз.

Визначення рівню гормонів стресу (адреналін, норадреналін) у плазмі крові здійснювали імуноферментним, кортизолу – імуноферментним електрохемілюмінісцентним, магнію – фотометричним методами.

Показники рівня адреналіну, норадреналіну, кортизолу і магнію до лікування наведені у таблиці 4.2.



Таблиця 4.2 – Рівень гормонів стресу і магнію у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку до лікування

Показники	Групи			
	основна, n=94		порівняння, n=66	
	підгрупа А, n=62	підгрупа Б, n=32	підгрупа 1А, n=36	підгрупа 1Б, n=30
Адреналін, пг/мл	182,67±3,26	174,42±3,84	189,58±4,32	186,56±4,28
Норадреналін, пг/мл	710,71±9,18	697,37±11,47	726,22±10,23	714,10±9,27
Кортизол, мкг/дл	28,32±1,49	26,16±1,72	31,10±1,33	29,8±1,60
Магній, мМоль/л	0,60±0,08	0,61±0,06	0,57±0,09	0,62±0,07

За даними таблиці 4.2, середні значення адреналіну та норадреналіну до лікування у підгрупі А і Б достовірно не відрізнялись і склали 182,67±3,26 і 174,42±3,84 пг/мл ($t=1,6$; $P>0,05$) та 710,71±9,18 і 697,37±11,47 пг/мл ($t=0,9$; $P>0,05$), відповідно, і були вище показників здорових жінок.

При порівнянні середніх значень рівня кортизолу до лікування між підгрупами А і Б не було виявлено достовірної різниці, а показники склали 28,32±1,49 і 26,16±1,72 мкг/дл ($t=0,9$; $P>0,05$). Вищезазначені показники були достовірно вище показників здорових осіб.

Середні значення адреналіну до лікування у підгрупах 1А і 1Б не мали достовірної різниці і склали 189,58±4,32 і 186,56±4,28 пг/мл, відповідно ($t=0,5$; $P>0,05$), але були достовірно вище показників здорових осіб. Аналогічні зміни отримані для показника норадреналіну, що склали 726,22±10,23 і 714,10±9,27 пг/мл ($t=0,8$; $P>0,05$), відповідно, і також були вище показників здорових осіб. Середні показники кортизолу цих двох підгруп до лікування достовірно не відрізнялись і становили 31,10±1,33 і 29,8±1,60 мкг/дл ($t=0,6$; $P>0,05$), відповідно. Також, ці показники були достовірно вище за показники здорових жінок.

Середні значення гормонів стресу у підгрупах А та 1А достовірно не мали різницю і становили для адреналіну 182,67±3,26 і 189,58±4,32 пг/мл ($t=1,3$; $P>0,05$), норадреналіну 710,71±9,18 і 726,22±10,23 пг/мл ($t=1,1$; $P>0,05$),



кортизолу $28,32 \pm 1,49$ і $31,10 \pm 1,33$ мкг/дл ($t=1,3$; $P>0,05$). Проте, в обох підгрупах вони були достовірно вище показників здорових осіб.

Середні показники адреналіну, норадреналіну та кортизолу в підгрупах Б і 1Б достовірно не відрізнялись і становили $174,42 \pm 3,84$ і $186,56 \pm 4,28$ пг/мл ($t=1,7$; $P>0,05$), $697,37 \pm 11,47$ і $714,10 \pm 9,27$ пг/мл ($t=1,1$; $P>0,05$), $26,16 \pm 1,72$ і $29,8 \pm 1,60$ ($t=1,5$; $P>0,05$), відповідно. Проте, вищезазначені показники гормонів стресу були вище за показники здорових осіб.

Отже, у хворих на неспецифічні вагініти до лікування відмічались високі рівні гормонів стресу, які не мали достовірної різниці між показниками жінок раннього та пізнього репродуктивного віку.

Середні значення рівня магнію до лікування у хворих підгруп А і Б були достовірно нижче показників здорових осіб і склали $0,60 \pm 0,08$ і $0,61 \pm 0,06$ мМоль/л, проте достовірно не відрізнялись ($t=0,1$; $P>0,05$).

Середні значення рівня магнію до лікування в підгрупах 1А і 1Б не мали достовірної різниці і становили $0,62 \pm 0,07$ і $0,57 \pm 0,09$ мМоль/л ($t=0,4$; $P>0,05$). Проте, вищезазначені показники рівня магнію в обох підгрупах були достовірно нижче за показники норми.

Середні показники магнію в підгрупах А та 1А достовірно не відрізнялись і становили $0,60 \pm 0,08$ і $0,57 \pm 0,09$ мМоль/л ($t=0,2$; $P>0,05$). Порівнюючи отримані значення, відмічено, що показники магнію в обох підгрупах були нижче за показники здорових осіб.

Порівнюючи середні значення магнію в підгрупах Б та 1Б, не встановлено достовірної різниці між показниками, що склали $0,61 \pm 0,06$ і $0,62 \pm 0,07$ мМоль/л ($t=0,1$; $P>0,05$), але, показники магнію в обох підгрупах були нижче показників здорових жінок.

Отже, у жінок репродуктивного віку, які хворі на неспецифічні вагініти, відмічалось достовірне зниження рівня магнію крові порівняно до показників здорових осіб.

Таким чином, у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, що постійно знаходяться під впливом стресових факторів,



визначається достовірне ($P < 0,05$) підвищення рівня гормонів стресу (адреналіну, норадреналіну, кортизолу), зниження рівня магнію в крові на відміну від показників здорових осіб, а також погіршення психо-емоційного стану у вигляді тривожності та депресії різного ступеню вираженості, про що говорять результати госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS).

Доцільно включати у комплексні схеми медикаментозного лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку препарати магнію.

Вивчено кореляційний зв'язок між рівнем гормонів стресу та магнію і психо-емоційним станом жінок (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Кореляційний зв'язок між рівнем гормонів стресу та магнію і психо-емоційним станом жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами до лікування

Показник	Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS)			
	основна група, n=94		порівняння група, n=66	
	тривога	депресія	тривога	депресія
Адреналін	r=0,654	r=0,492	r=0,700	r=0,447
Норадреналін	r=0,457	r=0,428	r=0,595	r=0,528
Кортизол	r=0,562	r=0,501	r=0,509	r=0,483
Магній	r=0,670	r=0,415	r=0,470	r=0,476

Дані таблиці 4.3 свідчать, що між показниками гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) є достовірний ($P < 0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок.

4.3 Склад та чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі у жінок в залежності від репродуктивного віку



Бактеріологічне дослідження включало бактеріологічний посів мазка піхви та встановлення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Бактеріологічний склад піхви при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі до лікування наведений у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Бактеріологічний склад піхви при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі до лікування

Збудник	Групи							
	основна, n=94				порівняння, n=66			
	АВ, n=47		БВ, n=47		АВ, n=33		БВ, n=33	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	27	57,5	0	0	14	42,3
<i>Atopobium vaginae</i>	0	0	6	12,8	0	0	5	15,2
<i>Prevotella spp.</i>	0	0	1	2,1	0	0	2	6,1
<i>Megasphaera spp.</i>	0	0	2	4,3	0	0	1	3,0
<i>Mobiluncus spp.</i>	0	0	3	6,4	0	0	2	6,1
<i>Sneathia spp.</i>	0	0	1	2,1	0	0	2	6,1
<i>Clostridium bifermentas</i>	0	0	2	4,2	0	0	3	9,1
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	0	4	8,5	0	0	3	9,1
<i>Escherichia coli</i>	11	23,4	0	0	10	30,3	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	18	38,2	0	0	9	27,3	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	12,8	0	0	4	12,1	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	4,3	0	0	3	9,1	0	0
<i>Leptotrichia spp.</i>	0	0	1	2,1	0	0	1	3,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	8,5	0	0	4	12,1	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	12,8	0	0	3	9,1	0	0



За даними таблиці 4.4, при АВ загальна кількість за превалюючим збудником в обох групах склала: *Enterococcus faecalis* – 27 (33,7 %), *Escherichia coli* – 21 (26,2 %), *Staphylococcus aureus* – 10 (12,5 %), *Streptococcus agalactiae* – 9 (11,3 %), *Klebsiella pneumoniae* – 8 (10,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* – 5 (6,3 %) з 80 хворих, а при БВ: *Gardnerella vaginalis* – 41 (51,2 %), *Atopobium vaginae* – 11 (13,7 %), *Mycoplasma hominis* – 7 (8,7 %), *Mobiluncus spp.* – 5 (6,4 %), *Clostridium bifermentas* – 5 (6,4 %), *Prevotella spp.* – 3 (3,7 %), *Megasphaera spp.* – 3 (3,7 %), *Sneathia spp.* – 3 (3,7 %), *Leptotrichia spp.* – 2 (2,5 %) також з 80 хворих.

Отже, бактеріологічний склад піхви при АВ і БВ до лікування між відповідними підгрупами основної і групи порівняння достовірно не відрізнявся ($P > 0,05$).

Чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі наведена у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів системної дії при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі

Збудник	Група антибіотика											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Gardnerella vaginalis</i>	S	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	I
<i>Atopobium vaginae</i>	S	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R	R
<i>Prevotella spp.</i>	S	R	I	I	S	S	R	R	R	R	S	R
<i>Megasphaera spp.</i>	R	R	I	I	S	S	R	S	R	R	S	R
<i>Mobiluncus spp.</i>	S	S	S	S	S	R	R	R	R	S	S	R
<i>Sneathia spp.</i>	R	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R
<i>Clostridium bifermentas</i>	R	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R
<i>Mycoplasma hominis</i>	R	R	R	R	S	R	S	R	S	S	S	R



1686906142054192

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Escherichia coli	R	R	R	S	S	I	R	I	R	S	R	S
Enterococcus faecalis	R	R	R	R	R	I	R	R	S	S	R	S
Staphylococcus aureus	R	R	R	R	R	I	S	S	S	S	R	S
Staphylococcus haemolyticus	R	R	R	R	R	S	S	R	S	S	R	S
Leptotrichia spp.	S	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R
Klebsiella pneumoniae	R	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R
Streptococcus agalactiae	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	R	S

Примітка 1. R – резистентний; S – чутливий; I – помірно стійкий.

Примітка 2. Група антибіотика:

пеніциліни – 1;

цефалоспорини 1, 2 покоління – 2;

цефалоспорини 3 покоління – 3;

цефалоспорини 4 покоління – 4;

карбапенеми – 5;

фторхинолони (моксифлоксацин) – 5;

макроліди – 7;

аміноглікозиди – 8;

лінезолід – 9;

ванкоміцин – 10;

похідні нітроїмідазолу (секнідазол) – 11;

тайгециклін – 12.

Аналіз даних таблиць 4.4 і 4.5 свідчить, у хворих на АВ найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до моксифлоксацину, що склало 24 (30,0 %), помірну стійку – 56 (70,0 %) випадків з 80 хворих і не мала резистентних збудників. У хворих на БВ мікрофлора піхви була найчастіше чутлива до секнідазолу у 69 (86,3) %, не мала помірно стійку чутливість та була резистентна у 11 (13,7 %) з 80 хворих.

Тобто, найбільший сумарний відсоток чутливості збудників (S (чутливий) + I (помірно стійкий)) до антибактеріальних препаратів системної дії з урахуванням особливостей бактеріологічного складу піхви (АВ чи БВ) встановлений для моксифлоксацину і секнідазолу, відповідно.



Резюме. Отримані результати свідчать про зміни показників гонадотропних, статевих гормонів у жінок з неспецифічними вагінітами у бік достовірного ($P < 0,05$) підвищення рівня фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, пролактину і зниження рівня естрадіолу. Аналіз свідчить про виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи при наявності стресу, що підтримує місцевий запальний процес у жінок, хворих на аеробний вагініт і бактеріальний вагіноз.

У жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, що постійно знаходяться під впливом стресу, визначається достовірне ($P < 0,05$) підвищення рівня гормонів стресу (адреналіну, норадреналіну, кортизолу), зниження рівня магнію в крові на відміну від показників здорових осіб, а також погіршення психо-емоційного стану у вигляді тривожності та депресії різного ступеню вираженості, про що говорять результати госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Аналіз взаємозв'язку цих показників довів, що між рівнем гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) є достовірний ($P < 0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок.

Таким чином, доцільно включати у комплексні схеми медикаментозного лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку препарати, які впливають на патогенетичні ланки хвороби, зокрема, мають позитивний вплив на нормалізацію рівня гонадотропних, статевих гормонів і магнію.

Аналіз бактеріологічного складу піхви і чутливості мікрофлори до вивчених антибактеріальних препаратів системної дії у хворих на аеробний вагініт і бактеріальний вагіноз свідчить, що найбільш доцільно при лікуванні використовувати моксифлоксацин і секнідазол, відповідно.

Доцільно розроблення алгоритмів діагностики і лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку з урахуванням отриманих нових даних, а також розробка нових схем медикаментозної корекції гормонального дисбалансу в комплексній терапії неспецифічних вагінітів, застосування запропонованих антибактеріальних препаратів системної дії.



1686906142054194

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях
[216,217,218].



РОЗДІЛ 5

КОМПЛЕКСНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ

5.1 Обґрунтування та запровадження нових схем комплексної медикаментозної терапії та профілактики рецидиву у хворих на неспецифічні вагініти з урахуванням встановлених патогенетичних ланок хвороби

Стандартні протоколи лікування щодо вибору препарату системної або місцевої дії, тривалості їх призначення, не впливають на патогенетичні ланки виникнення хвороби та мають великий відсоток рецидиву захворювання.

Найбільш застосовуваним є призначення антибактеріального препарату системної або місцевої дії, що має вплив проти анаеробів за однією з наступних схем: метронідазол 400-500 мг перорально двічі на добу протягом 5-7 діб або інтравагінально метронідазол гель 0,75 % один раз на добу протягом п'яти діб або інтравагінально кліндамицин крем 2 % один раз на добу протягом семи діб.

Проте, вказана терапія не впливає на патогенетичні ланки виникнення хвороби, зокрема, не враховує наявність гострого або хронічного стресу у жінок, який викликає порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-статевій та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системах, що призводить до патологічних змін у рівні гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, кортизолу, магнію.

В дослідженні була поставлена задача розробити комбіноване лікування БВ у жінок репродуктивного віку за рахунок застосування комбінації препаратів, яка забезпечує вплив на патогенетичні ланки виникнення хвороби, зокрема, усунування патологічних змін рівня гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, магнію, а також стандартизування медикаментозного лікування та зменшення відсотка рецидиву хвороби.

Для вирішення поставленої задачі теоретично запропоноване комбіноване



лікування БВ у жінок репродуктивного віку, що включає призначення комбінованої медикаментозної терапії згідно з призначеною схемою, яка містить антибактеріальний препарат системної протианаеробної дії секнідазол, антисептик місцевої дії мірамістин, пробіотик місцевої дії з вмістом лактобактерій, негормональний препарат рослинного походження на основі якріців сланких трави екстракт сухий та препарат магнію цитрату.

Схему лікування застосовують таким чином: після встановлення діагнозу БВ у жінки репродуктивного віку призначають комбіноване медикаментозне лікування за наступною схемою, яке включає: секнідазол 2 г одноразово перорально; мірамістин місцевої дії один супозиторій двічі на добу вагінально впродовж 7 днів; пробіотик місцевої дії, що містить *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus rhamnosus*, одна вагінальна капсула на ніч впродовж семи днів; якріців сланких трави екстракт сухий одна таблетка три рази на добу протягом шестидесяти днів; препарат магнію (магній цитрат) одна таблетка тричі на день протягом тридцяти днів.

Приклад 1. Хвора С., 1977 р.н., звернулась в амбулаторному порядку зі скаргами на рясні біло-сірі виділення зі статевих шляхів з неприємним запахом, які турбують 2 дні. Також скаржиться на хронічну втому, тривожність протягом останніх 3 місяців. Остання менструація біля місяця тому. Хворіє на рецидивуючий бактеріальний вагіноз протягом 3 років. Рецидиви захворювання з'являються 2-3 рази на рік.

Діагноз: Бактеріальний вагіноз.

Проведено повне клінічне, лабораторне обстеження.

Результати опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS): підшкала «тривога» – 9 балів (субклінічно виражена тривога), підшкала «депресія» – 8 балів (субклінічно виражена депресія).

При гінекологічному огляді в дзеркалах: шийка матки чиста, з гладкою поверхнею. Виділення біло-сірі, рясні з неприємним запахом «тухлої риби». Стінки піхви блідо-рожеві, вкриті біло-сірими виділеннями. Мануальне



1686906142054193

обстеження: тіло матки в anteflexio, не збільшене, рухливе, безболісне при пальпації. Додатки не збільшені, безболісні при пальпації. Склепіння вільні.

Виконана мікроскопія мазка з піхви: лейкоцити – 8-10 в п/з, флора – змішана, наявність ключових клітин.

Клінічні критерії Амсея: наявність гомогенних сіро-білих виділень, які вкривають слизову піхви; рН піхви 4,8; наявність ключових клітин в мазку піхви.

Призначена комбінована медикаментозна терапія: секнідазол 2 г одноразово перорально; пробіотик місцевої дії, що містить *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus rhamnosus*, одна вагінальна капсула на ніч впродовж семи днів; мірамістин місцевої дії один супозиторій двічі на добу вагінально впродовж 7 днів.

