

©О. В. Горбунова, С. В. Нагірняк

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

## КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ІЗ ПОЄДНАНИМИ ВУЛЬВОВАГІНАЛЬНИМИ ТА ЦЕРВІКАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

**Мета дослідження** – оцінити вплив урогенітальних інфекцій на репродуктивну функцію жінок і розробити ефективний індивідуалізований алгоритм терапії із застосуванням озонотерапії як перспективного ад'ювантного методу.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 150 жінок репродуктивного віку з діагнозом безпліддя (первинного та вторинного). Проведено комплексне клініко-інструментальне, мікробіологічне та імунологічне обстеження. Основну групу склали 75 жінок, яким поряд із базовим лікуванням було призначено озонотерапію (вагінальні інстиляції, озono-киснева інфузія), тоді як контрольна група із 75 пацієнток отримувала лише стандартну антибактеріальну та протизапальну терапію.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів показав, що включення озонотерапії сприяло значному покращенню клінічних показників: частота настання вагітності упродовж шести місяців після лікування становила 46,7 % проти 18,7 % у контрольній групі, що демонструє підвищення ефективності лікування у 2,6 раза ( $p < 0,01$ ). Крім того, відзначено нормалізацію мікробіоценозу, зменшення рівня прозапальних цитокінів та покращення показників місцевого імунітету.

**Висновки.** Зроблені висновки підтверджують доцільність включення озонотерапії до комплексної програми лікування інфекційно зумовленого безпліддя як ефективного патогенетично обґрунтованого компонента, що дозволяє суттєво підвищити репродуктивні результати.

**Ключові слова:** безпліддя; вульвовагінальні інфекції; цервікальні інфекції; діагностика; оптимізація лікування; репродуктивна функція; озонотерапія.

O. V. Gorbunova, S. V. Nahirniak

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

### COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF TUBO-PERITONEAL INFERTILITY IN WOMEN WITH COMBINED VULVOVAGINAL AND CERVICAL INFECTIONS

**The aim of the study** – to assess the impact of urogenital infections on female reproductive function and to develop an effective, individualized treatment algorithm incorporating ozone therapy as a promising adjuvant method.

**Materials and Methods.** The study involved 150 women of reproductive age diagnosed with infertility (both primary and secondary forms). All participants underwent comprehensive clinical, instrumental, microbiological, and immunological examinations. The main group consisted of 75 women who, in addition to standard treatment, received ozone therapy (vaginal instillations and ozone-oxygen infusions), while the control group of 75 patients received only conventional antibacterial and anti-inflammatory therapy.

**Results and Discussion.** Analysis of the results demonstrated that the inclusion of ozone therapy led to a significant improvement in clinical outcomes: the pregnancy rate within six months after treatment was 46,7 % in the main group versus 18,7 % in the control group, reflecting a 2.6-fold increase in treatment effectiveness ( $p < 0.01$ ). Furthermore, normalization of the vaginal microbiota, reduction in pro-inflammatory cytokine levels, and improvement in local immune parameters were observed.

**Conclusions.** These findings confirm the clinical value of incorporating ozone therapy into comprehensive treatment protocols for infection-related infertility as an effective and pathogenetically justified therapeutic component capable of significantly improving reproductive outcomes.

**Key words:** infertility; vulvovaginal infections; cervical infections; diagnosis; treatment optimization; reproductive function; ozone therapy.

**ВСТУП.** Безпліддя належить до проблем, що мають не лише медичне, а й соціальне значення, оскільки впливає на якість життя пари, психоемоційний стан жінки та демографічні перспективи. У структурі жіночого безпліддя важливу роль відіграють інфекційно-запальні процеси нижніх відділів генітального тракту, які нерідко перебігають малосимптомно або рецидивують, підтримуючи тривале порушення локального мікросередовища [1, 2, 4, 8].

Поєднання вульвовагінального та цервікального компонентів інфекції має особливе клінічне значення. За такого перебігу одночасно порушуються вагінальний мікробіоценоз, лактобацилярний захист, бар'єрна функція шийки матки та фізико-хімічні властивості цервікального слизу. Це створює умови для персистенції бактеріальних, грибкових і вірусних асоціацій та підтримує хронічне запалення [2, 4, 6, 8].

