

© Л. И. Мальцева, Л. В. Шустова,
Е. А. Гафарова

Казанская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. кафедрой — проф. Мальцева Л. И.)

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВНУТРИМАТОЧНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ У ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ В АНАМНЕЗЕ

УДК: 618.177-021.6:618.15-002-022.7

■ **Цель исследования** — изучение микробного пейзажа влагалища и полости матки, а также морфологических изменений эндометрия у женщин с бактериальным вагинозом в анамнезе, использующих ВМК различных видов. В зависимости от медицинских показаний, желания женщины и после соответствующего обследования устанавливался медьсодержащий ВМК (30 женщин — 1 группа) или ЛНГ-система «Мирена» (34 женщины — 2 группа). Изучали характер аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища и полости матки у наблюдаемых женщин. Хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, ЦМВ, ВПГ, ВПЧ инфекции определяли в эндометрии и цервикальном канале методом ПЦР. Большинству женщин проведено морфологическое исследование биоптата эндометрия после удаления ВМК. Полученные результаты сравнили с бактериологическими и морфологическими данными 20 женщин с бактериальным вагинозом без ВМК в полости матки (группа сравнения) и 7 здоровых женщин (группа контроля). Статистическая обработка результатов проведена с использованием регрессионно-дисперсионного анализа с помощью программы Statistica 6.0 для ПК. Установлено, что рецидивирующий бактериальный вагиноз способствует развитию инфицирования эндометрия, при этом медьсодержащий ВМК предотвращает инфицирование полости матки только в течение первых трех лет. Увеличение срока использования ВМК приводит к частым рецидивам бактериального вагиноза, обязательному инфицированию эндометрия, прежде всего, *Enterococcus sp.* и *Ureaplasma urealyticum*, развитию хронического эндометрита у 35 % и гиперплазии эндометрия у 60 % женщин. ЛНГ-система «Мирена», напротив, тормозит развитие условно-патогенной микрофлоры в эндометрии, вероятно, тем самым предотвращая рецидивирование бактериального вагиноза, появление эндометрита и гиперпластических процессов эндометрия.

■ **Ключевые слова:** бактериальный вагиноз; внутриматочный контрацептив; Мирена; хронический эндометрит; гиперплазия эндометрия.

Бактериальный вагиноз (БВ) — самая распространенная причина не только вагинальной инфекции у женщин детородного возраста, но ряда грозных осложнений, возникающих после родов, аборт, внутриматочных манипуляций, использования внутриматочной контрацепции. Исследованиями [5, 6] продемонстрирована ассоциативная зависимость между БВ и развитием инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. Высокая концентрация микроорганизмов может приводить к проникновению бактерий в верхние отделы половых органов. Бактериальный вагиноз является фактором риска развития различной патологии: в 3,4-7 раз увеличивается частота послеабортного и послеродового эндометрита [6, 7, 9, 10], воспалительных процессов придатков матки, воспаление культи матки после гистерэктомии [8], преждевременных родов, хориоамнионита, самопроизвольных выкидышей, преждевременного излития околоплодных вод, невынашивания беременности [4] внутриутробного инфицирования плода, послеродового эндометрита [3].

Несмотря на эволюционно сложившиеся механизмы противoinфекционной защиты нижнего отдела полового тракта женщины, имеется достаточно много факторов, нарушающих баланс микроорганизмов и способствующих вегетации и инвазии в вагинальный эпителий транзитной микрофлоры. Среди них — внутриматочные контрацептивы (ВМК). В исследованиях С. Nilsson и соавт. (1981), Amsel R. и соавт. (1983), S. Wahab и соавт. (1985), М. Naukkamaa и соавт. (1986) показано, что применение ВМК приводит к увеличению количества анаэробов, прежде всего *Bacteroides*, и снижению лактобактерий во влагалище. Снижение колонизационной резистентности микрофлоры влагалища создает условия для восходящего инфицирования слизистой оболочки матки и маточных труб, способствуя развитию воспалительных заболеваний органов малого таза [1, 2, 9].