Результати лабораторних досліджень (на 4-й день менструального циклу): ФСГ – 13,2 мМО/мл, ЛГ – 11,0 мМО/мл, естрадіол – 12,1 пг/мл, пролактин – 26,2 нг/мл, кортизол – 20,1 мкг/дл, адреналін – 0,98 нмоль/л, норадреналін – 3,35 нмоль/л, магній – 0,68 мМоль/л.

Через тиждень від початку лікування медикаментозна терапія доповнена призначенням якірців сланких трави екстракт сухий одна таблетка три рази на добу протягом шестидесяти днів; препарат магнію (магній цитрат) одна таблетка тричі на день протягом тридцяти днів.

Ще через тиждень після призначеного комбінованого лікування відзначалось зменшення кількості виділень та зникнення неприємного запаху. Повторно виконана мікроскопія мазку з піхви: лейкоцити – 2-7 в п/з, флора – палички, помірно.

Через 2 місяці після повного комплексного лікування скарг немає, відмічається покращення загального самопочуття, відсутність тривожності.

Результати опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) через 2 місяці: підшкала «тривога» – 3 бали (норма), підшкала «депресія» – 6 балів (норма).



Також виконано повторне лабораторне дослідження (на 5-й день менструального циклу): ФСГ – 8,6 мМО/мл, ЛГ – 6,0 мМО/мл, естрадіол – 30,4 пг/мл, пролактин – 21,5 нг/мл, кортизол – 14,6 мкг/дл, адреналін – 0,63 нмоль/л, норадреналін – 3,27 нмоль/л, магній – 0,92 мМоль/л.

Пацієнтка оглянута через 6 і 12 місяців. Стан задовільний, скарг немає.

Таким чином, медикаментозна схема, яка пропонується, дозволяє впливати на патогенетичні ланки виникнення БВ у жінок репродуктивного віку, зокрема, на гострий або хронічний стрес, що дозволяє усунути патологічні зміни рівня гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, магнію, а також стандартизувати медикаментозне лікування та зменшити відсоток рецидиву хвороби у порівнянні із відомими раніше способами.

Запропонована комплексна схема медикаментозної терапії БВ у жінок репродуктивного віку містить антибактеріальний препарат системної протианаеробної дії секнідазол, антисептик місцевої дії мірамістин, пробіотик місцевої дії з вмістом лактобактерій, негормональний препарат рослинного походження на основі яскірців сланких трави екстракт сухий, препарат магнію цитрату.

Також відомо, що на даний час немає єдиної розробленої терапії АВ. Приведені в літературі рекомендації лікування базуються тільки на особистому досвіді клініцистів. Найбільш близьким за сукупністю ознак до запропонованої є схема призначення антибактеріального препарату системної або місцевої дії, що має вплив проти аеробів: інтравагінально кліндаміцин крем 2 % п'ять грам один раз на добу протягом від семи до двадцяти однієї доби або комбінація інтравагінального кліндаміцину крему 2 % п'ять грам з гідрокортизоном інтравагінально в дозі триста-п'ятсот мг протягом від семи до двадцяти однієї доби або додавання препаратів естрогену місцевої дії при наявності ознак атрофії слизової піхви або системна антибактеріальна монотерапія канаміцином або моксифлоксацином. Відома схема призначення моксифлоксацину: 400 мг одна таблетка перорально один раз на добу протягом шести днів.



Існуюче лікування не впливає на патогенетичні ланки виникнення хвороби, зокрема, не враховує наявність гострого або хронічного стресу у жінок, який викликає порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-статевій та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системах, що призводить до патологічних змін у рівні гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, магнію.

Виходячи з цього, запропонована схема медикаментозного лікування, яка забезпечує вплив на перебіг патогенетичних ланок аеробного вагініту у жінок репродуктивного віку, зокрема, усуває патологічні зміни рівня гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, магнію. Це дозволить стандартизувати медикаментозне лікування та зменшити відсоток рецидиву хвороби.

Комплекс засобів з впливом на патогенетичні ланки АВ у жінок репродуктивного віку містить призначення комплексу медикаментів, при якому включають антибактеріальний препарат системної дії моксифлоксацин, антисептик місцевої дії мірамістин, пробіотик місцевої дії з вмістом лактобактерій, негормональний препарат рослинного походження на основі якірців сланких трави екстракт сухий, препарат магнію цитрату.

Зазначений комплекс засобів медикаментозних перпаратів застосовують таким чином: після встановлення діагнозу АВ у жінки репродуктивного віку призначають комплекс засобів за наступною схемою, яка включає: моксифлоксацин 400 мг одна таблетка перорально один раз на добу протягом шести днів; мірамістин місцевої дії один супозиторій двічі на добу вагінально впродовж 7 днів; пробіотик місцевої дії, що містить *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus rhamnosus*, одна вагінальна капсула на ніч впродовж семи днів; якірців сланких трави екстракт сухий одна таблетка три рази на добу протягом шестидесяти днів; препарат магнію (магній цитрат) одна таблетка тричі на день протягом тридцяти днів.

Приклад 2. Хвора Н., 1982 р.н., звернулась в амбулаторному порядку зі скаргами на рясні жовто-зелені виділення зі статевих шляхів, свербіж, печію в



1686906142054106

піхві, диспареунію, які турбують 3 дні. Також скаржиться на поганий настрій, постійні стреси на роботі та вдома протягом останнього місяця. Остання менструація біля місяця тому.

Вищезазначені скарги з'явилися вперше в житті. Діагноз: Аеробний вагініт. Проведено повне клінічне, лабораторне обстеження.

Результати опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS): підшкала «тривога» – 17 балів (клінічно виражена тривога), підшкала «депресія» – 10 балів (субклінічно виражена депресія).

При гінекологічному огляді в дзеркалах: шийка матки гіперемована, з гладкою поверхнею. Виділення жовто-зелені, рясні. Стінки піхви гіперемовані, набряклі. Мануальне обстеження: тіло матки в anteflexio, не збільшене, рухливе, безболісне при пальпації. Додатки не збільшені, безболісні при пальпації. Склепіння вільні.

Виконана мікроскопія мазка з піхви: лейкоцити – 20-25 в п/з, флора – коки, рясно.

Мікробіологічні критерії Дондерса: лактобацилярна флора – 1, лейкоцити – 2, токсичні лейкоцити – 0, інша мікрофлора – 2, парабазальні клітини – 0. Загальний бал – 5 (помірний аеробний вагініт).

Призначено застосування комплексу засобів: моксифлоксацин 400 мг одна таблетка перорально один раз на добу протягом шести днів; пробіотик місцевої дії, що містить *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus rhamnosus*, одна вагінальна капсула на ніч впродовж семи днів; мірамістин місцевої дії один супозиторій двічі на добу вагінально впродовж 7 днів.

Результати лабораторних досліджень (на 5-й день менструального циклу): ФСГ – 12,0 мМО/мл, ЛГ – 10,6 мМО/мл, естрадіол – 11,0 пг/мл, пролактин – 25,8 нг/мл, кортизол – 21,8 мкг/дл, адреналін – 0,88 нмоль/л, норадреналін – 3,2 нмоль/л, магній – 0,65 мМоль/л.

Через тиждень від початку застосування комплексу засобів доповнюють призначенням якірців сланких трави екстракт сухий одна таблетка три рази на



1686906142054103

добу протягом шестидесяти днів; препарату магнію (магній цитрат) одна таблетка тричі на день протягом тридцяти днів.

Ще через тиждень після застосування призначеного комплексу засобів відзначалась поява прозорих виділень помірної кількості, зникнення свербіжу, печії. При гінекологічному огляді в дзеркалах слизова піхви рожева, вкрита прозорими виділеннями. Повторно виконана мікроскопія мазку з піхви: лейкоцити – 3-6 в п/з, флора – палички, помірно.

Мікробіологічні критерії Дондерса: лактобацилярна флора – 0, лейкоцити – 0, токсичні лейкоцити – 0, інша мікрофлора – 2, парабазальні клітини – 0. Загальний бал – 2 (ознак аеробного вагініту немає).

Через 2 місяці після повного застосування комплексу засобів скарг немає, відмічається покращення настрою, зменшення проявів стресу.

Результати опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) через 2 місяці: підшкала «тривога» – 8 балів (субклінічно виражена тривога), підшкала «депресія» – 5 балів (норма).

Також виконано повторне лабораторне дослідження (на 3-й день менструального циклу): ФСГ – 6,5 мМО/мл, ЛГ – 8,3 мМО/мл, естрадіол – 54,2 пг/мл, пролактин – 19,4 нг/мл, кортизол – 10,8 мкг/дл, адреналін – 0,53 нмоль/л, норадреналін – 3,12 нмоль/л, магній – 0,82 мМоль/л.

Пацієнтка оглянута через 6 і 12 місяців. Стан задовільний, скарг немає.

Таким чином, комплекс засобів, який пропонується, дозволяє впливати на патогенетичні ланки виникнення АВ у жінок репродуктивного віку, зокрема, на гострий або хронічний стрес, що дозволяє усунути патологічні зміни рівня гонадотропних і статевих гормонів, адреналіну і норадреналіну, магнію, а також стандартизувати медикаментозне лікування та зменшити відсоток рецидиву хвороби у порівнянні із відомими раніше способами.

Запропонована комплексна схема медикаментозної терапії АВ у жінок репродуктивного віку містить призначення медикаментів, при якому включають антибактеріальний препарат системної дії моксифлоксацин, антисептик місцевої дії мірамістин, пробіотик місцевої дії з вмістом



лактобактерій, негормональний препарат рослинного походження на основі якірців сланких трави екстракт сухий, препарат магнію цитрату.

На основі проведених досліджень розроблений алгоритм діагностики і лікування НВ у жінок репродуктивного віку основної групи (рис. 5.1).

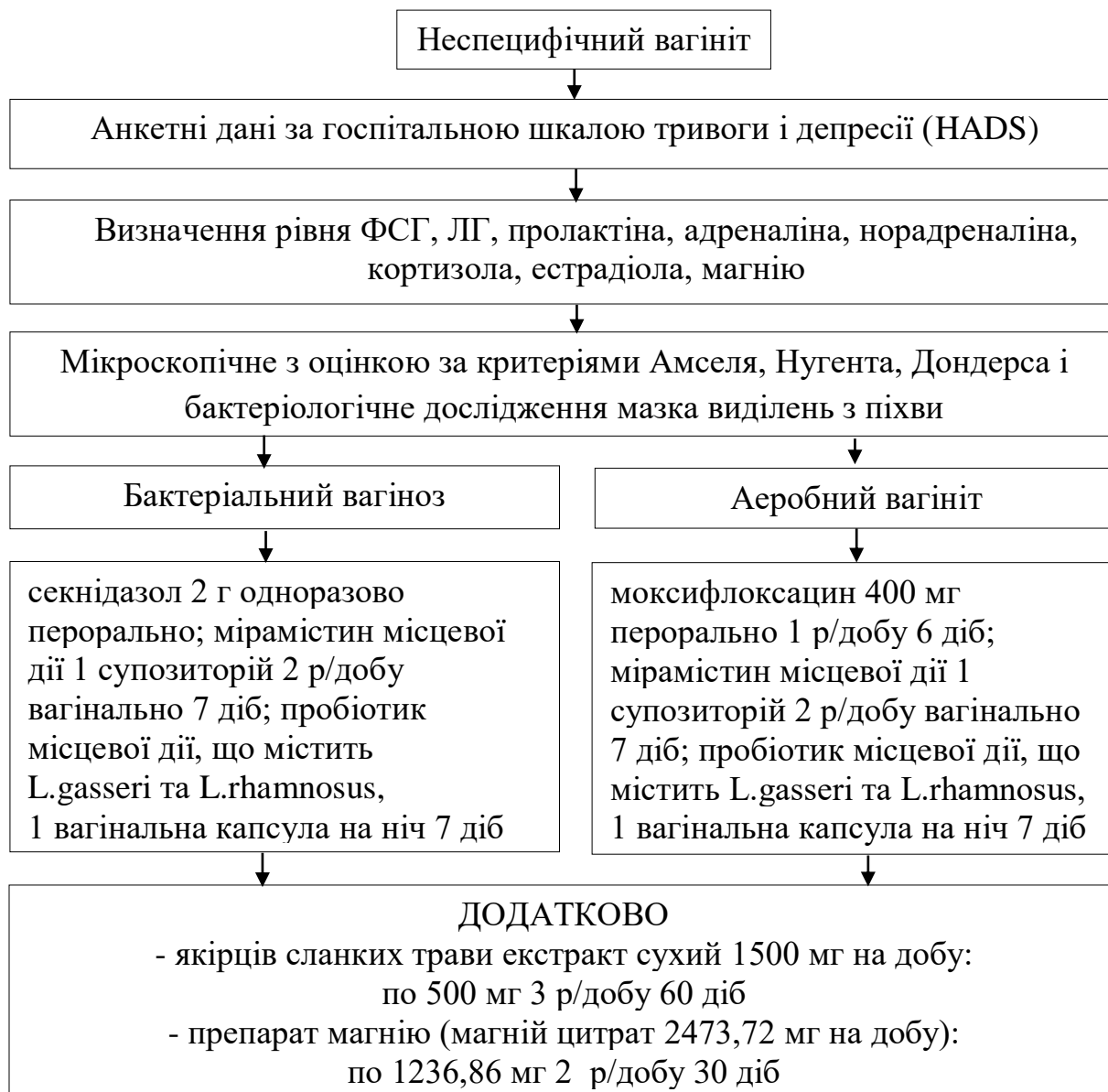


Рисунок 5.1 – Алгоритм діагностики і лікування аеробного вагініта і бактеріального вагіноза у жінок репродуктивного віку основної групи.



168690614205403

Розроблено алгоритм профілактики рецидиву НВ у жінок репродуктивного віку (рис. 5.2).

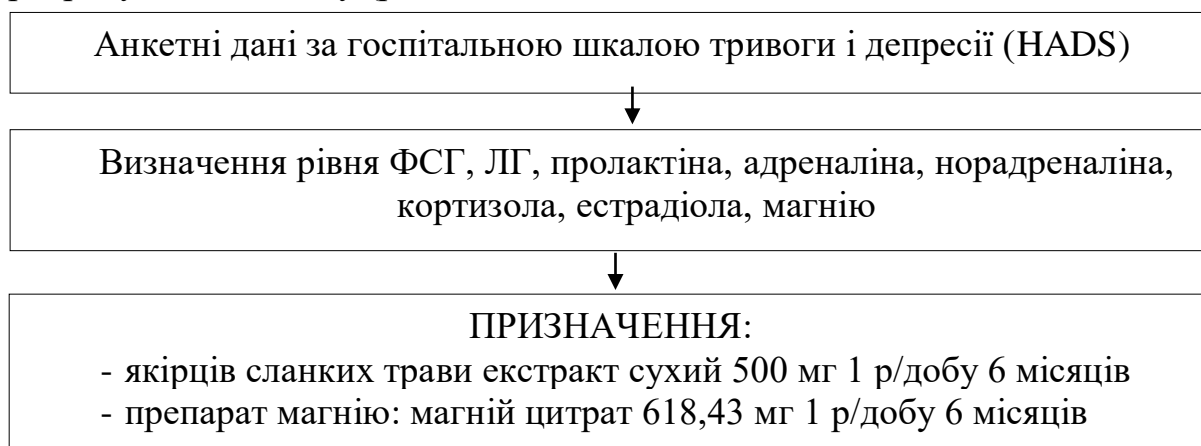


Рисунок 5.2 – Алгоритм профілактики рецидиву аеробного вагініту і бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.

Вказані на рисунках 5.1 і 5.2 алгоритми включають медикаментозні препарати (якірців сланких трави екстракт сухий і магній цитрат), які впливають на патогенетичні ланки перебігу захворювання, що має позитивний вплив на клінічний перебіг хвороби і результати її лікування.

5.2 Порівняльна оцінка найближчих та віддалених результатів комплексного медикаментозного лікування жінок, хворих на неспецифічні вагініти, згідно відомих та розроблених нових способів, алгоритмів діагностики і лікування, профілактики рецидивів

Після отриманої медикаментозної терапії у 7 жінок (7,4 %) основної групи залишились скарги на патологічні виділення зі статевих шляхів. При цьому, на біло-сірі гомогенні виділення скаржились 3 жінки (42,9 %), які відмітили, що виділення вже не мають неприємного «рибного запаху». На жовті і жовто-зелені виділення мали скарги 4 жінки (57,1 %) після лікування. Печію та свербіж у піхві мали 8 жінок (8,5 %), а на диспареунію скаржились лише 2 жінки (2,1 %). У групі порівняння скарги на виділення відмічались у 25



жінок (37,9 %): на біло-сірі виділення з «рибним запахом» скаржились 17 жінок (68 %), а на жовті – 8 (32,0 %). Печія та свербіж у піхві турбували 15 жінок (22,7 %). Скарги на диспареунію залишались у 11 жінок (16,7 %) групи порівняння.

Отже, на фоні запропонованої комплексної терапії в основній групі відмічається достовірне покращення клінічного стану (зменшення скарг) порівняно з групою порівняння.

Аналізуючи об'єктивні дані основної групи слід зазначити, що не було виявлено достовірних відмінностей за наступними клінічними симптомами неспецифічних вагінітів: патологічні виділення, рН від 4,5 до 6,5 і вище, наявність рибного запаху виділень, позитивний амінний тест ($P > 0,05$). Однак, «ключові клітини» в мазку піхви мали достовірну різницю в підгрупах А і Б основної групи ($P < 0,05$). Серед симптомів, притаманних аеробному вагініту (печія, свербіж, диспареунія), в підгрупах А і Б відмічалась достовірна різниця ($P < 0,05$).