У сучасних публікаціях показано зв'язок бактеріального вагінозу, дисбіозу, хронічного цервіциту, інфекцій, що передаються статевим шляхом, і вірусно-бактеріальних асоціацій із порушенням фертильності та несприятливими репродуктивними наслідками [1–6, 8]. Для пацієнток із трубно-перитонеальним

безпліддям такі зміни можуть бути додатковим чинником, що знижує ефективність відновлення репродуктивної функції.

Стандартна терапія урогенітальних інфекцій здебільшого орієнтована на елімінацію збудника. Водночас у пацієнток із безпліддям важливим є не лише мікробіологічний результат, а й відновлення репродуктивно сприятливого середовища, оскільки після лікування можуть зберігатися дисбіоз, локальна запальна активація та схильність до повторних епізодів інфекції [2, 4, 8].

У цьому контексті озонотерапія може розглядатися як ад'ювантний компонент комплексного лікування завдяки потенційному протизапальному, антисептичному та мікробіом-коригувальному впливу.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити вплив вульвовагінальних і цервікальних інфекцій на репродуктивну функцію у жінок із трубно-перитонеальним безпліддям та визначити ефективність комплексної терапії з додаванням озонотерапії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У дослідження включено 150 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям і лабораторно підтвердженими інфекційно-

запальними процесами нижніх відділів генітального тракту. За провідним клінічним фенотипом інфекції сформовано три групи: I група (n=50) – пацієнтки з вульвовагінальними інфекціями; II група (n=50) – пацієнтки з цервікальними інфекціями; III група (n=50) – пацієнтки з поєднаними вульвовагінально-цервікальними інфекціями.

Лікувальні результати аналізували окремо за терапевтичною тактикою: 75 пацієнток отримували стандартну терапію у поєднанні з озонотерапією, 75 пацієнток – стандартну антибактеріальну, протизапальну та місцеву терапію без озонотерапії. Отже, поділ 3×50 відображав клінічний фенотип інфекційного процесу, а схема 75/75 – порівняння ефективності лікування.

Обстеження включало збір анамнезу, гінекологічний огляд, мікроскопію вагінальних мазків, визначення pH, бактеріологічне дослідження, ПЛР-діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також оцінку клінічних проявів і частоти рецидивів. Стан мікробіоценозу характеризували за кількісним визначенням *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp. та виявленням клінічно значущих патогенів.

Інтерпретацію мікробіологічних результатів проводили за такими орієнтирами: *Lactobacillus* spp.  $<10^4$  КУО/мл трактували як порушення лактобацилярної домінації; *Gardnerella vaginalis*  $>10^4$  КУО/мл – як лабораторну ознаку бактеріального вагінозу; *Candida* spp.  $>10^4$  КУО/мл – як ознаку кандидозного вульвовагініту. Наявність *Chlamydia trachomatis* або *Trichomonas vaginalis* розцінювали як етіологічно значущий інфекційний чинник.

Озонотерапію застосовували додатково до стандартного лікування. Локальні процедури проводили у вигляді вагінальних інстиляцій озонованого фізіологічного розчину з концентрацією озону 5–10 мг/л, об'ємом 50–100 мл, експозицією 10–15 хвилин, курсом 8–10 процедур. За показаннями використовували вагінальні інсуфляції озонорозведеної суміші з концентрацією озону 3–5 мг/л, об'ємом 200–300 мл, експозицією 5–10 хвилин, курсом 8–10 процедур.

Етичний супровід дослідження забезпечено відповідно до положень Гельсінської декларації, вимог належної клінічної практики та чинних нормативних підходів до проведення клінічних досліджень в Україні. Проведення роботи погоджено Локальною комісією з питань етики НМА-ПО імені П. Л. Шупика (протокол № 4 від 01.03.2021). До участі залучали лише пацієнтки, які попередньо підписали інформовану згоду.