Учитывая вышесказанное, целью исследования явилось изучение микробного пейзажа влагалища и полости матки, а также морфологических изменений эндометрия у женщин с бактериальным вагинозом в анамнезе, использующих ВМК различных видов.

Материалы и методы

В зависимости от медицинских показаний, желания женщины и после соответствующего обследования устанавливался медьсодержащий ВМК (30 женщин — 1 группа) или ЛНГ-система «Мирена» (34 женщины — 2 группа). Полученные результаты сравнили с бактериологическими и морфологическими данными 20 женщин с бактериальным вагинозом без ВМК в полости матки (группа сравнения) и 7 здоровых женщин (группа контроля).

Мы изучили характер аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища и полости матки у наблюдаемых женщин. Исследование проводили до введения и после удаления ВМК. Десяти женщинам 1 группы с частыми рецидивами бактериального вагиноза дополнительно исследован микробный пейзаж заднего свода влагалища и полости матки в конце третьего года использования медьсодержащей ВМК.

Для культивирования аэробов применяли Brain Heart agar (Bio Merieux, Франция) с добавлением 5%-х эритроцитов человека, среду Эндо, желточно-солевой агар, Decosocell agar (Bio Merieux, Франция). Создание строго анаэробных условий достигали с помощью зарубежной системы Jos Pak (фирмы Oxoid) с химическим поглотителем кислорода и генератором углекислого газа и водорода (фирмы Bekton Dickenson), а также среды на высокопитательной ростовой основе (Columbia agar, Schaedler agar). Хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, ЦМВ, ВПГ, ВПЧ инфекции определяли в эндометрии и цервикальном канале методом ПЦР. С целью максимального исключения контаминации эндометрия микрофлорой влагалища и цервикального канала мы использовали устройство «Медицинский инструмент для отбора проб» (патент № 33870), позволяющее, на наш взгляд, выполнить поставленную задачу.

Большинству женщин проведено морфологическое исследование биоптата эндометрия после удаления ВМК. Статистическая обработка результатов проведена с использованием регрессионно-дисперсионного анализа с помощью программы Statistica 6.0 для ПК.

Результаты исследования

Проведенный анализ показал, что до введения ВМК нормоценоз влагалища имели большинство пациенток, у 12 — количество лактобактерий в биотопе было снижено до 55–65%, степень колонизации условно-патогенной флоры не превышала 103–104 КОЕ. Клинически женщины были здоровы. Полость матки практически стерильной была у всех пациенток, лишь у 6 из 64 выделялись *Corynebacterium sp.* с обогащенной среды.

В ходе диспансерного наблюдения оказалось, что у 10 женщин (30%) 1 группы к концу третьего года использования медьсодержащей ВМК появились жалобы, характерные для бактериального вагиноза, в последующем рецидивы возникали 2–4 раза в год, несмотря на лечение. У этих больных было выявлено изменение качественного состава микробного пейзажа в заднем своде влагалища, сопровождающееся отсутствием лактобактерий и высоким титром различной условно-патогенной микрофлоры. В полости мат-

ки женщин с частыми рецидивами БВ обнаруживались как монокультура *Enterococcus sp.*, *E.coli*, *Bacteroides sp.*, *Mobiluncus*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* в титрах не более 10^2 – 10^4 КОЕ. Следует отметить, что на 4–5 году наблюдения эпизоды БВ появились и у остальных больных 1 группы, тогда как использующие «Мирену» жалоб не предъявляли.

Обращало внимание, что у всех больных с часто рецидивирующим бактериальным вагинозом во влагалищном биотопе преобладали *Enterococcus sp.* и *E.coli*, и после удаления медьсодержащей ВМК они высевались в 1,5 раза чаще, чем у женщин группы сравнения на фоне полного отсутствия лактобактерий (табл. 1).