У групі порівняння не було достовірної різниці серед таких клінічних симптомів як рН від 4,5 до 6,5 і вище, рибний запах, «ключові клітини» в мазку піхви, печія та свербіж, позитивний амінний тест ($P > 0,05$). Проте, мала місце достовірна різниця в підгрупах 1А і 1Б за такими ознаками як патологічні виділення та диспареунія ($P < 0,05$).

Після отриманої терапії у жінок підгрупи А, порівняно з підгрупою 1А, відмічалось достовірне зменшення прояву таких симптомів як патологічні виділення, рН від 4,5 до 6,5, наявність «ключових клітин», печія та свербіж, диспареунія, позитивний амінний тест ($P < 0,05$).

У жінок в підгрупах Б і 1Б після лікування відмічалась достовірна різниця між такими симптомами як рН піхви 5,6-6,5, рибний запах вагінальних виділень, позитивний амінний тест та диспареунія ($P < 0,05$). За іншими ознаками неспецифічних вагінітів в обох підгрупах не відмічалось достовірної різниці ($P > 0,05$).



Діагностичні ознаки неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку після лікування за критеріями Амселя наведені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Діагностичні ознаки неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку після лікування за критеріями Амселя

Показники	Групи							
	основна, n=73				порівняння, n=48			
	підгрупа А, n=43		підгрупа Б, n=30		підгрупа 1А, n=25		підгрупа 1Б, n=23	
Білі, біло-сірі гомогенні виділення з неприємним запахом	2	4,7	2	6,7	12	48,0 ^Δ	9	39,1 [#]
pH виділень > 4,5	1	2,3	2	6,7	8	32,0 ^Δ	6	26,1 [#]
«+» амінний тест	0	0	0	0	9	36,0 ^Δ	8	34,8 [#]
«Ключові клітини» в мазку з піхви	2	4,7	5	16,7	11	44,0 ^Δ	8	34,8 [#]

Примітка 1. Δ – достовірність різниці показників між підгрупами А та 1А (P<0,05).

Примітка 2. # – достовірність різниці показників між підгрупами Б та 1Б (P<0,05).

Як свідчать дані таблиці 5.2, результати за критеріями Амселя після лікування були наступні: не виявлено достовірної різниці за всіма критеріями в підгрупах А та Б основної групи (P>0,05). Також не виявлено достовірної різниці між підгрупами 1А і 1Б (P>0,05).

Проте, відмічається достовірне покращення результатів в підгрупі А на відміну від підгрупи 1А (P<0,05), та аналогічні результати в підгрупі Б на відміну від групи 1Б (P<0,05), відповідно.

Результати мікроскопічного дослідження мазка піхви після лікування за критеріями Нугента і Дондерса наведені у таблицях 5.3 і 5.4, відповідно.



Таблиця 5.3 – Результати дослідження мазка піхви за критеріями Нугента у жінок репродуктивного віку після лікування

Показники (бали)	Групи							
	основна, n=73				порівняння, n=48			
	підгрупа А, n=43		підгрупа Б, n=30		підгрупа 1А, n=25		підгрупа 1Б, n=23	
0-3	22	51,1	14	46,7	8	32,0 ^Δ	7	30,4 [#]
4-6	0	0	1	3,3*	3	12,0 ^Δ	2	8,7 [#]
7-10	0	0	0	0	2	8,0 ^Δ	3	13,0 [#]

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б (P<0,05).

Примітка 2. Δ – достовірність різниці показників між підгрупами А та 1А (P<0,05).

Примітка 3. # – достовірність різниці показників між підгрупами Б та 1Б (P<0,05).

Отримані дані, що наведені в таблиці 5.3, свідчать про відсутність достовірної різниці між підгрупами А і Б (окрім 4-6 балів), підгрупами 1А і 1Б (P>0,05). Проте, відмічається достовірна різниця за усіма балами між підгрупами А і 1А (P<0,05), а також між підгрупами Б і 1Б (P<0,05).

Таблиця 5.4 – Результати дослідження мазка піхви за критеріями Дондерса у жінок репродуктивного віку після лікування

Показники (бали)	Групи							
	основна, n=73				порівняння, n=48			
	підгрупа А, n=43		підгрупа Б, n=30		підгрупа 1А, n=25		підгрупа 1Б, n=23	
0-2	20	46,5	15	50,0	8	32,0 ^Δ	5	21,7 [#]
3-4	1	2,3	0	0*	2	8,0 ^Δ	3	13,0 [#]
5-6	0	0	0	0	1	4,0 ^Δ	1	4,3 [#]
7-10	0	0	0	0	1	4,0 ^Δ	2	8,7 [#]

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б (P<0,05).

Примітка 2. Δ – достовірність різниці показників між підгрупами А та 1А (P<0,05).

Примітка 3. # – достовірність різниці показників між підгрупами Б та 1Б (P<0,05).



1686906142054103

Отримані результати за критеріями Дондерса (табл. 5.4) у жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом після лікування не мали достовірної різниці в підгрупах А та Б (окрім 3-4 балів) і підгрупах 1А та 1Б ($P>0,05$). Була достовірна різниця між підгрупами А та 1А, а також між підгрупами Б та 1Б ($P<0,05$).

Результати змін рівня гонадотропних та статевих гормонів, гормонів стресу і магнію у жінок після лікування наведені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Рівень гонадотропних і статевих гормонів, гормонів стресу і магнію у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами після лікування

Показники	Групи			
	основна, n=73		порівняння, n=48	
	підгрупа А, n=43	підгрупа Б, n=30	підгрупа 1А, n=25	підгрупа 1Б, n=23
ФСГ, мМО/мл	10,41±1,26 ^λ	45,21±1,94* ^λ	42,73±1,28 ^Δ	63,15±2,03* [#]
ЛГ, мМО/мл	5,21±0,45 ^λ	15,03±0,86* ^λ	20,92±0,89 ^Δ	25,44±0,65* [#]
Пролактин, нг/мл	30,59±0,48 ^λ	35,21±0,97* ^λ	42,25±1,26 ^Δ	50,42±1,25* [#]
Естрадіол, пг/мл	154,26±5,47 ^λ	69,48±3,69* ^λ	103,22±3,23 ^Δ	55,87±3,41* [#]
Магній, ммоль/л	0,82±0,02 ^λ	0,79±0,02 ^λ	0,56±0,10 ^Δ	0,61±0,06 [#]
Адреналін, пг/мл	109,67±4,61 ^λ	114,59±3,72 ^λ	190,26±3,79 ^Δ	188,24±3,82 [#]
Норадреналін, пг/мл	290,71±11,25 ^λ	297,37±12,74 ^λ	702,22±10,46 ^Δ	727,10±12,62 [#]
Кортизол, мкг/дл	14,72±1,01 ^λ	16,16±1,28 ^λ	30,22±1,42 ^Δ	27,5±1,28 [#]

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б ($P<0,05$).

Примітка 2. Δ – достовірність різниці показників між підгрупами А та 1А ($P<0,05$).

Примітка 3. # – достовірність різниці показників між підгрупами Б та 1Б ($P<0,05$).

Примітка 4. λ – достовірність різниці показників між відповідними підгрупами основної та групи порівняння до та після лікування ($P<0,05$).

Середні значення ФСГ в підгрупі Б були достовірно вищі (табл. 5.5), ніж значення в підгрупі А і становили 45,21±1,94 і 10,41±1,26 мМО/мл ($t=15,0$;



$P < 0,05$). Проте, в підгрупі А середні значення ФСГ достовірно були в межах норми, а в підгрупі Б вони залишались підвищеними. Аналогічні зміни отримані для ЛГ та пролактину: в підгрупі Б середні значення гормонів достовірно вищі за підгрупу А і становили $15,03 \pm 0,86$ і $5,21 \pm 0,45$ мМО/мл ($t=10,1$; $P < 0,05$), $35,21 \pm 0,97$ і $30,59 \pm 0,48$ нг/мл ($t=4,3$; $P < 0,05$). Але, в підгрупі Б рівні ЛГ та пролактину залишилися підвищеними, а в підгрупі А були в межах значень здорових осіб.

Середній показник естрадіолу в підгрупі А достовірно був в межах норми і вище за показник в підгрупі Б, що становив $154,26 \pm 5,47$ і $69,48 \pm 3,69$ пг/мл ($t=12,8$; $P < 0,05$), відповідно.

Середні значення магнію між групами А та Б достовірно не мали різниці, були в межах показників здорових осіб і склали $0,82 \pm 0,02$ і $0,79 \pm 0,02$ мМоль/л ($t=1,2$; $P > 0,05$), відповідно.

Середні показники адреналіну, норадреналіну та кортизолу в підгрупах А і Б достовірно не відрізнялись і становили $109,67 \pm 4,61$ і $114,59 \pm 3,72$ пг/мл ($t=0,8$; $P > 0,05$), $290,71 \pm 11,25$ і $297,37 \pm 12,74$ пг/мл ($t=0,4$; $P > 0,05$), $14,72 \pm 1,01$ і $16,16 \pm 1,28$ мкг/дл ($t=0,9$; $P > 0,05$), відповідно. Проте, всі вищезазначені показники гормонів були в межах показників здорових осіб.

Порівнюючи середні значення ФСГ, ЛГ та пролактину між підгрупами 1А та 1Б, відмічено, що рівні гормонів гіпофізу були достовірно вище в підгрупі 1Б, ніж в підгрупі 1А і становили $63,15 \pm 2,03$ і $42,73 \pm 1,28$ мМО/мл ($t=8,5$; $P < 0,05$), $25,44 \pm 0,65$ і $20,92 \pm 0,89$ мМО/мл ($t=4,1$; $P < 0,05$), $50,42 \pm 1,25$ і $42,25 \pm 1,26$ нг/мл ($t=4,6$; $P < 0,05$), відповідно, і залишались в межах високих значень порівняно з показниками здорових осіб.

Середні показники естрадіолу в підгрупі 1А були достовірно вищі за підгрупу 1Б і становили $103,22 \pm 3,23$ і $55,87 \pm 3,41$ пг/мл ($t=10,1$; $P < 0,05$). Проте, середні значення естрадіолу були достовірно нижче норми.

Якщо порівнювати середні значення магнію, то вони достовірно не мали різниці між підгрупами 1А і 1Б, залишались в межах низьких значень і становили $0,56 \pm 0,10$ і $0,61 \pm 0,06$ мМоль/л ($t=0,4$; $P > 0,05$), відповідно.



Середні показники адреналіну, норадреналіну і кортизолу в підгрупах 1А і 1Б не мали достовірно різниці і становили $190,26 \pm 3,79$ і $188,24 \pm 3,82$ пг/мл ($t=0,4$; $P>0,05$), $702,22 \pm 10,46$ і $727,10 \pm 12,62$ пг/мл ($t=1,5$; $P>0,05$), $30,22 \pm 1,42$ і $27,5 \pm 1,28$ мкг/дл ($t=1,4$; $P>0,05$), відповідно. До того ж, вищезазначені показники були достовірно вище значень здорових жінок.

Якщо порівнювати підгрупу А основної групи та підгрупу 1А групи порівняння, можна побачити, що середні показники ФСГ достовірно були нижче в підгрупі А, ніж в підгрупі 1А, і склали $10,41 \pm 1,26$ і $42,73 \pm 1,28$ мМО/мл ($t=18,0$; $P<0,05$), відповідно. І, якщо в підгрупі А середні значення ФСГ достовірно були в межах норми, то в підгрупі 1А вони були вище за показники здорових осіб. Аналогічні зміни в обох підгрупах спостерігались для середніх показників ЛГ та пролактину, які становили $5,21 \pm 0,45$ і $20,92 \pm 0,89$ мМО/мл ($t=15,8$; $P<0,05$), $30,59 \pm 0,48$ і $42,25 \pm 1,26$ нг/мл ($t=8,7$; $P<0,05$), відповідно.

В підгрупі А середні показники естрадіолу були в межах значень здорових осіб і достовірно вище, ніж в підгрупі 1А, і склали $154,26 \pm 5,47$ і $103,22 \pm 3,23$ пг/мл ($t=8,0$; $P<0,05$), відповідно.

Середні значення рівня магнію достовірно відрізнялись і становили $0,82 \pm 0,02$ і $0,56 \pm 0,10$ мМоль/л ($t=2,6$; $P<0,05$), відповідно. Крім того, в підгрупі А основної групи рівень магнію був в межах показників здорових осіб, а в підгрупі 1А залишався низьким.

Порівнюючи середні показники гормонів стресу в обох підгрупах (А і 1А) відмічено, що рівні адреналіну, норадреналіну та кортизолу знаходились в межах показників здорових осіб і були достовірно нижче, ніж в підгрупі 1А, і становили $109,67 \pm 4,61$ і $190,26 \pm 3,79$ пг/мл ($t=13,5$; $P<0,05$), $290,71 \pm 11,25$ і $702,22 \pm 10,46$ пг/мл ($t=26,8$; $P<0,05$), $14,72 \pm 1,01$ і $30,22 \pm 1,42$ мкг/дл ($t=8,9$; $P<0,05$), відповідно.

В підгрупі Б основної групи показники ФСГ, ЛГ та пролактину були достовірно нижче, ніж в підгрупі 1Б групи порівняння, і склали $45,21 \pm 1,94$ і $63,15 \pm 2,03$ мМО/мл ($t=6,4$; $P<0,05$), $15,03 \pm 0,86$ і $25,44 \pm 0,65$ мМО/мл ($t=9,7$; $P<0,05$), $35,21 \pm 0,97$ і $50,42 \pm 1,25$ нг/мл ($t=9,6$; $P<0,05$), відповідно. Проте, в обох



підгрупах середні значення гормонів були достовірно вище за показники здорових осіб.

Середні значення естрадіолу були достовірно нижче показників здорових осіб в обох підгрупах, але достовірно вище в підгрупі Б, ніж в підгрупі 1Б, і становили $69,48 \pm 3,69$ і $55,87 \pm 3,41$ пг/мл ($t=2,7$; $P<0,05$), відповідно.

Середні значення магнію в підгрупі Б, були достовірно вище, ніж в підгрупі 1Б, а показники склали $0,79 \pm 0,02$ і $0,61 \pm 0,06$ мМоль/л ($t=2,9$; $P<0,05$). Однак, в підгрупі Б значення магнію знаходились в межах показника здорових жінок.

Середні показники адреналіну, норадреналіну та кортизолу були достовірно нижче в підгрупі Б, порівняно з підгрупою 1Б, і становили $114,59 \pm 3,72$ і $188,24 \pm 3,82$ пг/мл ($t=13,8$; $P<0,05$), $297,37 \pm 12,74$ і $727,10 \pm 12,62$ пг/мл ($t=24,0$; $P<0,05$), $16,16 \pm 1,28$ і $27,5 \pm 1,28$ мкг/дл ($t=6,3$; $P<0,05$), відповідно. Проте, вищезазначені показники в підгрупі Б були в межах значень здорових осіб.

Якщо порівнювати середні показники ФСГ підгруп А основної групи до та після лікування, то відзначається достовірне зниження рівня ФСГ після запропонованого комплексу лікування, які становили $39,12 \pm 1,12$ і $10,41 \pm 1,26$ мМО/мл ($t=17,0$; $P<0,05$), відповідно. Також, показники ФСГ після лікування були в межах показників здорових осіб. Аналогічно після запропонованої схеми лікування відмічалось зниження показників ЛГ та пролактину та повернення їх до меж норми, що склало $18,47 \pm 0,78$ і $5,21 \pm 0,45$ мМО/мл ($t=14,7$; $P<0,05$), $39,70 \pm 1,36$ і $30,59 \pm 0,48$ нг/мл ($t=6,3$; $P<0,05$), відповідно.

В підгрупі А після запропонованого лікування відмічалось достовірне підвищення середніх значень естрадіолу, що укладалось в межі показника здорових осіб, і становили $154,26 \pm 5,47$ і $101,16 \pm 2,32$ пг/мл ($t=8,9$; $P<0,05$), відповідно.

Середні показники рівня магнію були вище в підгрупі А порівняно до підгрупи 1А і склали $0,60 \pm 0,08$ і $0,82 \pm 0,02$ мМоль/л ($t=2,7$; $P<0,05$). Однак,



рівень магнію в підгрупі А після лікування був в межах показників здорових осіб.

Після запропонованого комплексу терапії також відмічалось достовірне зниження середніх значень рівня адреналіну, норадреналіну та кортизолу, які склали $182,67 \pm 3,26$ і $109,67 \pm 4,61$ пг/мл ($t=13,0$; $P<0,05$), $710,71 \pm 9,18$ і $290,71 \pm 11,25$ пг/мл ($t=29,0$; $P<0,05$), $28,32 \pm 1,49$ і $14,72 \pm 1,01$ мкг/дл ($t=7,6$; $P<0,05$), відповідно.

Отже, у жінок раннього репродуктивного віку, що отримували запропоноване комплексне лікування, відмічалось підвищення рівня естрадіолу до нормальних значень та зниження до нормальних показників ФСГ, ЛГ та пролактину. Також запропонована терапія в цій групі жінок відновила рівень магнію в крові, а гормони стресу знизились порівняно з показниками до лікування.