Статистичну обробку виконували в IBM SPSS Statistics version 26. Кількісні показники описували як  $M \pm SD$ . Тип розподілу перевіряли тестом Шапіро–Вілка. Для міжгрупового порівняння кількісних даних застосовували t-критерій Стюдента або U-критерій Манна–Уїтні залежно від розподілу. Частотні показники аналізували за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона або точним критерієм Фішера. Рівень статистичної значущості встановлювали при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Середній вік учасниць становив  $32,4 \pm 4,7$  року. Первинне безпліддя виявлено у 60,0% пацієнток, вторинне – у 40,0%. Серед провідних клінічних проявів переважали патологічні виділення, свербіж, локальний дискомфорт, диспареунія та рецидивний перебіг інфекційно-запального процесу.

Мікробіологічна оцінка засвідчила, що у значної частини жінок інфекційний процес не був ізольованим, а мав дисбіотичний або змішаний характер. Найглибші зміни мікробіоценозу спостерігалися при поєднаному вульвовагінально-цервікальному ураженні (табл. 1).

Отримані результати демонструють, що поєднані форми інфекцій супроводжувалися більш вираженою втратою лактобацилярного захисту та вищим мікробним навантаженням. Тому для цієї категорії пацієнток інформативним є не лише виявлення окремого патогену, а й комплексна оцінка стану вагінального мікробіоценозу.

Оцінка імунзапального профілю виявила зростання прозапальних маркерів у пацієнток з інфекційними фенотипами на тлі зниження показників клітинного імунного контролю (табл. 2).

Таблиця 1. Стан мікробіоценозу в жінок різних груп дослідження

| Показник                              | I група: вульвовагінальні інфекції (n=50) | II група: цервікальні інфекції (n=50) | III група: поєднані інфекції (n=50) |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Lactobacillus</i> spp., КУО/мл     | $3,2 \pm 0,5 \times 10^5$                 | $4,0 \pm 0,6 \times 10^5$             | $2,8 \pm 0,4 \times 10^5$           |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> , КУО/мл | $2,5 \pm 0,4 \times 10^4$                 | $3,1 \pm 0,5 \times 10^4$             | $3,5 \pm 0,5 \times 10^4$           |
| <i>Candida</i> spp., КУО/мл           | $1,8 \pm 0,3 \times 10^4$                 | 0                                     | $2,2 \pm 0,4 \times 10^4$           |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> , КУО/мл | 0                                         | $2,0 \pm 0,2 \times 10^4$             | $2,5 \pm 0,3 \times 10^4$           |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> , КУО/мл | 0                                         | 0                                     | $1,0 \pm 0,2 \times 10^4$           |

**Примітка.** Дані наведено як  $M \pm SD$ . КУО/мл – колонієутворювальні одиниці в 1 мл. Для інтерпретації використано такі порогові значення: *Lactobacillus* spp.  $<10^4$  КУО/мл – дисбіотичні зміни; *Gardnerella vaginalis*  $>10^4$  КУО/мл – бактеріальний вагіноз; *Candida* spp.  $>10^4$  КУО/мл – кандидозний вульвовагініт.

Таблиця 2 Показники локального імунзапального профілю в обстежених пацієнтках

| Показник              | I група (n=50) | II група (n=50) | III група (n=50) |
|-----------------------|----------------|-----------------|------------------|
| IL-6, пг/мл           | $29,4 \pm 4,8$ | $30,1 \pm 5,2$  | $31,0 \pm 5,0$   |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | $35,7 \pm 6,1$ | $36,3 \pm 6,5$  | $37,0 \pm 6,4$   |
| CD8+, %               | $18,6 \pm 3,2$ | $17,9 \pm 3,4$  | $17,5 \pm 3,3$   |
| NK-клітини, %         | $9,2 \pm 2,1$  | $8,8 \pm 2,3$   | $8,5 \pm 2,2$    |

**Примітка.** Дані подані як  $M \pm SD$ . IL – інтерлейкін; TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлини альфа; CD8+ – цитотоксичні Т-лімфоцити; NK-клітини – натуральні кілери. Показники використано для характеристики імунзапального фону та порівняння клінічних фенотипів інфекційного процесу.