Обратная картина наблюдалась у женщин с бактериальным вагинозом в анамнезе при использовании ЛНГ-системы «Мирена». Вне зависимости от длительности использования этого типа ВМК в заднем своде влагалища были выделены только условно-патогенные микроорганизмы в клинически незначимых количествах (*Corynebacterium sp.*, *Staphylococcus epiderm.*, *Peptostreptococcus sp.*). Кроме того, обнаружен рост лактобактерий в высоком титре 106 КОЕ/мл у 7 (20,9%) женщин, как и у здоровых без ВМК (табл. 1). Это позволяет предположить, что использование ЛНГ-системы «Мирена» предотвращает развитие дисбиотических процессов во влагалище и способствует сохранению местных защитных реакций организма.

Данные бактериологического исследования подтверждены проведенным дисперсионным анализом, который показал, что медьсодержащая ВМК статистически значимо влияет на частоту выявления различных микроорганизмов во влагалище (расчетное значение критерия Фишера ($F_{\text{расч}} = 3,08$) для исследуемых подгрупп оказалось больше критического ($F_{\text{крит}} = 2,35$)).

В эндометрии после удаления медьсодержащего ВМК по истечении пяти лет различная микрофлора была выявлена у всех женщин (табл. 2).

Очевидно, что характер микрофлоры напоминал вагинальный спектр. Так же как и во влагалище, из эндометрия у женщин 1 группы после удаления ВМК чаще всего выделялись микробы кишечной группы. Факультативно-анаэробные (*Enterococcus sp.*, *E.coli*, *Staphylococcus aureus*) микроорганизмы высевались в ассоциации из 2–3 видов другой условно-патогенной специфической и неспецифической микробной флоры с достаточно высокой степенью колонизации (10^5 – 10^8 КОЕ/мл). Аналогичный микробный пейзаж обнаружен и у больных группы сравнения, но рост *Enterococcus sp.*, *E.coli*, *Staphylococcus aureus* встречался в 2 раза реже.

Таблица 1

Сравнительная характеристика микрофлоры из заднего свода влагалища у женщин после удаления ВМК

Микроорганизмы	Медьсодержащая ВМС n=30		Мирена n=34		БВ без ВМС n=20		Здоровые n=7	
	абс	%	абс	%		%		
<i>Enterococcus sp.</i>	25	83,3	—	—	11	55,7	—	—
<i>E.coli</i>	13	43,3	—	—	5	25	1	14
<i>Corynebacterium sp.</i>	—	—	7	20,9	5	25	1	14
<i>Klebsiella sp.</i>	—	—	—	—	3	15	—	—
<i>Streptococcus sp.B</i>	2	7	—	—	1	5,7	—	—
<i>Staphylococcus epiderm</i>	3	10,2	3	8,7	—	—	—	—
<i>Lactobacillus sp.I</i>	—	—	7	20,9	1	5	2	28
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	5	17,1	—	—	3	15	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6,8	—	—	2	10	1	14
<i>Bacteroides sp.</i>	9	30,6	—	—	6	29,4	1	14
<i>Mobiluncus</i>	12	40,8	—	—	7	37,3	—	—
<i>Proteus mirabilis</i>	4	13,6	—	—	3	15	—	—
<i>Mycoplasma hominis</i>	1	3,4	1	2,9	11	55,7	1	14
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	13	43,7	3	8,7	9	46,7	1	14
<i>Chlamydia trachomatis</i>	—	—	—	—	3	15	—	—
ВПЧ	2	6,8	—	—	2	10	—	—
ВПГ (I, II)	2	6,8	—	—	4	23	—	—

Таблица 2

Частота выявления различных микроорганизмов в полости матки у женщин после удаления ВМК