В підгрупі Б основної групи показники ФСГ, ЛГ та пролактину були достовірно нижче у осіб, які отримували запропоноване комплексне лікування, і склали $66,15 \pm 2,44$ і $45,21 \pm 1,94$ мМО/мл ($t=6,7$; $P<0,05$), $25,28 \pm 1,01$ і $15,03 \pm 0,86$ мМО/мл ($t=7,7$; $P<0,05$), $46,86 \pm 1,27$ і $35,21 \pm 0,97$ нг/мл ($t=7,3$; $P<0,05$), відповідно. Проте, рівень пролактину залишався достовірно вищим за показники здорових осіб.

Рівень естрадіолу після лікування був достовірно вищий за показник до лікування і склав $63,55 \pm 1,86$ і $69,48 \pm 3,69$ пг/мл ($t=1,4$; $P<0,05$), відповідно.

Середні показники рівня магнію були достовірно вище після лікування і склали $0,61 \pm 0,06$ і $0,79 \pm 0,02$ мМоль/л ($t=2,9$; $P<0,05$), відповідно. Крім того, рівень магнію в підгрупі Б після лікування був в межах показника здорових осіб.

Середні значення адреналіну та норадреналіну після лікування були достовірно нижче за показники до лікування, і становили $174,42 \pm 3,84$ і $114,59 \pm 3,72$ пг/мл ($t=11,2$; $P<0,05$), $697,37 \pm 11,47$ і $297,37 \pm 12,74$ пг/мл ($t=23,3$; $P<0,05$), відповідно. Аналогічно на фоні запропонованого лікування відмічалось достовірне зниження показників кортизолу, що склало $26,16 \pm 1,72$ і



16,16±1,28 мкг/дл ($t=4,7$; $P<0,05$). Також, всі показники гормонів стресу після лікування були в межах показників здорових осіб.

Отже, на фоні проведеного комплексного лікування неспецифічних вагінітів в групі Б основної групи відмічається достовірне зниження значень ФСГ та ЛГ і гормонів стресу, підвищення естрадіолу та рівня магнію. Тільки рівень пролактину залишався вище нормальних показників.

При порівнянні показників ФСГ, ЛГ та пролактину в підгрупі 1А групи порівняння до та після лікування достовірно не відмічено змін показників. Вони залишались вище нормальних значень і склали 41,23±0,89 і 42,73±1,28 мМО/мл ($t=0,9$; $P>0,05$), 19,83±0,92 і 20,92±0,89 мМО/мл ($t=0,8$; $P>0,05$), 40,37±1,41 і 42,25±1,26 нг/мл ($t=1,0$; $P>0,05$), відповідно.

Після лікування за відомими протоколами відмічалось достовірне підвищення рівня естрадіолу, що становило 92,18±2,84 і 103,22±3,23 пг/мл ($t=2,6$; $P<0,05$), проте такі показники були достовірно нижче за показники здорових осіб.

Середні показники рівня магнію до та після лікування достовірно не мали змін, були нижче за показники здорових осіб, і становили 0,57±0,09 і 0,56±0,10 мМоль/л ($t=0,07$; $P>0,05$), відповідно.

Середні значення гормонів стресу не мали достовірної різниці до та після лікування, і становили для адреналіну 189,58±4,32 і 190,26±3,79 пг/мл ($t=0,1$; $P>0,05$), норадреналіну 726,22±10,23 і 702,22±10,46 пг/мл ($t=1,6$; $P>0,05$), кортизолу 31,10±1,33 і 30,22±1,42 мкг/дл ($t=0,5$; $P>0,05$), відповідно. Також, ці показники були достовірно вище за показники здорових осіб.

В підгрупі 1Б групи порівняння середні значення ФСГ, ЛГ і пролактину не мали достовірної різниці до та після лікування, були достовірно вище за показники здорових жінок, і склали 64,97±1,93 і 63,15±2,03 мМО/мл ($t=0,7$; $P>0,05$), 24,28±0,75 і 25,44±0,65 мМО/мл ($t=1,2$; $P>0,05$), 49,92±1,45 і 50,42±1,25 нг/мл ($t=0,3$; $P>0,05$), відповідно.



Середні показники рівня естрадіолу не мали достовірної різниці до та після лікування, були нижче за показники здорових осіб, і становили $57,31 \pm 2,12$ і $55,87 \pm 3,41$ пг/мл ($t=0,4$; $P>0,05$), відповідно.

Середні значення рівня магнію залишались низькими після лікування та не мали достовірної різниці з показниками до лікування, і становили $0,62 \pm 0,07$ і $0,61 \pm 0,06$ мМоль/л ($t=0,1$; $P>0,05$), відповідно.

При порівнянні середніх значень адреналіну, норадреналіну та кортизолу не було виявлено достовірної різниці між показниками до та після лікування, а самі показники були вище значень здорових осіб, і складали $186,56 \pm 4,28$ і $188,24 \pm 3,82$ пг/мл ($t=0,1$; $P>0,05$), $714,10 \pm 9,27$ і $727,10 \pm 12,62$ пг/мл ($t=0,8$; $P>0,05$), $29,8 \pm 1,60$ і $27,5 \pm 1,28$ мкг/дл ($t=1,1$; $P>0,05$), відповідно.

Отже, на фоні лікування неспецифічних вагінітів за відомими протоколами у жінок групи порівняння показники гормонів стресу, пролактину та гонадотропних гормонів залишались високими, а рівень естрадіолу був низьким. Рівень магнію крові також був нижче норми.

Запропонована комплексна схема лікування неспецифічних вагінітів в основній групі показала достовірне зниження в середньому показників ФСГ – в 2,7 рази, ЛГ – в 2,6 рази, пролактину – в 1,3 рази ($P<0,05$) порівняно з показниками до лікування. Рівень естрадіолу в основній групі достовірно підвищився в 1,3 рази ($P<0,05$). Рівень магнію також в середньому виріс в 1,4 рази ($P<0,05$). Комплексна терапія в основній групі достовірно знизила рівні адреналіну в середньому в 1,6 рази, норадреналіну – в 2,4 рази, кортизолу – в 1,8 рази у порівнянні з показниками до лікування ($P<0,05$).

У групі порівняння після стандартного лікування середні значення гонадотропних, статевих гормонів, пролактину, гормонів стресу та рівня магнію достовірно не мали різниці ($P>0,05$) з показниками до лікування.

Таким чином, запропонована схема комплексного медикаментозного лікування неспецифічних вагінітів у жінок раннього та пізнього репродуктивного віку є ефективною і достовірно покращує результати змін вивчених гонадотропних і статевих гормонів, гормонів стресу і магнію.



Бактеріологічний склад піхви при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі після лікування наведений у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Бактеріологічний склад піхви при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі після лікування

Збудник	Групи							
	основна, n=73				порівняння, n=48			
	АВ, n=36		БВ, n=37		АВ, n=24		БВ, n=24	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	3	8,1 ^λ	0	0	8	33,3 ^Δ
<i>Atopobium vaginae</i>	0	0	1	2,7 ^λ	0	0	7	29,2 ^Δ
<i>Prevotella spp.</i>	0	0	0	0 ^λ	0	0	2	8,3 ^λ
<i>Megasphaera spp.</i>	0	0	0	0 ^λ	0	0	0	0 ^Δ
<i>Mobiluncus spp.</i>	0	0	0	0 ^λ	0	0	2	8,3 ^Δ
<i>Sneathia spp.</i>	0	0	1	2,7	0	0	1	4,7
<i>Clostridium bifermentas</i>	0	0	0	0 ^λ	0	0	0	0 ^λ
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	0	1	2,7	0	0	1	4,2
<i>Escherichia coli</i>	2	5,5 [#]	0	0	5	20,8 [*]	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	5,5 [#]	0	0	7	29,1 [*]	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,7 [#]	0	0	3	12,5 [*]	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0 [#]	0	0	4	16,7 [*]	0	0
<i>Leptotrichia spp.</i>	0	0	0	0 ^λ	0	0	0	0 ^λ
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0 [#]	2	5,4 ^λ	0	6,1 [*]	3	12,5 ^Δ
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2,7 [#]	0	0	5	20,8 [*]	0	0

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами АВ основної і групи порівняння (P<0,05).

Примітка 2. Δ – достовірність різниці показників між підгрупами БВ основної і групи порівняння (P<0,05).



Примітка 3. # – достовірність різниці показників між підгрупами АВ основної групи до і після лікування та підгрупами АВ групи порівняння до і після лікування ($P < 0,05$).

Примітка 4. λ – достовірність різниці показників між підгрупами БВ основної групи до і після лікування та підгрупами БВ групи порівняння до і після лікування ($P < 0,05$).

Результати аналізу таблиці 5.6 свідчать, що при порівнянні результатів між підгрупами АВ основної групи до і після лікування встановлено достовірне зменшення частоти виявлення *Escherichia coli* ($\chi^2=7,23$; $P < 0,05$), *Staphylococcus aureus* ($\chi^2=3,87$; $P < 0,05$), *Streptococcus agalactiae* ($\chi^2=3,87$; $P < 0,05$). Інші збудники захворювання в основній групі хворих після лікування зовсім не виділялись.

Порівняння результатів між підгрупами АВ групи порівняння до і після лікування довело, що після терапії визначались умовно-патогені бактерії без достовірної різниці, ніж до лікування ($P > 0,05$).

Порівняння результатів між підгрупами БВ основної групи до і після лікування довело достовірне зменшення частоти виявлення *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2=28,20$; $P < 0,05$), *Atopobium vaginae* ($\chi^2=3,87$; $P < 0,05$), а також зникнення *Prevotella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Clostridium bifermentas*, *Leptotrichia spp.*

Порівняння результатів між підгрупами БВ групи порівняння до і після лікування довело, що після терапії відмічається тенденція до зниження виявлення збудників бактеріального вагінозу, проте без достовірної різниці між результатами до та після лікування ($P > 0,05$), крім зникнення *Leptotrichia spp.*, *Prevotella spp.*, *Clostridium bifermentas* ($P < 0,05$).

При порівнянні результатів бактеріологічний посіву вагінальних виділень у жінок з АВ основної групи і групи порівняння після лікування виявлено, що в основній групі відмічалось достовірне зменшення виявлення *Escherichia coli* ($\chi^2=5,58$; $P < 0,05$), *Staphylococcus aureus* ($\chi^2=6,25$; $P < 0,05$), *Streptococcus agalactiae* ($\chi^2=4,74$; $P < 0,05$) щодо групи порівняння. Інші збудники захворювання у основній групі зовсім не виділялись, а в групі порівняння



зберігались *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae* ($P < 0,05$).

При порівнянні результатів бактеріологічний посіву вагінальних виділень у жінок з БВ основної групи і групи порівняння після лікування виявлено, що в основній групі відмічалось достовірне зменшення виявлення *Gardnerella vaginalis* ($\chi^2=3,89$; $P < 0,05$) і *Atopobium vaginae* ($\chi^2=7,84$; $P < 0,05$), а також зникнення *Megasphaera spp.* і *Mobiluncus spp.* ($P < 0,05$).

Отже, бактеріологічний склад піхви при АВ і БВ після лікування між відповідними підгрупами основної і групи порівняння достовірно відрізнявся ($P < 0,05$) за якісним складом мікрофлори і мав достовірно кращий позитивний клінічний ефект у відповідних підгрупах основної групи, ніж групи порівняння.

Результати оцінки психо-емоційного стану жінок після лікування наведені у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Результати оцінки психо-емоційного стану за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) у жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами після лікування

Показники	Групи							
	основна, n=73				порівняння, n=48			
	підгрупа А, n=43		підгрупа Б, n=30		підгрупа 1А, n=25		підгрупа 1Б, n=23	
Тривога (бали):								
0-7	42	97,6	29	96,7*	16	64,0 Δ	15	65,2 $\#$
8-10	1	2,3	1	3,3	7	28,0 Δ	6	26,0 $\#$
11-21	0	0	0	0	2	8,0 Δ	2	8,7 $\#$
Депресія (бали):								
0-7	40	93,0	27	90,0*	14	56,0 Δ	11	47,8 $\#$
8-10	1	2,3	2	6,7	8	32,0 Δ	8	34,7 $\#$
11-21	1	2,3	1	3,3	3	12,0 Δ	4	17,4 $\#$

Примітка 1. * – достовірність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б ($P < 0,05$).



1686906142054175

Примітка 2. Δ – достовірність різниці показників між підгрупами А та 1А ($P < 0,05$).

Примітка 3. # – достовірність різниці показників між підгрупами Б та 1Б ($P < 0,05$).

Дані, що наведені в таблиці 5.7, не мали достовірної різниці в основній групі за підшкалою «Тривога» ($P > 0,05$). Проте, в підгрупах 1А і 1Б відмічена достовірна різниця в субклінічно вираженій тривозі, що дорівнює 8-10 балам за шкалою ($P < 0,05$). Після отриманої терапії відмічається достовірна різниця результатів у жінок, у яких відсутні достовірно виражені симптоми тривоги (0-7 балів) і з субклінічно вираженою тривогою (8-10 балів) в підгрупах А та 1А і підгрупах Б та 1Б ($P < 0,05$). В обох групах не було виявлено достовірної різниці щодо клінічно вираженої тривоги у жінок ($P > 0,05$).

При оцінці отриманих результатів за підшкалою «Депресія», в підгрупах А та Б, 1А та 1Б не було виявлено достовірної різниці між показниками ($P > 0,05$). При порівнянні результатів в підгрупах А і 1А виявлена достовірна різниця між показниками ($P < 0,05$). Аналогічна достовірна різниця показників відмічена в підгрупах Б та 1Б ($P < 0,05$).

Отже, психо-емоційний стан жінок основної групи після лікування мав достовірно кращий клінічний результат, ніж групи порівняння.

Вивчено кореляційний зв'язок між рівнем гормонів стресу та магнію і психо-емоційним станом жінок (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Кореляційний зв'язок між рівнем гормонів стресу та магнію і психо-емоційним станом жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами після лікування

Показник	Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS)			
	основна група, n=73		порівняння група, n=48	
	тривога	депресія	тривога	депресія
Адреналін	r=0,680	r=0,500	r=0,655	r=0,542
Норадреналін	r=0,575	r=0,518	r=0,660	r=0,563
Кортизол	r=0,402	r=0,512	r=0,548	r=0,550
Магній	r=0,638	r=0,400	r=0,583	r=0,575



Дані таблиці 5.8 свідчать, що між показниками гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) є достовірний ($P < 0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок.

Частота відстеження найближчих результатів через 2 місяці склала 73 (77,6 %) з 94 в основній і 48 (72,7 %) з 66 випадків в групі порівняння ($\chi^2 = 0,31$; $P > 0,05$), віддалених через 12 місяців – 36 (38,3 %) і 23 (35,4 %), відповідно ($\chi^2 = 0,14$; $P > 0,05$).

Порівняльна оцінка клінічної ефективності лікування основної і групи порівняння за основними і додатковим критеріями наведена у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 – Оцінка клінічної ефективності лікування основної і групи порівняння за основними і додатковим критеріями

Критерії оцінки	Група		Статистична значимість
	основна	порівняння	
Основні:			
1) середній термін клінічного вилікування, доба:			
- відсутність скарг	3,72±0,6 (n=73)	5,69±0,7* (n=48)	t=2,1 p=0,034
- нормалізація даних гінекологічного огляду	7,15±0,8 (n=73)	11,27±0,7* (n=48)	t=3,9 p=0,001
2) середній термін нормалізації при мікроскопії мазка виділень з піхви, доба:			
- критерії Амсея	8,34±0,6 (n=73)	10,89±0,8* (n=48)	t=2,6 p=0,011
- критерії Нугента	8,56±0,7 (n=73)	12,45±0,8* (n=48)	t=3,7 p=0,001
- критерії Дондерса	10,62±0,9 (n=73)	13,75±1,0* (n=48)	t=2,3 p=0,021
3) частота рецидиву, %	12 (33,3%) (n=36)	14 (60,8%)* (n=23)	$\chi^2 = 4,32$; p=0,038
Додаткові:			
1) частота нормалізації або полегшення емоційного стану, %	31 (42,5%) (n=73)	11 (22,9%)* (n=48)	$\chi^2 = 4,88$; p=0,028

Примітка. * – достовірність різниці показників між основною і групою порівняння ($P < 0,05$).



Згідно даних таблиці 5.9, у жінок основної групи скарги зникли достовірно швидше, ніж в групі порівняння ($t=2,1$; $P<0,05$). Також, нормалізація при гінекологічному огляді була достовірно швидше в основній групі ($t=3,9$; $P<0,05$). Нормалізація при мікроскопії мазка виділень з піхви за критеріями Амсея ($t=2,6$; $P<0,05$), Нугента ($t=3,7$; $P<0,05$) і Дондерса ($t=2,3$; $P<0,05$) відбулася достовірно швидше у жінок основної групи.

Відмічено, що частота рецидиву НВ була достовірно нижчою в основній групі, на відміну від групи порівняння ($\chi^2=4,32$; $P<0,05$).

Частота нормалізації або полегшення психо-емоційного стану через 2 місяці після лікування була достовірно вище у жінок основної групи, ніж у групі порівняння ($\chi^2=4,88$; $P<0,05$).

Резюме. У жінок раннього репродуктивного віку, що отримували запропоноване нове комплексне лікування, відмічалось підвищення рівня естрадіолу до нормальних значень та зниження до нормальних показників ФСГ, ЛГ і пролактину, відновлення рівня магнію, а гормони стресу знизились порівняно з показниками до лікування. У жінок, які лікувались за відомими протоколами, показники гормонів стресу, гонадотропних гормонів та пролактину залишались високими, а рівень естрадіолу і магнію був низьким.