Поєднання підвищених рівнів IL-6 і TNF- $\alpha$  зі зменшенням CD8+ та NK-клітин свідчить, що хронічні вульвовагінальні й цервікальні інфекції супроводжуються не лише мікробною колонізацією, а й імунозапальною дезадаптацією. Такий фон може підтримувати рецидивування процесу та погіршувати репродуктивний прогноз.

Після завершення лікування у пацієнок, які отримували озонотерапію разом зі стандартним лікуванням, спостерігали виразнішу регресію клінічних проявів, частішу нормалізацію мікробіоценозу та меншу кількість рецидивів порівняно з пацієнтками, які отримували лише стандартну терапію (табл. 3).

Клінічна вагітність протягом 6 місяців після завершення лікування була зареєстрована у 46,7% пацієнок групи

комплексної терапії з озонотерапією та у 18,7% жінок групи стандартного лікування ( $p < 0,001$ ). Отже, додавання озонотерапії було пов'язане не тільки з кращим контролем інфекційного процесу, а й із вищою репродуктивною результативністю.

Узагальнення отриманих даних показує, що результат лікування трубно-перитонеального безпліддя за наявності поєднаних уrogenітальних інфекцій визначається не лише ерадикацією збудника. Важливе значення мають відновлення мікробіоценозу, зменшення локальної запальної активності та профілактика рецидивів. У цьому аспекті озонотерапія може бути використана як ад'ювантний компонент комплексного лікування.

Таблиця 3. Клінічна ефективність лікування залежно від терапевтичної тактики

| Показник                                      | Стандартна терапія + озонотерапія (n=75) | Стандартна терапія (n=75) | p      |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|--------|
| Зменшення клінічних проявів, n (%)            | 64 (85,3)                                | 47 (62,7)                 | <0,05  |
| Нормалізація мікробіоценозу, n (%)            | 56 (74,7)                                | 39 (52,0)                 | <0,05  |
| Рецидиви протягом 6 місяців, n (%)            | 8 (10,7)                                 | 22 (29,3)                 | <0,01  |
| Клінічна вагітність протягом 6 місяців, n (%) | 35 (46,7)                                | 14 (18,7)                 | <0,001 |

**Примітка.** Дані подані як абсолютна кількість випадків та частка у відсотках – n (%). Порівняння частот виконували за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона або точним критерієм Фішера. Клінічну вагітність оцінювали протягом 6 місяців після завершення лікування.

**ВИСНОВКИ.** 1. Вульвовагінальні та цервікальні інфекції погіршують репродуктивний прогноз у жінок із трубно-перитонеальним безпліддям через порушення мікробіоценозу, підтримання хронічного запалення та зміну локального репродуктивного мікросередовища.

2. У більшості обстежених пацієнок інфекційний процес мав дисбіотичний або змішаний характер, що підтверджує необхідність оцінювати не лише окремого збудника, а й загальний стан вагінального та цервікального мікробіоценозу.

3. Застосування озонотерапії як доповнення до стандартного лікування супроводжувалося більш сприятливою клінічною динамікою, частішим відновленням мікробіоценозу та меншою частотою рецидивів.

4. Клінічна вагітність протягом 6 місяців після лікування наставала достовірно частіше у групі комплексної терапії з озонотерапією – 46,7% проти 18,7% у групі стандартного лікування ( $p < 0,001$ ).

5. Отримані дані обґрунтовують використання озонотерапії як ад'ювантного компонента комплексного лікування інфекційно-асоційованого трубно-перитонеального безпліддя.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальші дослідження доцільно спрямувати на оцінку впливу комплексного лікування на ендометріальну рецептивність, стійкість протирецидивного ефекту та результати підготовки пацієнок до природного зачаття або програм допоміжних репродуктивних технологій.

#### СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Leli C., Mencacci A., Latino M. A., Clerici P. Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *J Infect Public Health*. 2018. Vol. 11 (5). P. 713–718.
2. Ravel J., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 224 (1). P. 22–29.
3. Sperm human papillomavirus infection and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss: insights from a multicenter case-control study / A. Busnelli et al. *Fertil Steril*. 2023. Vol. 119 (2). P. 378–386.
4. Wójkowska-Mach J., Pomorska-Wesołowska M., Romanik M., Romaniszyn D. Prevalence and antimicrobial susceptibility

profiles of microorganisms associated with lower reproductive tract infections in women from Southern Poland-Retrospective Laboratory-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18 (1). P. 335.

5. Testing for Mycoplasma genitalium in women with vaginal symptoms should not be performed routinely / G. M. Yazdy et al. *Sex Transm Dis*. 2023. Vol. 50 (10). P. 707–711.

6. Prevalence of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis in Chinese female with lower reproductive tract infection: a multicenter epidemiological survey / Zhang Z. et al. *BMC Infect Dis*. 2023. Vol. 23 (1). P. 25.

7. Randomized, open-label, multicenter study of azithromycin compared with doxycycline for treating anorectal Chlamydia trachomatis infection / O. Peuchant et al. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98 (7). 14402.

8. The associations of genital mycoplasmas with female infertility and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / C. Ma et al. *J Assist Reprod Genet.* 2021. Vol. 38 (1). P. 35–49.

9. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary

results of a multi-center research in China / D. Y. Cao et al. *Br J Cancer.* 2013. Vol. 109 (11). P. 2904–2910.

10. Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment / J. Slama et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2023. Vol. 229 (2). P. 1–9.

## REFERENCES

1. Leli, C., Mencacci, A., Latino, M. A., & Clerici, P. (2018). *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *Journal of Infection and Public Health*, 11(5), 713–718. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.002>

2. Ravel, J., & Simón, C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(1), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.101>

3. Busnelli, A., Garolla, A., Tersigni, C., Parodi, V., Inversetti, A., Levi-Setti, P. E., ... & Di Simone, N. (2023). Sperm human papillomavirus infection and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss: Insights from a multicenter case-control study. *Fertility and Sterility*, 119(2), 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.014>

4. Wójkowska-Mach, J., Pomorska-Wesołowska, M., Romanik, M., & Romaniszyn, D. (2021). Prevalence and antimicrobial susceptibility profiles of microorganisms associated with lower reproductive tract infections in women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 335. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010335>

5. Yazdy, G. M., Van Gerwen, O. T., Ghanem, K. G., Sobel, J. D., Tuddenham, S., & Muzny, C. A. (2023). Testing for *Mycoplasma genitalium* in women with vaginal symptoms should not be performed routinely. *Sexually Transmitted Diseases*, 50(10), 707–711. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001837>

6. Zhang, Z., Zong, X., Bai, H., Fan, L., Li, T., & Liu, Z.

(2023). Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in Chinese females with lower reproductive tract infection: A multicenter epidemiological survey. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07922-4>

7. Peuchant, O., Lhomme, E., Krêt, M., Ghezzoul, B., Roussillon, C., Bébéar, C., ... & de Barbeyrac, B. (2019). Randomized, open-label, multicenter study of azithromycin compared with doxycycline for treating anorectal *Chlamydia trachomatis* infection. *Medicine (Baltimore)*, 98(7), e14402. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014402>

8. Ma, C., Du, J., Dou, Y., Chen, R., Li, Y., Zhao, L., ... & Zhang, K. (2021). The associations of genital mycoplasmas with female infertility and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(1), 35–49. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01974-z>

9. Cao, D. Y., Yang, J. X., Wu, X. H., Chen, Y. L., Li, L., Liu, K. J., ... & Shen, K. (2013). Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: Preliminary results of a multi-center research in China. *British Journal of Cancer*, 109(11), 2904–2910. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.654>

10. Slama, J., Runnebaum, I. B., Scambia, G., Angeles, M. A., Bahrehmand, K., Kommoss, S., ... & Cibula, D. (2023). Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229(2), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.01.014>

Отримано 20.01.2025

Прийнято до друку 25.02.2025

Електронна адреса для листування: [svitlanagiriak@gmail.com](mailto:svitlanagiriak@gmail.com)