Микроорганизмы	Медьсодержащая ВМС n=30		Мирена n=34		БВ без ВМС n=20		Здоровые n=7	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Enterococcus sp.</i>	20*	66,7	—	—	7	35	1	14,3
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	2	6,7	—	—	4	20	—	—
<i>E.coli</i>	10	33,3	—	—	4	20	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	20	—	—	2	10	—	—
<i>Lactobacillus sp.I</i>	2	6,7	—	—	4	20	—	—
<i>Bacteroides sp.</i>	4	13,3	—	—	7	35	—	—
<i>Mobiluncus</i>	14***	46,	—	—	8	40	—	—
<i>Streptococcus sp.B</i>	1	3,3	—	—	1	5	—	—
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	3,3	—	—	1	5	1	14,3
<i>Klebsiella sp.</i>	1	3,3	—	—	1	5	—	—
<i>Proteus mirabilis</i>	5	16,7	—	—	4	20	—	—
<i>Mycoplasma hominis</i>	1	3,3	—	—	1	5	—	—
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	17**	56,7	—	—	10	50	1	14,3
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2	6,7	—	—	6	30	—	—
ВПЧ	3	10	—	—	—	—	—	—
ВПГ (I, II)	8	26,7	—	—	—	—	—	—

Проведенный дисперсионный анализ позволил заключить, что с увеличением длительности применения медьсодержащей ВМС частота

инфицирования эндометрия увеличивается в 15 раз. Высокий коэффициент сопряженности ($\chi^2_{\text{расч}} = 5,64$; $\phi = 0,54$) позволил заключить, что

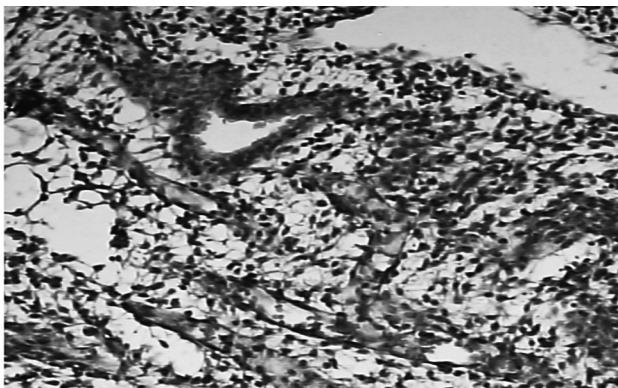


Рис. 1. Резкое усиление цитоза стромы при использовании медьсодержащего ВМК

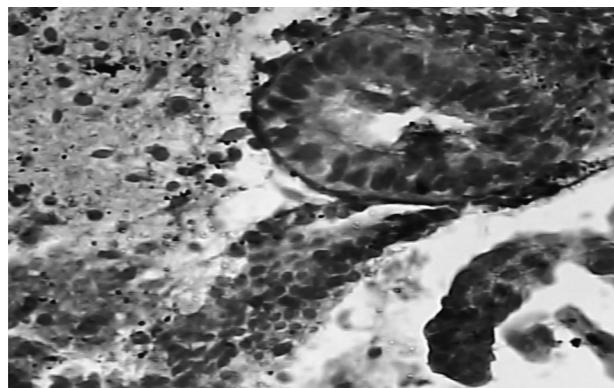


Рис. 2. Слабый цитоз стромы при использовании ЛНГ-системы «Мирена»

медьсодержащий ВМК к концу срока использования не препятствует инфицированности энтерококками. Влияние ВМК на частоту выделения других микроорганизмов статистически не значимо ($\chi^2_{\text{расч}} < \chi^2_{\text{крит}}$).

Выявленный полимикробный характер микрофлоры в эндометрии с преобладанием облигатно-анаэробных бактерий у большинства больных с рецидивирующим бактериальным вагинозом нередко сочетался со специфическими возбудителями: у каждой четвертой женщины на фоне медьсодержащего ВМК из эндометрия выделялся вирус простого герпеса и у каждой второй — *Ureaplasma urealyticum* (56,7%). Выделение *Ureaplasma urealyticum* из полости матки было характерно и для больных с бактериальным вагинозом без ВМК (51,3%).