Мікроскопічне дослідження мазка і бактеріологічний склад виділень з піхви при АВ і БВ після лікування між відповідними підгрупами основної і групи порівняння достовірно відрізнявся ($P<0,05$) за досліджуваними показниками і якісним складом мікрофлори та мав достовірно кращий позитивний клінічний ефект у відповідних підгрупах основної групи, ніж групи порівняння.

Клінічний і психо-емоційний стан були достовірно краще, а частота рецидиву неспецифічних вагінітів нижче в основній групі хворих.

Таким чином, запропоновані алгоритми діагностики і лікування та алгоритм профілактики рецидиву аеробного вагініту і бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку, нові комплексні схеми медикаментозного лікування достовірно покращують клінічну ефективність у найближчі та



1686906142054126

відділені терміни, що супроводжується більш швидким зникненням скарг та нормалізацію місцевого стану при гінекологічному огляді, відновленням мікрофлори піхви, зниженням частоти рецидивів в основній групі хворих, нормалізацією або полегшенням психо-емоційного стану.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [216,218,219].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Неспецифічним вагінітам приділяється велика увага, тому що вони є однією з причин невиношування вагітності, передчасних пологів, народження дитини з низькою вагою, появою післяпологових інфекцій статевих шляхів. Неліковані НВ спричинюють розвиток хронічних захворювань органів малого тазу (ендометрит, сальпінгіт та ін.), підвищують ризик захворювання на інфекції, що передаються статевим шляхом (гонорея, хламідіоз, ВІЛ-інфекція та ін.) та є ко-фактором виникнення передракових уражень шийки матки на фоні інфікування вірусом папіломи людини. Серед НВ найчастіше виявляються БВ, частота якого сягає до 68% та АВ, складаючи до 24 % від усіх запальних гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку [5,6,45,46].

Найчастішою причиною розвитку НВ є умовно-патогенні аеробні та анаеробні бактерії, які під дією різних факторів починають домінувати над лактобактеріями піхви. Проте НВ є поліетіологічним захворюванням, а у патогенезі виникнення і розвитку хвороби значну роль відіграють стрес і пов'язані з ним зміни рівня гормонів стресу, пролактину, гонадотропних і статевих гормонів, магнію [61,82,83].

Незважаючи на наявність чисельних схем лікування АВ та БВ, частота рецидивів НВ залишається високою. Рецидив НВ складає до 40% в перші три місяці після лікування і більше 50% – в першій рік після лікування [10,11,25].

Проте, на даний час немає єдиної розробленої терапії НВ. Приведені в літературі рекомендації лікування базуються тільки на особистому досвіді клініцистів і спрямовані на призначення антибактеріальної терапії системної дії. Існуючі медикаментозні схеми лікування НВ не впливають на патогенетичні ланки виникнення хвороби, зокрема, не враховують наявність стресу у жінок, який викликає порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-статевій та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системах, що призводить до патологічних



змін у рівні гонадотропних і статевих гормонів, пролактину, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, магнію. Саме зміна останніх створює умови для виникнення, розвитку і рецидиву хвороби [97,101].

Дисертаційна робота присвячена покращенню результатів медикаментозного лікування та профілактики рецидиву у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, шляхом комплексної оцінки клінічного, бактеріологічного, гормонального обстеження і рівня магнію, запровадження нових діагностичного і лікувального алгоритмів та комплексної медикаментозної терапії.

Для вирішення мети і завдань дисертаційної роботи проводилось дослідження клінічних, лабораторних, інструментальних, мікроскопічних, бактеріологічних даних та анкетування хворих на АВ і БВ репродуктивного віку.

Всього обстежено 160 (100 %) жінок, які були розділені на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8 %) хворі, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем (підгрупа А: жінки раннього репродуктивного віку – 62 (65,9 %); підгрупа Б: жінки пізнього репродуктивного віку – 32 (34,1 %) і група порівняння – 66 (41,2 %) хворих, які отримували лікування згідно відомих протоколів (підгрупа 1А: жінки раннього репродуктивного віку – 36 (54,5 %); підгрупа 1Б: жінки пізнього репродуктивного віку – 30 (45,5 %)). Для визначення середніх значень досліджуваних показників у здорових осіб обстежено 32 добровольці, які склали контрольну групу.

Розподіл хворих за основним діагнозом захворювання (АВ або БВ) становив однакове відсоткове співвідношення (50/50 %), як у групах (основній і групі порівняння), так і у підгрупах за віком (А і Б та 1А і 1Б).

Критерії включення у дослідження: жінки, хворі на НВ, віком від 18 до 49 років; жінки, хворі на АВ або БВ; первинний або рецидивний НВ; відсутність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; відсутність цукрового діабету; відсутність хвороб обміну речовин.



Критерії невключення у дослідження: жінки, хворі на НВ, молодше 18 та старше 49 років; жінки, хворі на НВ кандидозної або трихомонозної етіології; наявність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; наявність об'ємних новоутворень жіночих статевих органів; наявність захворювань гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; наявність суб- і декомпенсованих супутніх захворювань; наявність онкохвороби; наявність цукрового діабету; наявність хвороб обміну речовин; наявність аутоімунних захворювань.

Клінічне, інструментальне, психо-емоційне обстеження виконано в усіх жінок обох груп і включало вивчення скарг, анамнеза життя і хвороби; акушерсько-гінекологічного і соціального анамнеза; оцінку психо-емоційного стану; гінекологічний огляд; мікроскопічну оцінку мазка піхви; загальне клінічне лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма); УЗД органів малого тазу; кольпоскопію.

Імуноферментне дослідження плазми крові до та після лікування включало визначення рівню гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ), пролактину і жіночого статевого (естрадіол) гормонів, а також гормонів стресу (адреналін, норадреналін, кортизол). Проведено фотометричне дослідження рівня магнію.

Психо-емоційний стан жінок до та після лікування оцінювали вивченням анкетних даних з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS).

При гінекологічному огляді і для оцінки мікроскопії мазка виділень з піхви використовували критерії Амсея, Нугента, Дондерса.

Бактеріологічне дослідження включало бактеріологічний посів мазка піхви та встановлення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів в динаміці лікування. При оцінці результатів бактеріального складу піхви враховували превалюючий від збудника та перевищення ступіні обсіменіння у КОЕ/мл порівняно до значень здорових осіб.

Оцінка клінічної ефективності лікування пацієток основної і групи порівняння здійснювалась протягом 2 місяців. Критеріями оцінки клінічної



ефективності були: 1) основні: середній термін клінічного вилікування (відсутність скарг, нормалізація даних гінекологічного огляду), доба; середній термін нормалізації при мікроскопії мазка виділень з піхви (критерії Амсея, Нугента, Дондерса), доба; частота рецидиву (через 12 місяців), %; 2) додаткові: частота нормалізації або полегшення емоційного стану, %.

До лікування групи хворих за віком, супутніми захворюваннями, даними клінічного, інструментального, бактеріологічного, психо-емоційного обстеження, гінекологічного огляду достовірно не відрізнялись ($P > 0,05$), окрім результатів мікроскопічного і бактеріологічного дослідження мазка піхви між хворими АВ і БВ, а також між раннім і пізнім репродуктивним віком за критеріями Дондерса ($P < 0,05$).

При дослідженні рівня гормонів, магнію і оцінці психо-емоційного стану до лікування у хворих обох груп спостерігалось достовірно ($P < 0,05$) підвищення ФСГ, ЛГ, пролактину, гормонів стресу (адреналіну, норадреналіну, кортизолу), зниження рівня магнію в крові на відміну від показників здорових осіб, а також погіршення психо-емоційного стану у вигляді тривожності та депресії різного ступеню вираженості. При порівнянні середніх значень рівня естрадіолу групи порівняння було відмічено, що рівень гормону був нижче у жінок пізнього (підгрупа 1Б) порівняно до раннього репродуктивного віку (підгрупа 1А) і становив $5,73 \pm 0,21$ і $9,21 \pm 0,28$ пг/мл ($t=9,6$; $P < 0,05$), відповідно, а також достовірно нижче показників здорових жінок. Аналогічні зміни відмічались і у хворих основної групи: середні значення естрадіолу були достовірно нижче у жінок пізнього (підгрупа Б) порівняно до раннього репродуктивного віку (група А) і склали $6,35 \pm 0,18$ і $10,11 \pm 0,23$ ($t=11,0$; $P < 0,05$), відповідно, і також були достовірно нижче показників здорових осіб.

Встановлено, що між показниками гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) є достовірний ($P < 0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок.

При аналізі даних бактеріологічного обстеження виявлено, що у хворих на АВ найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до



моксифлоксацину, що склало 24 (30,0 %), помірну стійку – 56 (70,0 %) випадків з 80 хворих і не мала резистентних збудників. У хворих на БВ мікрофлора піхви була найчастіше чутлива до секнідазолу у 69 (86,3) %, не мала помірно стійку чутливість та була резистентна у 11 (13,7 %) з 80 хворих.

Таким чином, аналіз даних літератури, результати власних досліджень дозволили обґрунтувати та запровадити нові алгоритми діагностики і лікування, профілактики рецидиву, а також запропонувати нові схеми комплексної медикаментозної терапії у хворих на НВ репродуктивного віку з урахуванням впливу на патогенетичні ланки хвороби, що вивчаються у роботі.

Алгоритм діагностики і лікування НВ передбачає визначення анкетних даних хворої за опитувальником (госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS)), визначення рівня ФСГ, ЛГ, пролактину, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, естрадіолу, магнію, а також мікроскопічне (оцінка за критеріями Амсея, Нугента, Дондерса) і бактеріологічне дослідження мазка виділень з піхви. Після встановлення діагнозу АВ або БВ призначається відповідна комплексна схема медикаментозної терапії з включенням відповідного антибактеріального препарату системної дії.

Зокрема, запропонована комплексна схема медикаментозної терапії АВ у жінок репродуктивного віку містить призначення медикаментів, при якому включають антибактеріальний препарат системної дії моксифлоксацин 400 мг 1 таблетка перорально 1 р/добу протягом 6 днів, антисептик місцевої дії мірамістин 1 супозиторій 2 р/добу вагінально 7 днів, пробіотик місцевої дії, що містить лактобактерій *L.gasseri* та *L.rhamnosus*, 1 вагінальна капсула на ніч 7 днів, негормональний препарат рослинного походження на основі якірців сланких трави екстракт сухий 1500 мг на добу: по 500 мг 3 р/добу 60 діб та препарат магнію (магній цитрат 2473,72 мг на добу): по 1236,86 мг 2 р/добу 60 діб.

Також запропонована комплексна схема медикаментозної терапії БВ у жінок репродуктивного віку, яка містить антибактеріальний препарат системної протианаеробної дії секнідазол 2 г одноразово перорально, антисептик місцевої



дії мірамістин 1 супозиторій 2 р/добу вагіально 7 днів, пробіотик місцевої дії, що містить лактобактерій *L.gasseri* та *L.rhamnosus*, 1 вагіальна капсула на ніч 7 днів, негормональний препарат рослинного походження на основі якірців сланких трави екстракт сухий 1500 мг на добу: по 500 мг 3 р/добу 60 діб та препарат магнію (магній цитрат 2473,72 мг на добу): по 1236,86 мг 2 р/добу 60 діб.

Алгоритм профілактики рецидиву НВ передбачає визначення анкетних даних хворої за опитувальником (госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS)), визначення рівня ФСГ, ЛГ, пролактину, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, естрадіолу, магнію з призначенням якірців сланких трави екстракт сухий та препарату магнію.

Зокрема, для профілактики виникнення рецидиву НВ рекомендовано застосування якірців сланких трави екстракт сухий 500 мг 1 р/добу 6 місяців та препарат магнію (магній цитрат 618,43 мг 1 р/добу) 6 місяців.

Отже, вказані алгоритми та комплексні медикаментозні схеми включають препарати якірців сланких трави екстракт сухий і магнію цитрат, які впливають на патогенетичні ланки перебігу захворювання, що має позитивний вплив на клінічний перебіг хвороби і результати її лікування.

Після запровадження вказаних розробок проведено аналіз вивчаємих даних і їх статистичне порівняння як з показниками відповідних груп і підгруп до, так і між групами і підгрупами після лікування у найближчі (2 місяці) та віддалені (12 місяців) терміни.

Частота відстеження найближчих результатів через 2 місяці склала 73 (77,6 %) з 94 в основній і 48 (73,8 %) з 65 випадків в групі порівняння ($\chi^2=0,31$; $P>0,05$), віддалених через 12 місяців – 36 (38,3 %) і 23 (35,4 %), відповідно ($\chi^2=0,14$; $P>0,05$).

Результати довели, що на фоні запропонованої комплексної терапії в основній групі відмічалось достовірне покращення клінічного стану, даних гінекологічного огляду, мікроскопічного дослідження мазка виділень з піхви порівняно з групою порівняння.



У жінок раннього репродуктивного віку, що отримували запропоноване комплексне лікування, відмічалось достовірне ($P < 0,05$) підвищення рівня естрадіолу ($154,26 \pm 5,47$ пг/мл) і магнію ($0,82 \pm 0,02$ мМоль/л) та зниження до показників здорових осіб ФСГ ($10,41 \pm 1,26$ мМО/мл), ЛГ ($5,21 \pm 0,45$ мМО/мл) і пролактину ($30,59 \pm 0,48$ нг/мл), а також зниження адреналіну, норадреналіну, кортизолу порівняно з показниками до лікування до $109,67 \pm 4,61$ пг/мл, $290,71 \pm 11,25$ пг/мл і $14,72 \pm 1,01$ мкг/дл, пізнього репродуктивного віку – достовірне ($P < 0,05$) зниження значень ФСГ ($45,21 \pm 1,94$ мМО/мл), ЛГ ($15,03 \pm 0,86$ мМО/мл), адреналіну ($114,59 \pm 3,72$ пг/мл), норадреналіну ($297,37 \pm 12,74$ пг/мл), кортизолу ($16,16 \pm 1,28$ мкг/дл), а також підвищення естрадіолу ($69,48 \pm 0,36$ пг/мл), пролактину ($35,21 \pm 0,97$ нг/мл) і магнію ($0,79 \pm 0,02$ мМоль/л).

У хворих, які отримували лікування згідно відомих протоколів, досліджувані показники не змінилися порівняно до лікування, зокрема, гонадотропні і гормони стресу залишались вище, а рівень естрадіолу і магнію – нижче показників здорових осіб.

За шкалою HADS тривога середнього ступеню складала в основній групі 79,5%, в групі порівняння – 72,5%, високо ступеню 20,5% і 27,5%, а депресія середнього ступеню – 83,3% і 80,0% та високого ступеню 16,7% і 20,0%, відповідно ($P > 0,05$). Між показниками гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії HADS є достовірний ($P < 0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок, який становить для адреналіну, норадреналіну, кортизолу, магнію і тривоги хворих основної групи $r=0,654$, $r=0,457$, $r=0,562$, $r=0,670$, для депресії – $r=0,492$, $r=0,428$, $r=0,501$, $r=0,415$, а для хворих групи порівняння $r=0,700$, $r=0,595$, $r=0,509$, $r=0,470$ та $r=0,447$, $r=0,528$, $r=0,483$, $r=0,476$, відповідно.

Заключний порівняльний аналіз включав застосування основних і додаткових критеріїв оцінки клінічної ефективності лікування.

Встановлено, що у жінок основної групи скарги зникли достовірно швидше, ніж в групі порівняння ($t=2,1$; $P < 0,05$). Також в основній групі



достовірно швидше відбувалась нормалізація як при гінекологічному огляді ($t=3,9$; $P<0,05$), так і при мікроскопії мазка виділень з піхви за критеріями Амсея ($t=2,6$; $P<0,05$), Нугента ($t=3,7$; $P<0,05$) і Дондерса ($t=2,3$; $P<0,05$).

Відмічено, що частота рецидиву НВ була достовірно нижчою в основній групі, на відміну від групи порівняння ($\chi^2=4,32$; $P<0,05$).

Частота нормалізації або полегшення психо-емоційного стану через 2 місяці після лікування була достовірно вище у жінок основної групи, ніж у групі порівняння ($\chi^2=4,88$; $P<0,05$).

Таким чином, результати даного дослідження знайшли достатнього підтвердження у результатах, висвітлених у літературних джерелах, але є й також достатня кількість робіт, які суперечать отриманим даним щодо впливу змін рівня гонадотропних (ФСГ, ЛГ), статевих (естрадіол) і гормонів стресу (адреналін, норадреналін, кортизол), пролактину, а також рівня магнію в крові на патогенетичні ланки виникнення, розвитку і рецидиву НВ у жінок раннього і пізнього репродуктивного віку. Тому отримані результати є доповненням наукових даних стосовно особливостей клінічного перебігу НВ, зокрема, АВ і БВ, на фоні стресу у жінок репродуктивного віку, необхідності застосування у комплексному медикаментозному лікуванні препаратів якірців сланких трави екстракт сухий і магнію цитрат, а також антибактеріальних препаратів системної дії моксифлоксацин і секнідазол, відповідно, за для прискорення одужання і зниження частоти рецидиву хвороби.



ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне та практичне вирішення наукового завдання – покращення результатів медикаментозного лікування та профілактики рецидиву у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти, шляхом комплексної оцінки клінічного, психо-емоційного, бактеріологічного, гормонального статусу і рівня магнію, запровадження нових діагностичного і лікувального алгоритмів та комплексної медикаментозної терапії.

1. Неспецифічні вагініти у жінок репродуктивного віку обумовлені поліетіологічними чинниками та за даними клінічного, інструментального, лабораторного обстеження і психо-емоційного стану не мають достовірної різниці ($P > 0,05$) при аеробному вагініті і бактеріальному вагінозі, окрім результатів мікроскопічного дослідження мазка виділень з піхви.

2. Бактеріологічний склад піхви у хворих при АВ за превалюючим збудником складав: *Enterococcus faecalis* 33,7 %, *Escherichia coli* – 26,2 %, *Staphylococcus aureus* – 12,5 %, *Streptococcus agalactiae* – 11,3 %, *Klebsiella pneumoniae* – 10,0 %, *Staphylococcus haemolyticus* – 6,3 %, при БВ: *Gardnerella vaginalis* – 51,2 %, *Atopobium vaginae* – 13,7 %, *Mycoplasma hominis* – 8,7 %, *Mobiluncus spp.* – 6,4 %, *Clostridium bifermentans* – 6,4 %, *Prevotella spp.* – 3,7 %, *Megasphaera spp.* – 3,7 %, *Sneathia spp.* – 3,7 %, *Leptotrichia spp.* – 2,5 %. У хворих при АВ найбільш високий відсоток чутливості мікрофлора піхви мала до моксифлоксацину, що склало 30,0 %, помірну стійку – 70,0 % і не мала резистентних збудників, при БВ – до секнідазолу, що склало 86,3 %, не мала помірно стійку чутливість та була резистентна у 13,7 % випадків.

3. У жінок раннього репродуктивного віку, що отримували запропоноване комплексне лікування, відмічалось достовірне ($P < 0,05$) підвищення рівня естрадіолу ($154,26 \pm 5,47$ пг/мл) та зниження до показників здорових осіб ФСГ ($10,41 \pm 1,26$ мМЕ/мл), ЛГ ($5,21 \pm 0,45$ мМЕ/мл) і пролактину



(30,59±0,48 нг/мл), пізнього репродуктивного віку – достовірне ($P<0,05$) зниження значень ФСГ (45,21±1,94 мМЕ/мл), ЛГ (15,03±0,86 мМЕ/мл), а також підвищення естрадіолу (69,48±0,36 пг/мл) і пролактину (35,21±0,97 нг/мл). У хворих, які отримували лікування згідно відомих протоколів, досліджувані показники не змінилися порівняно до лікування, зокрема, ФСГ, ЛГ, пролактин залишалися вище, а рівень естрадіолу нижче показників здорових осіб.

4. У жінок раннього репродуктивного віку, що отримували запропоноване комплексне лікування, відмічалось достовірне ($P<0,05$) підвищення рівня магнію (0,82±0,02 мМоль/л) та зниження адреналіну, норадреналіну, кортизолу порівняно з показниками до лікування до 109,67±4,61 пг/мл, 290,71±11,25 пг/мл і 14,72±1,01 мкг/дл, відповідно. У жінок пізнього репродуктивного віку також відмічалось достовірне ($P<0,05$) підвищення рівня магнію (0,79±0,02 мМоль/л) і зниження адреналіну, норадреналіну, кортизолу до 114,59±3,72 пг/мл, 297,37±12,74 пг/мл, 16,16±1,28 мкг/дл, відповідно. У хворих, які отримували лікування згідно відомих протоколів, досліджувані показники не змінилися порівняно до лікування, зокрема, гормони стресу залишалися вище, а рівень магнію нижче показників здорових осіб.

5. За шкалою HADS тривога середнього ступеню складала в основній групі 79,5%, в групі порівняння – 72,5%, високо ступеню 20,5% і 27,5%, а депресія середнього ступеню – 83,3% і 80,0% та високого ступеню 16,7% і 20,0%, відповідно ($P>0,05$). Між показниками гормонів стресу та магнію і субшкалами госпітальної шкали тривоги і депресії HADS є достовірний ($P<0,05$) прямий позитивний середній за силою кореляційний зв'язок, який становить для адреналіну, норадреналіну, кортизолу, магнію і тривоги хворих основної групи $r=0,654$, $r=0,457$, $r=0,562$, $r=0,670$, для депресії – $r=0,492$, $r=0,428$, $r=0,501$, $r=0,415$, а для хворих групи порівняння $r=0,700$, $r=0,595$, $r=0,509$, $r=0,470$ та $r=0,447$, $r=0,528$, $r=0,483$, $r=0,476$, відповідно.

6. Запропоновані комплексні схеми медикаментозного лікування НВ у жінок репродуктивного віку достовірно покращують клінічну ефективність у найближчі та віддалені терміни, що супроводжується більш швидким



1686906142054133

зникненням скарг з $5,69 \pm 0,7$ до $3,72 \pm 0,6$ діб ($t=2,1$; $P=0,034$), нормалізацією місцевого стану при гінекологічному огляді з $11,27 \pm 0,7$ до $7,15 \pm 0,8$ діб ($t=3,9$; $P=0,001$), відновленням при мікроскопії мазка виділень з піхви за критеріями Амсея з $10,89 \pm 0,8$ до $8,34 \pm 0,6$ діб ($t=2,6$; $P=0,011$), Нугента з $12,45 \pm 0,8$ до $8,56 \pm 0,7$ діб ($t=3,7$; $P=0,001$), Дондерса з $13,75 \pm 1,0$ до $10,62 \pm 0,9$ діб ($t=2,3$; $P=0,021$), зниженням частоти рецидивів з $60,8$ до $33,3\%$ ($\chi^2=4,32$; $P=0,038$), нормалізацією або полегшенням психо-емоційного стану з $22,9$ до $42,5\%$ ($\chi^2=4,88$; $P=0,028$) хворих.



1686906142054132

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdullateef RM, Ijaiya MA, Abayomi F, Adeniran AS, Idris H. Bacterial vaginosis: Prevalence and associated risk factors among non-pregnant women of reproductive age attending a Nigerian tertiary hospital. *Malawi Med J.* 2017 Dec;29(4):290-293. <http://doi.org/10.4314/mmj.v29i4.2>.
2. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019 May;46(5):304-311. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
3. Ma X, Wu M, Wang C, Li H, Fan A, Wang Y, Han C, et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health.* 2022 Jan 28; 19(1):21. <http://doi.org/10.1186/s12978-021-01292-8>.
4. Pendharkar S, Skaft-Holm A, Simsek G, Haahr T. Lactobacilli and Their Probiotic Effects in the Vagina of Reproductive Age Women. *Microorganisms* 2023;11:636. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030636>.
5. Kaambo E. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front. Public Health.* 2018 Mar 26;6:78. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00078>.
6. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG.* 2017 Jan;124(1):61-69. <http://doi.org/10.1111/1471-0528.14209>.
7. Safwat F, Safwat S, Daka N, Sivanathan N, Lazarevic M. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Case Report and Review of Management. *Cureus.* 2023 Apr 9;15(4):e37348. <http://doi.org/10.7759/cureus.37348>.



1686906142054133

8. Muzny CA, Balkus J, Mitchell C, Sobel JD, Workowski K, Marrazzo J, Schwebke JR. Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2022 Apr 13;74(2):S144-S151. <http://doi.org/10.1093/cid/ciac021>.
9. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: an insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb Pathog.* 2019 Feb;127:21–30. <http://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.046>.
10. Клінічна настанова, заснована на доказах «Аномальні вагінальні виділення» [Internet]. 2022 [цитовано 2022 Січень 3]. 2022 Грудень 15. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/mtd/anomalni-vaginalni-vydilennya/>.
11. Wang C, Han C. Efficacy of oral moxifloxacin for aerobic vaginitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016 Jan;35(1):95-101. <http://doi.org/10.1007/s10096-015-2513-8>.
12. Amabebe E, Anumba DOC. Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Sep 24;9:568. <http://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>.
13. Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The Role of Magnesium in the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Nutrients.* 2022 Apr 20;14(9):1714. <http://doi.org/10.3390/nu14091714>.
14. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019 May;46(5):304-311. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.



1686906142054134

15. Abbe C, Mitchell CM. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. *Front Reprod Health*. 2023 May 31;5:1100029. <http://doi.org/10.3389/frph.2023>.
16. Краснонос КМ. Вплив бактеріального вагінозу на перебіг вагітності [магист. робота, Internet]. Суми: Сумський державний університет; 2017. Доступно на: <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/53310>.
17. Gaydos CA, Beqaj S, Schwebke JR, Lebed J, Smith B, Davis TE, Fife KH, et al. Clinical Validation of a Test for the Diagnosis of Vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):181-189. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002090>.
18. Colonna C, Steelman M. Amsel Criteria. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542319/>.
19. Donders GGG. Female genital tract infection: Special issue: gynecologic and obstetric investigation. 1st edition. S Karger Ag; 2010. 128 p.
20. Залізник ВО. Запальні захворювання жіночих статевих органів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів V-VI курсів медичного факультету та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів. Запоріжжя; 2015.
21. Вовк ІБ, Голота ВЯ. Гінекологія дитячого та підліткового віку: навчальний посібник. Київ: Вища школа; 1998.
22. Кіра ЄФ, Савічева АМ. Огляд міжнародних наукових даних щодо використання Поліжинаксу в лікуванні та профілактиці вагінітів різної етіології. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;6(44).
23. Грищенко ВІ, Щербина МО. Акушерство і гінекологія: у двох книгах. Книга друга: Гінекологія: підручник. Медицина; 2011. 376 с.



24. Sherrard, J., Donders, G., White, D., & Jensen, J. S European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011 Aug; 22(8):421–429. <http://doi.org/10.1258/ijsa.2011.011012>.
25. Sherrard, J., Donders, G., White, D., & Jensen, J. S 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018 Nov;29(13):1258-1272. <http://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
26. Мехедко ВВ. Практичні аспекти бактеріального вагінозу: актуальність, діагностика та комплексне лікування. *Здоровье женщины*. 2020;1(147):61-68.
27. Muzny CA, Schwebke JR. Asymptomatic Bacterial Vaginosis: To Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep*. 2020 Dec;22(12):32. <http://doi.org/10.1007/s11908-020-00740-z>.
28. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Mar;224(3):251-257. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
29. Ranjit E, Raghubanshi BR, Maskey S, Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol*. 2018 Mar 5;2018:8349601. <http://doi.org/10.1155/2018/8349601>.
30. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. <http://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.



31. Putonti C, Thomas-White K, Crum E, Hilt EE, Price TK, Wolfe AJ. Genome Investigation of Urinary *Gardnerella* Strains and Their Relationship to Isolates of the Vaginal Microbiota. *mSphere*. 2021 May 12;6(3):e00154-21. <http://doi.org/10.1128/mSphere.00154-21>.
32. Paavonen JA, Brunham RC. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215. *Obstet Gynecol*. 2020 May;135(5):1229-1230. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003857>.
33. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect*. 2017 Feb;93(1):8-10. <http://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052406>.
34. Sonthalia S, Aggarwal P, Das S, Sharma P, Sharma R, Singh S. Aerobic vaginitis - An underdiagnosed cause of vaginal discharge - Narrative review. *Int J STD AIDS*. 2020 Oct;31(11):1018-1027. <http://doi.org/10.1177/0956462420913435>.
35. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017 Nov-Dec;168(9-10):845-858. <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
36. Dong M, Wang C, Li H, Yan Y, Ma X, Li H, Li X, et al. Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 13;12(1):185. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12010185>.
37. Song M, Day T, Kliman L, Otton G, Yap D, Pagano R, Tan Y, et al. Desquamative Inflammatory Vaginitis and Plasma Cell Vulvitis Represent a Spectrum of Hemorrhagic Vestibulovaginitis. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jan 1;26(1):60-67. <http://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000637>.
38. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis.



1686906142054133

Front Cell Infect Microbiol. 2021 Nov 2;11:759795.
<http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.

39. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol.* 2022 Mar;7(3):367-378. <http://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2>.
40. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol.* 2022 Apr 8;13:819958. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2022.819958>.
41. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Front Med (Lausanne).* 2018 Jun 13;5:181. <http://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.
42. Deese J, Pradhan S, Goetz H, Morrison C. Contraceptive use and the risk of sexually transmitted infection: systematic review and current perspectives. *Open Access J Contracept.* 2018;9:91-112. <http://doi.org/10.2147/OAJC.S135439>.
43. Kamga YM, Ngunde JP, Akoachere JKT. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 May 10;19(1):166. <http://doi.org/10.1186/s12884-019-2312-9>.
44. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA.* 2017 Dec;30(12):15-21. <http://doi.org/10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa>.
45. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jan 18;11:672429. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429>.



46. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Feb;245:143-148. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
47. N. ON, Hassen FG, Al-douri WKA. Contraceptives impact on the bacterial vaginal flora and its relationship to frequent vaginal infection. *Eurasia J Biosci.* 2020; 14(1):2043-2048.
48. Ng BK, Chuah JN, Cheah FC, Mohamed Ismail NA, Tan GC, Wong KK, Lim PS. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. *Front Surg.* 2023 Feb 13; 10:1084867. <http://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1084867>.
49. Ко́ньков ДГ, Адамчук НВ, Кливак ВВ. Особливості комплексної терапії бактеріального вагінозу у вагітних із порушенням затульної функції шийки матки. *Репродуктивна ендокринологія.* 2020; (54):55–62. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.55-62>.
50. Nelson TM, Borgogna JC, Michalek RD, Roberts DW, Rath JM, Glover ED, Ravel J, et al. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci Rep.* 2018 Jan 16;8(1):852. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>.
51. Грузевський ОА, Мінухін ВВ. Вплив стресових гормонів на прогресування вагінального бактеріального дисбіозу. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2020;24(3):455-459. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-14](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-14).
52. Brusselmans J, De Sutter A, Devleeschauwer B, Verstraelen H, Cools P. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health. *BMC Womens Health.* 2023 Apr 7;23(1):168. <http://doi.org/10.1186/s12905-023-02260-z>.



53. Ma L, Zhang Z, Li L, Zhang L, Lin Z, Qin H. Vitamin D deficiency increases the risk of bacterial vaginosis during pregnancy: Evidence from a meta-analysis based on observational studies. *Front Nutr.* 2022 Nov 22;9:1016592. <http://doi.org/10.3389/fnut.2022>.
54. Mojtahedi SF, Mohammadzadeh A, Mohammadzadeh F, Jalili Shahri J, Bahri N. Association between bacterial vaginosis and 25-Hydroxy vitamin D: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2023 Apr 6;23(1):208. <http://doi.org/10.1186/s12879-023-08120-3>.
55. Nikvarz N, Ghasemnejad Berenji M, mousavy S, Vazifekhah N. Study of the Effect of High Dose Vitamin D on the Improvement of Bacterial Vaginosis in Vitamin D Deficient Women. *Journal of Iranian Medical Council,* 2023; 6(2):272-282. <http://doi.org/10.18502/jimc.v6i2.12236>.
56. Татарчук Т, Калугіна Л, Кваша Т, Мневець Р. Саплементация вітаміну D при бактеріальному вагінозі. *Репродуктивна гінекологія.* 2023; (68):36–42. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.36-42>
57. Brookheart RT, Lewis WG, Peipert JF, Lewis AL, Allsworth JE. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 May;220(5):476.e1-476.e11. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.229>.
58. Daubert E, Weber KM, French AL, Seidman D, Michel K, Gustafson D, Murphy K, et al. Obesity is associated with lower bacterial vaginosis prevalence in menopausal but not pre-menopausal women in a retrospective analysis of the Women's Interagency HIV Study. *PLoS One.* 2021 Mar 8;16(3):e0248136. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0248136>.
59. Bautista CT, Wurapa EK, Sanchez JL. Brief report: Associations between antecedent bacterial vaginosis and incident chlamydia and gonorrhea diagnoses, U.S. Army females, 2006-2012. *MSMR.* 2016;23(2):32-4.



60. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016 Feb 13;3:4. <http://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>.
61. Reiter S, Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med*. 2019 Jan;131(1):8-18. <http://doi.org/10.1080/00325481.2019>.
62. Morrill S, Gilbert NM, Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From *in vivo* Models. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Apr 24;10:168. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168>.
63. Nava-Memije K, Hernández-Cortez C, Ruiz-González V, Saldaña-Juárez CA, Medina-Islas Y, Dueñas-Domínguez RA, Aguilera-Arreola MG. Bacterial Vaginosis and Sexually Transmitted Infections in an HIV-Positive Cohort. *Front Reprod Health*. 2021 Apr 12;3:660672. <http://doi.org/10.3389/frph.2021.660672>.
64. Ziogou A, Ziogos E, Giannakodimos I, Giannakodimos A, Sifakis S, Ioannou P, Tsiodras S. Bacterial Vaginosis and Post-Operative Pelvic Infections. *Healthcare*. 2023; 11(9):1218. <https://doi.org/10.3390/healthcare11091218>.
65. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Mar;224(3):251-257. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
66. Okwelogu SI, Ikechebelu JI, Agbakoba NR, Anukam KC. Microbiome Compositions From Infertile Couples Seeking *In Vitro* Fertilization, Using 16S rRNA Gene Sequencing Methods: Any Correlation to Clinical



Outcomes? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Oct 1;11:709372.
<http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.709372>.

67. Işık G, Demirezen S, Dönmez GH, Beksaç SM. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol.* 2016;33(3):135–40. <http://doi.org/10.4103/0970-9371.188050>.
68. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, Mannino R, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. *BJOG.* 2020 Jan;127(2):264-274. <http://doi.org/10.1111/1471-0528.15972>.
69. Kiran CK, Kandati J, Ponugoti M. Prevalence of bacterial vaginosis in preterm and term labour: a one year study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(6):2292–6.
70. Das TR, Fatema K, Chowdhury S, Noor F, Ara R, Chakma B, Parveen M, et al. Association of Bacterial Vaginosis with preterm delivery. *J Bangladesh Col Physic Surg.* 2017;34(4):188–92. <http://doi.org/10.3329/jbcps.v34i4.32408>.
71. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, Mandai M, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep.* 2019 Jan 24;9(1):509. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-36964-2>.
72. Martins BCT, Guimarães RA, Alves RRF, Saddi VA. Bacterial vaginosis and cervical human papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica.* 2023 Jan 6;56:113. <http://doi.org/10.11606/s1518-8787>.
73. Xu X, Zhang Y, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, Pan J, et al. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus



- infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women. *Sci Rep*. 2022 Apr 22;12(1):6609. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-10532-1>.
74. Oishi S, Mearu K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nishioka M, et al. Microbiome analysis in women with endometriosis: Does a microbiome exist in peritoneal fluid and ovarian cystic fluid? *Reprod Med Biol*. 2022 Jan 29;21(1):e12441. <http://doi.org/10.1002/rmb2.12441>.
75. Kalia N, Singh J, Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol*. 2019 Aug 28;10:2034. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02034>.
76. Ma X, Deng J, Cui X, Chen Q, Wang W. Berberine exhibits antioxidative effects and reduces apoptosis of the vaginal epithelium in bacterial vaginosis. *Exp Ther Med*. 2019 Sep;18(3):2122-2130. <http://doi.org/10.3892/etm.2019.7772>.
77. Roselletti E, Sabbatini S, Perito S, et al. Apoptosis of vaginal epithelial cells in clinical samples from women with diagnosed bacterial vaginosis. *Sci Rep*. 2020; 10;1978. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58862-2>.
78. Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J*. 2019; 13:1306–1317. <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0337-0>.
79. Sousa LGV, Pereira SA, Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. *Microb Biotechnol*. 2023 Jul;16(7):1423-1437. <http://doi.org/10.1111/1751-7915.14261>.
80. Hardy L, Cerca N, Jespers V, Vaneechoutte M, Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina. *Res Microbiol*. 2017 Nov-Dec;168(9-10):865-874. <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.001>.



81. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, Redelinguys MJ, Kock MM. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017 Nov;43(6):651-667. <http://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1291579>.
82. Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, Schwebke JR. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019 Sep 26;220(9):1399-1405. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz342>.
83. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Apr 7;11:631972. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>.
84. Dong M, Wang C, Li H, Yan Y, Ma X, Li H, Li X, et al. Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jan 13;12(1):185. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12010185>.
85. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017 Nov-Dec;168(9-10):845-858. <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
86. Ferreira CST, Marconi C, Parada CMGL, Ravel J, da Silva MG. Sialidase Activity in the Cervicovaginal Fluid Is Associated With Changes in Bacterial Components of Lactobacillus-Deprived Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jan 13;11:813520. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.813520>.
87. Rakhmatullaeva MM, Sharipova ShU. (2022). Vitamin D deficiency in women with vaginal discharge. *World Bulletin of Public Health.* 2022;12:70-72.



1686906142054144

88. Stress [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/stress/>.
89. Радченко ОМ. Теорія стресу та філософські погляди Ганса Сельє: значення для сучасної медицини. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2022; 16:532-533.
90. Stress statistics 2023: How common is stress and who's most affected? [Internet]. 2023 [cited Feb 25]. Available from: <https://www.singlecare.com/blog/news/stress-statistics/>.
91. Новікова Л. Стресові ситуації в житті українців, 2019 [Internet]. 10 січня 2020. Доступно з: <https://www.kiis.com.ua/?lang=ukr&cat=reports&id=910&page=1>.
92. Новікова Л. Стресові ситуації в житті українців, 2021 [Internet]. 3 лютого 2022. Доступно з: <https://kiis.com.ua/?lang=ukr&cat=reports&id=1096&page=1&t=7>.
93. Булах ВВ. Стрес та його вплив на організм людини. Медсестринство. 2015; 3:10-15. <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2014.3.5113>.
94. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. EXCLI J. 2017 Jul 21;16:1057-1072. <http://doi.org/10.17179/excli2017-480>.
95. McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrinology of Reproduction [Internet]. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019. 1025 p. Available from: https://books.google.com.ua/books?id=DOK2EAAAQBAJ&pg=PA22-IA9&lpg=PA22-A9&dq=McCartney+CR,+Marshall+JC.+Neuroendocrinology+of+Reproduction.+In+Yen+%26+Jaffe%C2%B4s+Reproductive+Endocrinology&source=bl&ots=FNVx7j53P_&sig=ACfU3U2fdBNgQXnGXL4GoznVlwr9loaK Pg&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKEwj9hN_1u9mBAxVSgP0HHdQVCq8Q6A



1686906142054145

F6BAgxEAM#v=onepage&q=McCartney%20CR%2C%20Marshall%20JC.
%20Neuroendocrinology%20of%20Reproduction.%20In%20Yen%20%26
%20Jaffe%20C%20B4s%20Reproductive%20Endocrinology&f=false.

96. Coffman JA. Chronic stress, physiological adaptation and developmental programming of the neuroendocrine stress system. *Future Neurology*. 2020; 15(8):FNL39. <http://doi.org/10.2217/fnl-2019-0014>.
97. Nass R, Evans WS. Physiologic and Pathophysiologic Alterations of the Neuroendocrine Components of the Reproductive Axis. In Yen & Jaffe's *Reproductive Endocrinology*. 2019;8:473–519. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00020-2>.
98. Narayan E, Parisella S. Influences of the stress endocrine system on the reproductive endocrine axis in sheep (*Ovis aries*). *Italian Journal of Animal Science*. 2017; 16(4):640–651. <http://doi.org/10.1080/1828051X.2017.1321972>.
99. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. *Physiology, Prolactin*. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
100. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol*. 2020 Nov;32(11):e12888. <http://doi.org/10.1111/jne.12888>.
101. Пирогова ВІ, Татарчук ТФ. Вплив ендокринних порушень на реалізацію репродуктивної функції жінки: яка допомога можлива? *Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія*. 2020;2(38):24-25.
102. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019 Dec 13;8(12):2203. <http://doi.org/10.3390/jcm8122203>.



103. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018 Dec 3;2018:9253083. <http://doi.org/10.1155/2018/9253083>.
104. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Apr;31(4):276-286. <http://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>.
105. Cay M, Ucar C, Senol D, Cevirgen F, Ozbag D, Altay Z, Yildiz S. Effect of increase in cortisol level due to stress in healthy young individuals on dynamic and static balance scores. *North Clin Istanb.* 2018 May 29;5(4):295-301. <http://doi.org/10.14744/nci.2017.42103>.
106. Pletzer B, Poppelaars ES, Klackl J, Jonas E. The gonadal response to social stress and its relationship to cortisol. *Stress.* 2021 Nov;24(6):866-875. <http://doi.org/10.1080/10253890.2021.1891220>.
107. Fu XY, Chen HH, Zhang N, Ding MX, Qiu YE, Pan XM, Fang YS, Lin YP, Zheng Q, Wang WQ. Effects of chronic unpredictable mild stress on ovarian reserve in female rats: Feasibility analysis of a rat model of premature ovarian failure. *Mol Med Rep.* 2018 Jul;18(1):532-540. <http://doi.org/10.3892/mmr.2018.8989>.
108. Грузевський ОА. Вплив показників системи гормональної регуляції на колонізаційну резистентність піхви. *Актуальные проблемы транспортной медицины.* 2019;4(58):104-111.
109. Heck AL, Handa RJ. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jan;44(1):45-58. <http://doi.org/10.1038/s41386-018-0167-9>.
110. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological



- stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Aug;95(2):229-238. <http://doi.org/10.1111/cen.14399>.
111. Schwalfenberg GK, Genus SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326. <http://doi.org/10.1155/2017/4179326>.
112. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol*. 2018 Apr 16;2018:9041694. <http://doi.org/10.1155/2018/9041694>.
113. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, Noah L, et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020 Nov 28;12(12):3672. <http://doi.org/10.3390/nu12123672>.
114. Veronese N, Demurtas J, Pesolillo G, Celotto S, Barnini T, Calusi G, Caruso MG, et al. Magnesium and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. *Eur J Nutr*. 2020 Feb;59(1):263-272. <http://doi.org/10.1007/s00394-019-01905-w>.
115. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):463. <http://doi.org/10.3390/nu13020463>.
116. Yamanaka R, Shindo Y, Oka K. Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 12;20(14):3439. <http://doi.org/10.3390/ijms20143439>.
117. Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The Role of Magnesium in the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2022 Apr 20;14(9):1714. <http://doi.org/10.3390/nu14091714>.



118. Ullmann E, Perry SW, Licinio J, Wong ML, Dremencov E, Zavjalov EL, Shevelev OB, et al. From Allostatic Load to Allostatic State-An Endogenous Sympathetic Strategy to Deal With Chronic Anxiety and Stress? *Front Behav Neurosci.* 2019 Mar 21;13:47. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00047>.
119. Yamanaka R, Tabata S, Shindo Y, Hotta K, Suzuki K, Soga T, Oka K. Mitochondrial Mg(2+) homeostasis decides cellular energy metabolism and vulnerability to stress. *Sci Rep.* 2016 Jul 26;6:30027. <http://doi.org/10.1038/srep30027>.
120. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022 Feb 5;14(3):679. <http://doi.org/10.3390/nu14030679>.
121. Su L, Mittal R, Ramgobin D, Jain R, Jain R. Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *J Lipids.* 2021 Jul 31;2021:9883352. <http://doi.org/10.1155/2021/9883352>.
122. Yu L, Zhang J, Wang L, Li S, Zhang Q, Xiao P, Wang K, Zhuang M, Jiang Y. Association between serum magnesium and blood lipids: influence of type 2 diabetes and central obesity. *Br J Nutr.* 2018 Aug;120(3):250-258. <http://doi.org/10.1017/S0007114518000685>.
123. Găman MA, Dobrică EC, Cozma MA, Antonie NI, Stănescu AMA, Găman AM, Diaconu CC. Crosstalk of Magnesium and Serum Lipids in Dyslipidemia and Associated Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Apr 22;13(5):1411. <http://doi.org/10.3390/nu13051411>.
124. Нагорна ВФ. Сучасні уявлення про піхвову мікробіоту. *Акушерство. Гінекологія. Генетика.* 2018;4(1):5-12.



125. Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jan 1;26(1):73-78. <http://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000643>.
126. Alonzo Martínez MC, Cazorla E, Cánovas E, Martínez-Blanch JF, Chenoll E, Climent E, et al. Study of the Vaginal Microbiota in Healthy Women of Reproductive Age. *Microorganisms* 2021;9:1069. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051069>.
127. Li T, Liu ZH, Li K, Bai HH. Evaluation of the vaginal microbiome in clinical diagnosis and management of vaginal infectious diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2019 May 5;132(9):1100-1103. <http://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000211>.
128. Novak J, Ravel J, Ma B, Ferreira CST, Tristão ADR, Silva MG, Marconi C. Characteristics associated with *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota. *Sex Transm Infect*. 2022 Aug;98(5):353-359. <http://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054824>.
129. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Front Microbiol*. 2019 Oct 30;10:2451. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02451>.
130. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021 Sep;203(7):3793-3802. <http://doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>.
131. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 7;11:631972. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>.



132. Morrill S, Gilbert NM, Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From *in vivo* Models. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Apr 24;10:168. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168>.
133. Govinden G, Parker JL, Naylor KL, Frey AM, Anumba DOC, Stafford GP. Inhibition of sialidase activity and cellular invasion by the bacterial vaginosis pathogen *Gardnerella vaginalis*. *Arch Microbiol.* 2018 Sep;200(7):1129-1133. <http://doi.org/10.1007/s00203-018-1520-4>.
134. Shipitsyna E, Krysanova A, Khayrullina G, Shalepo K, Savicheva A, Guschin A, Unemo M. Quantitation of all Four *Gardnerella vaginalis* Clades Detects Abnormal Vaginal Microbiota Characteristic of Bacterial Vaginosis More Accurately than Putative *G. vaginalis* Sialidase A Gene Count. *Mol Diagn Ther.* 2019 Feb;23(1):139-147. <http://doi.org/10.1007/s40291-019-00382-5>.
135. Agarwal K, Lewis AL. Vaginal sialoglycan foraging by *Gardnerella vaginalis*: mucus barriers as a meal for unwelcome guests? *Glycobiology.* 2021 Jun 29;31(6):667-680. <http://doi.org/10.1093/glycob/cwab024>.
136. Numanovic N, Ribis S, Cukic J, Nenadic D, Zivanovic A, Sazdanovic P, Ninkovic V, Baskic D. Quantification of *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* and *Lactobacillus* spp. in bacterial vaginosis. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(9):1293–1298. <http://doi.org/10.3855/jidc.13091>
137. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel).* 2020 Feb 3;9(2):59. <http://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>.
138. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jul;300(1):1-6. <http://doi.org/10.1007/s00404-019-05142-8>.



139. Mariano A, Salzo A, Felice V, Scutellà M. Atopobium vaginae: a literature review, on findings and potential clinical implications. *Microbiologia Medica*. 2019;34(1):3-7. <http://doi.org/0.4081/mm.2019.8014>.
140. Haggerty CL, Ness RB, Totten PA, Farooq F, Tang G, Ko D, Hou X, et al. Presence and Concentrations of Select Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria Are Associated With Increased Risk of Pelvic Inflammatory Disease. *Sex Transm Dis*. 2020 May;47(5):344-346. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001164>.
141. Dude CM, Saylany A, Brown A, Elovitz M, Anton L. Microbial supernatants from *Mobiluncus mulieris*, a bacteria strongly associated with spontaneous preterm birth, disrupts the cervical epithelial barrier through inflammatory and miRNA mediated mechanisms. *Anaerobe*. 2020 Feb;61:102127. <http://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102127>.
142. McKenzie R, Maarsingh JD, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Immunometabolic Analysis of *Mobiluncus mulieris* and *Eggerthella* sp. Reveals Novel Insights Into Their Pathogenic Contributions to the Hallmarks of Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 23;11:759697. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759697>.
143. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Feb;33(1):59-65. <http://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
144. Fredricks DN, Plantinga A, Srinivasan S, Oot A, Wiser A, Fiedler TL, Prohl S, et al. Vaginal and Extra-Vaginal Bacterial Colonization and Risk for Incident Bacterial Vaginosis in a Population of Women Who Have Sex With Men. *J Infect Dis*. 2022 Apr 1;225(7):1261-1265. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa233>.



145. Sangeetha KT, Golia S, Vasudha CL. A study of aerobic bacterial pathogens associated with vaginitis in reproductive age group women (15-45 years) and their sensitivity pattern. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017;3(9):2268–2273. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20150615>.
146. Ncib K, Bahia W, Leban N, Mahdhi A, Trifa F, Mzoughi R, Haddad A, et al. Microbial Diversity and Pathogenic Properties of Microbiota Associated with Aerobic Vaginitis in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 9;12(10):2444. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12102444>.
147. Jahic M. Aerobic Vaginitis Caused by *Enterococcus Faecalis* - Clinical Features and Treatment. *Mater Sociomed*. 2022 Dec;34(4):291-295. <http://doi.org/10.5455/msm.2022.34.291-295>.
148. Бенюк ВО. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. *Здоров'я жінки*. 2017;8(124):44-50.
149. Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;3:21-31.
150. Muthusamy S, Varghese J, Raveendran V, Ezilarasan K, Easow JM. Evaluation of interobserver reliability of Nugent score for diagnosis of bacterial vaginosis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2018 Jul-Dec;39(2):120-123. http://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_98_16.
151. van den Munckhof EHA, van Sitter RL, Boers KE, Lamont RF, Te Witt R, le Cessie S, Knetsch CW, et al. Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin*



1686906142054153

Microbiol Infect Dis. 2019 May;38(5):959-966.

<http://doi.org/10.1007/s10096-019-03538-7>.

152. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2023 Aug 23;61(8):e0083722. <http://doi.org/10.1128/jcm.00837-22>.
153. Dessai F, Nyirenda M, Sebitloane M, Abbai N. Diagnostic evaluation of the BD Affirm VPIII assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. *Int J STD AIDS*. 2020 Mar;31(4):303-311. <http://doi.org/10.1177/0956462419895684>.
154. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Aug 11;10:354. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>.
155. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018 Aug 27;56(9):e00342-18. <http://doi.org/10.1128/JCM.00342-18>.
156. Kong AM, Jenkins D, Troeger KA, Kim G, London RS. Diagnostic Testing of Vaginitis: Improving the Value of Care. *Popul Health Manag*. 2021 Aug;24(4):515-524. <http://doi.org/10.1089/pop.2021.0143>.
157. Gaydos CA, Beqaj S, Schwebke JR, Lebed J, Smith B, Davis TE, Fife KH, et al. Clinical validation of a test for the diagnosis of vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2017; 130:181–189. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002090.-18>.
158. Walensky RP, Houry D, Jernigan DB, Bunnell R, Layden J, Iademarco MF. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):1-190.



159. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 2;11:759795. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.
160. Lynch T, Peirano G, Lloyd T, Read R, Carter J, Chu A, Shaman JA, et al. Molecular Diagnosis of Vaginitis: Comparing Quantitative PCR and Microbiome Profiling Approaches to Current Microscopy Scoring. *J Clin Microbiol.* 2019 Aug 26;57(9):e00300-19. <http://doi.org/10.1128/JCM.00300-19>.
161. Masson L, Barnabas S, Deese J, Lennard K, Dabee S, Gamiieldien H, Jaumdally SZ, et al. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study. *Sex Transm Infect.* 2019 Feb;95(1):5-12. <http://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053506>.
162. Sroka-Oleksiak A, Gosiewski T, Pabian W, Gurgul A, Kapusta P, Ludwig-Słomczyńska AH, Wołkow PP, Brzywczy-Włoch M. Next-Generation Sequencing as a Tool to Detect Vaginal Microbiota Disturbances during Pregnancy. *Microorganisms.* 2020 Nov 18;8(11):1813. <http://doi.org/10.3390/microorganisms8111813>.
163. Peters DL, Wang W, Zhang X, Ning Z, Mayne J, Figeys D. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for Characterizing the Gut Microbiome. *Proteomics.* 2019 Aug;19(16):e1800363. <http://doi.org/10.1002/pmic.201800363>.
164. Vasundhara, Farooq U, Najam R. Comparison between different diagnostic tests used for bacterial vaginosis. *Trop J Path Micro* 2019;5(11):838-843. <http://doi.org/0.17511/jopm.2019.i11.01>.



165. Jones A. Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2019;15(6). <http://doi.org/0.1016/j.nurpra.2019.03.010>
166. Xiao B, A D, Qin H, Mi L, Zhang D. Correlation Analysis of Vaginal Microbiome Changes and Bacterial Vaginosis Plus Vulvovaginal Candidiasis Mixed Vaginitis Prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 8;12:860589. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2022.860589>.
167. Мамчур В, Дронов С. Комбіновані препарати у локальній терапії інфекційних вульвовагінітів – пріоритетний напрямок сьогодення. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;(4):83–92. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238167>.
168. Gustin AT, Thurman AR, Chandra N, Schifanella L, Alcaide M, Fichorova R, Doncel GF, et al. Recurrent bacterial vaginosis following metronidazole treatment is associated with microbiota richness at diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):225.e1-225.e15. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.018>.
169. Grebeniuk DI, Taran IV, Nazarchuk OA. Intravaginal use of clindamycin phosphate in therapy of bacterial vaginosis: peculiarities of pharmacokinetics depending on the level of hydrogen sulfide in the organism (literature review). *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2020;24(4):726-731. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-29](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-29)
170. Slomski A. Single-Dose Clindamycin Gel Highly Effective for Bacterial Vaginosis. *JAMA*. 2022;327(24):2386. <http://doi.org/10.1001/jama.2022.10377>.
171. Faught BM, Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Sep;28(9):1218-1226. <http://doi.org/10.1089/jwh.2018.7383>.



172. Schwebke JR, Morgan FG Jr, Koltun W, Nyirjesy P. A Phase III, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217(6):678.e1–678.e9. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.017>.
173. Pentikis H, Adetoro N, Tipping D, Levy S. An Integrated Efficacy and Safety Analysis of Single-Dose Secnidazole 2 g in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Reprod Sci.* 2020 Feb;27(2):523-528. <http://doi.org/10.1007/s43032-019-00048-x>.
174. Abd El Aziz MA, Sharifipour F, Abedi P, Jahanfar S, Judge HM. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2019 Oct 21;19(1):121. <http://doi.org/10.1186/s12905-019-0822-2>.
175. Ma D, Chen Y, Chen T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 2019 Feb 1;366(4):fnz025. <http://doi.org/10.1093/femsle/fnz025>.
176. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, Strahilevitz J, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019 Oct;25(10):1500-1504. <http://doi.org/10.1038/s41591-019-0600-6>.
177. Li Y, Zhu W, Jiang Y, Lessing DJ, Chu W. Synthetic bacterial consortia transplantation for the treatment of *Gardnerella vaginalis*-induced bacterial vaginosis in mice. *Microbiome.* 2023 Mar 20;11(1):54. <http://doi.org/10.1186/s40168-023-01497-y>.
178. Sonthalia S. Aerobic Vaginitis – A Common but Underdiagnosed Cause of Recurrent Vaginal Discharge of Dysbiotic Origin– Are We Dealing with a Cryptic STI? *Immunology Case Reports.* 2020;3(4).



179. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect.* 2017 Feb;93(1):8-10. <http://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052406>.
180. Mitchell L, King M, Brillhart H, Goldstein A. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Med.* 2017 Sep;5(3):e212-e214. <http://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.03.001>.
181. Paavonen J, Brunham RC. Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2246-2254. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1808418>.
182. Serretiello E, Santella B, Folliero V, Iervolino D, Santoro E, Manente R, Dell'Annunziata F, et al. Prevalence and Antibiotic Resistance Profile of Bacterial Pathogens in Aerobic Vaginitis: A Retrospective Study in Italy. *Antibiotics (Basel).* 2021 Sep 20;10(9):1133. <http://doi.org/10.3390/antibiotics10091133>.
183. Liang Q, Li N, Song S, Zhang A, Li N, Duan Y. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Oct;42(10):1354-1360. <http://doi.org/10.1111/jog.13052>.
184. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic. 2023. <https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.001>.
185. Zhu J, Huang Y, Chen M, Hu C, Chen Y. Functional Synergy Of Antimicrobial Peptides And Chlorhexidine Acetate Against Gram-Negative/Gram-Positive Bacteria And A Fungus In Vitro And In Vivo. *Infect Drug Resist.* 2019 Oct 15;12:3227-3239. <http://doi.org/10.2147/IDR.S218778>.



186. Mirzaeei S, Zangeneh M, Veisi F, Parsa S, Hematti M. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life*. 2021 Mar-Apr;14(2):250-256. <http://doi.org/10.25122/jml-2019-0160>.
187. Грищенко ОВ, Лахно ІВ. Підвищення комплаєнтності лікування пацієнок із бактеріальним вагінозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;(33):56–58. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.56-58>.
188. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *Int J Pharm*. 2020 Sep 25;587:119659. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020>.
189. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms. *Pathogens*. 2021 Feb 25;10(3):261. <http://doi.org/10.3390/pathogens10030261>.
190. Haydock R, Hepburn T, Ross J, Daniels J, Brittain C, Jackson L, Ozolins M, et al. The DEVA trial: protocol for a randomised controlled trial of dequalinium chloride versus usual care antibiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Trials*. 2022 Dec 21;23(1):1040. <http://doi.org/10.1186/s13063-022-06954-x>.
191. Коньков ДГ, Старовєр АВ, Булавєнко ОВ, Вознюк АВ. Клінічна ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять мірамістин, у користувачів акушерського песарію при неспецифічному вагініті. *Здоров'я жінки*. 2017;7(123):52–58. <http://doi.org/10.15574/HW.2017.123.52>.
192. Матвиєнко С. Тамистол - ефективне рішення незручних проблем! *Современная фармация*. 2019;18-20.



193. Abbe C, Mitchell CM. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. *Front Reprod Health*. 2023 May 31;5:1100029. <http://doi.org/10.3389/frph.2023.1100029>.
194. Plummer EL, Bradshaw CS, Doyle M, Fairley CK, Murray GL, Bateson D, Masson L, et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Feb 11;16(2):e0246953. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0246953>.
195. Mendling W, Shazly MAE, Zhang L. The Role of Lactic Acid in the Management of Bacterial Vaginosis: A Systematic Literature Review. *Future Pharmacol*. 2022, 2(3):198-213. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2030014>.
196. Прященко МО, Паращук ВЮ, Луцький АС. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу. 20 січня 2016 р. Харків. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Харківський національний медичний університет; 2016.
197. Powell A, Ghanem KG, Rogers L, Zinalabedini A, Brotman RM, Zenilman J, Tuddenham S. Clinicians' Use of Intravaginal Boric Acid Maintenance Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2019 Dec;46(12):810-812. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001063>.
198. Nurainiwati SA, Ma'roef M, Pravitasari DN, Putra PYP. Effectivity and efficacy probiotics for Bacterial Vaginosis treatments: Meta-analysis. *Infect Dis Model*. 2022 Sep 28;7(4):597-604. <http://doi.org/10.1016/j.idm.2022.09.001>.
199. Wu S, Hugerth LW, Schuppe-Koistinen I, et al. The right bug in the right place: opportunities for bacterial vaginosis treatment. *npj Biofilms Microbiomes*. 2022; 8(34). <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00295-y>.



200. Пирогова ВІ, Лаба ОВ. Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;61(6):44-49.
201. Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y, Shi Y, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health*. 2022 Jun 13;19(1):137. <http://doi.org/10.1186/s12978-022-01449-z>.
202. Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: *In vitro* and *in vivo* investigations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Apr 3;13:1153894. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1153894>.
203. Surapaneni S, Akins R, Sobel J. Recurrent bacterial vaginosis: An unmet therapeutic challenge. experience with a combination pharmacotherapy long-term suppressive regimen. *Sex Transm Dis*. 2021;48:761–5. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001420>.
204. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial Vaginosis - A Brief Synopsis of the Literature, *European Journal of Obstetrics and amp. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Feb;245:143-148. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
205. Muzny CA, Sobel JD. The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr 9;11(4):500. <http://doi.org/10.3390/antibiotics11040500>.
206. Lakshmi K, Chitralkha S, Govindasamy K. Aerobic Bacterial Pathogens Causing Vaginitis in Patients Attending A Tertiary Care Hospital and their Antibiotic Susceptibility Pattern. *J Pure Appl Microbiol*. 2019;13(2):1169-1174 <http://doi.org/10.22207/JPAM.13.2.56>.



207. Рязанова ОД. Аналіз літературних даних щодо патологічних ланок виникнення та лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку // XIV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020. - Запоріжжя. – С. 195-197.
208. Рязанова ОД. Аналіз літературних даних щодо ролі дефіциту магнію у розвитку бактеріального вагінозу // XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 19 листопада 2021. - Запоріжжя. – С. 263-265.
209. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361 – 70.
210. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 5]. Available from: <https://mozok.ua/depressiya/testy/item/2711-gospitalna-shkala-trivogi--depres-HADS>.
211. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. <http://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.
212. Vieira-Baptista P, Grincevičienė Š, Oliveira C, Fonseca-Moutinho J, Cherey F, Stockdale CK. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021 Apr 1;25(2):172-180. <http://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000595>.
213. Zhang T, Xue Y, Yue T, Xiong L, Wang X, Wang W, Liu Y, et al. Characteristics of aerobic vaginitis among women in Xi'an district: a



1686906142054162

hospital-based study. BMC Womens Health. 2020 Jun 30;20(1):138.
<http://doi.org/10.1186/s12905-020-00997-5>.

214. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19(5). <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
215. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Діагностика неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку // 81-а підсумкова науково-практична конференція, 8-11 грудня 2020. - Запоріжжя. – С. 33-35.
216. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.252513>
217. Рязанова ОД. Гормональний стан у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Медичні перспективи. 2023;28(1):119-124. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276040>
218. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25.
[https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.4](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.4)
219. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;4(55):32-37.
[https://doi.org/10.34287/ММТ.4\(55\).2022.6](https://doi.org/10.34287/ММТ.4(55).2022.6)



1686906142054163

ДОДАТОК А

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР

Юрій БЕССАРАБОВ

«28» квітня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** комплекс засобів зі зміною перебігу патогенетичних ланок неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.
2. **Установа розробника:** Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології. Автори: д.мед.н., професор Резніченко Г.І., аспірант кафедри акушерства та гінекології Рязанова О.Д.
3. **Джерело інформації:** Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585.
Рязанова ОД. Гормональний стан у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Медичні перспективи. 2023;28(1):119-124.
Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25.
Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;4(55):32-37.
4. **Впроваджено:** в жіночу консультацію КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР.
5. **Строки впровадження:** вересень 2021 – квітень 2022
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)** – запропоновані критерії ефективні

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Підвищення точності діагностики та покращення лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку	20%	20%

7. **Зауваження, додатки** не вносилися.

Відповідальний за впровадження: завідувач жіночою консультацією

26 квітня 2022 р.



Тамара КРАВЧЕНКО



1686906142054164



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КМП «Обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради»

Юрій ПАВЛУШИНСЬКИЙ

«07» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** комплекс засобів зі зміною перебігу патогенетичних ланок неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.
- Установа розробника:** Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології. Автори: д.мед.н., професор Резніченко Г.І., аспірант кафедри акушерства та гінекології Рязанова О.Д.
- Джерело інформації:** Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585.
Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25.
- Впроваджено:** в КМП «Обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради».
- Строки впровадження:** жовтень 2022 – вересень 2023
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)** – запропоновані критерії ефективні

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Підвищення точності діагностики та покращення лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку	20%	25%

7. **Зауваження, додатки** не вносилися.

Відповідальний за впровадження: завідувачий гінекологічним відділенням

«06» вересня 2023 р. _____



1686906142054165

(ЗАТВЕРДЖУЮ)

Генеральний директор
КНП «Звягельська багатoproфiльна лiкарня»
Василь БОРИС

«08» грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** комплекс засобів зі зміною перебігу патогенетичних ланок неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.
2. **Установа розробника:** Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології. Автори: д.мед.н., професор Резніченко Г.І., аспірант кафедри акушерства та гінекології Рязанова О.Д.
3. **Джерело інформації:** Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585.
Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25.
Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;4(55):32-37.
4. **Впроваджено:** в КНП «Звягельська багатoproфiльна лiкарня».
5. **Строки впровадження:** січень 2023 – грудень 2023
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)** – запропоновані критерії ефективні

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Підвищення точності діагностики та покращення лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку	20%	25%

7. **Зауваження, додатки не вносилися.**

Відповідальний за впровадження: заступник головного гінекологічним відділенням
«08» грудня 2023 р.  Юрій БОРИШКЕВИЧ



1686906142054166

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор



КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР

Олександр КИРИЛЮК

«28» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** комплекс засобів зі зміною перебігу патогенетичних ланок неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.
- Установа розробника:** Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології. Автори: д.мед.н., професор Резніченко Г.І., аспірант кафедри акушерства та гінекології Рязанова О.Д.
- Джерело інформації:** Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585.
Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25.
- Впроваджено:** в КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя.
- Строки впровадження:** жовтень 2022 – вересень 2023
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)** – запропоновані критерії ефективні

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Підвищення точності діагностики та покращення лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку	20%	25%

- Зауваження, додатки не вносилися.**

Відповідальний за впровадження: завідувачий жіночою консультацією

«26» вересня 2023 р. _____



1686906142054163

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор наукової роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
Валерій ТУСМАНСЬКИЙ
«30» листопада 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** комплекс засобів зі зміною перебігу патогенетичних ланок неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.
- Установа розробника:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології ФПО. Автори: д.мед.н., професор Резніченко Г.І., аспірант кафедри акушерства та гінекології Рязанова О.Д.
- Джерело інформації:** Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585.
Рязанова О.Д. Гормональний стан у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Медичні перспективи. 2023;28(1):119-124.
Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25.
Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;4(55):32-37.
- Впроваджено:** покращення діагностики та лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.
- Термін впровадження:** 19.04.2023 – 28.11.2023
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
- Форма впровадження:** в початковий процес – в матеріали лекцій і практичних занять з гінекології, а також в наукову роботу кафедри.
- Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від грудня 2023 р.).

Завідувач кафедри акушерства і гінекології
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

д.мед.н., професор

Володимир СЮСЮКА



1686906142054168

ДОДАТОК Б

Наукові праці, опубліковані за темою дисертації

1. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):580-585. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.252513>
2. Рязанова ОД. Гормональний стан у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Медичні перспективи. 2023;28(1):119-124. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276040>
3. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;4(55):32-37. [https://doi.org/10.34287/ММТ.4\(55\).2022.6](https://doi.org/10.34287/ММТ.4(55).2022.6)
4. Резніченко ГІ, Рязанова ОД. Оптимізація антибактеріальної терапії при неспецифічних вагінітах у жінок репродуктивного віку. Сучасні медичні технології. 2022;3(54):20-25. [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(54\).2022.4](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(54).2022.4)
5. Рязанова О.Д. Аналіз літературних даних щодо патологічних ланок виникнення та лікування неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.)*. Запоріжжя: 2020. С. 195-197.
6. Резніченко Г.І., Рязанова О.Д. Діагностика неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку. *81-а підсумкова науково-практична конференція: матеріали наук.-практ. конф. (Запоріжжя, 8-11 груд. 2020 р.)*. Запоріжжя: 2020. С. 33-35.
7. Рязанова О.Д. Аналіз літературних даних щодо ролі дефіциту магнію у розвитку бактеріального вагінозу. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Запоріжжя, 19 лист. 2021 р.)*. Запоріжжя: 2021. С. 263-265.



1686906142054169

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. IV науково-практична конференція *«Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології»*, м. Запоріжжя, 8-9 жовтня 2020 р. (усна доповідь).
2. XIV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю *«Актуальні питання клінічної медицини»*, м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р. (публікація тез).
3. 81-а підсумкова науково-практична конференція в online форматі, м. Запоріжжя, 8-11 грудня 2020 р. (публікація тез).
4. V науково-практична конференція з міжнародною участю *«Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології»*, м. Запоріжжя, 7-8 жовтня 2021 р. (усна доповідь).
5. XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю *«Актуальні питання клінічної медицини»*, м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р. (публікація тез).
6. VI науково-практична конференція з міжнародною участю *«Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології»*, м. Запоріжжя, 6-7 жовтня 2022 р. (усна доповідь).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



1686906142054175



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Рязанова Олена Дмитрівна 3443601966;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3443601966;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000007C0611007B9A3C02;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 15:36 15.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 15:36 15.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)