Таким образом, обнаружена связь резкого нарушения биоценоза влагалища и инфекции в эндометрии на фоне применения медьсодержащего ВМК.

У женщин 2 группы, использующих ЛНГ-систему «Мирена», посев содержимого полости матки после удаления ВМК показал отсутствие роста патогенных микроорганизмов, в то время как даже у здоровых женщин микрофлора в содержимом полости матки обнаружена у 3 из 7 в небольшом титре (табл. 2).

Интенсивная обсемененность полости матки на фоне медьсодержащего ВМК у женщин с бактериальным вагинозом нашла отражение в изменении морфологических характеристик эндометрия. После удаления медьсодержащего ВМК соскоб, как правило, был обильным с наличием склеенных эритроцитов, резким усилением цитоза стромы и толстостенными сосудами базального слоя при гистологическом исследовании (рис. 1). Признаки хронического эндометрита имели 35% больных первой группы. Кроме того, использование медьсодержащего ВМК привело к развитию простой

формы гиперплазии без атипии в разных соотношениях компонентов (преобладала либо железистая, либо кистозная составляющая) у 60% женщин. В единичных наблюдениях выявлено усиление пролиферации эпителия по типу «веревочной лестницы», сосочковая пролиферация эпителия.

Морфологической особенностью соскобов эндометрия от женщин, использовавших ЛНГ-систему «Мирена», являлось отсутствие признаков хронического эндометрита и гиперпластических процессов. Объем соскоба был более скудным, практически во всех наблюдениях обнаружены единичные структуры типа «железа в железе» и неравномерный минимальный очаговый фиброз стромы. Лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы при использовании «Мирены» характеризуется слабовыраженным цитозом (рис. 2).

Очевидно, что качество микробного пейзажа и количество микроорганизмов, выделенных из полости матки на фоне медьсодержащего ВМК, способствуют развитию и поддержанию воспалительной реакции в эндометрии, проявляющейся в виде густой клеточности стромы, лимфогистиоцитарной инфильтрации и фиброза стромы, тогда как незначительная лимфоцитарная инфильтрация, развивающаяся в результате применения ЛНГ-системы, возникает как ответ на механическое раздражение эндометрия. Кроме того, постоянное выделение в окружающие ткани левоноргестрела из гормональной системы «Мирена» обладает выраженным антипролиферативным эффектом.

Таким образом, рецидивирующий бактериальный вагиноз способствует развитию инфицирования эндометрия, при этом медьсодержащий ВМК предотвращает инфицирование полости матки только в течение первых трех лет. Увеличение срока использования ВМК приводит к частым рецидивам бактериального вагиноза, обязатель-

ному инфицированию эндометрия, прежде всего *Enterococcus sp.* и *Ureaplasma urealyticum*, развитию хронического эндометрита у 35% и гиперплазии эндометрия у 60% женщин. ЛНГ-содержащая система «Мирена», напротив, тормозит развитие условно-патогенной микрофлоры в эндометрии, вероятно, тем самым предотвращая рецидивирование бактериального вагиноза, появление эндометрита и гиперпластических процессов эндометрия.

Литература

1. Анкирская А. С. Вагинальные инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (бактерии, грибы, микоплазмы): критерии диагностики // Материалы рабочего совещания дерматовенерологов и акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций». — М., 1999. — С. 6–7.
2. Бочков И. А., Крави М., Лянная А. М. Колонизационная резистентность симбиотов микрофлоры влагалища рожениц // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1997. — № 5. — С. 39–42.
3. Диагностика и лечение послеродового эндометрита / Горин В. С. [и др.] // Акуш. и гин. — 2001. — № 6. — С. 10–14.
4. Иванян А. Н., Мелехова Н. Ю., Кондратенко Н. Н. Папилло-вирусные инфекции шейки матки женского бесплодия // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 170–174.
5. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб.: ООО «Нева Люкс», 2001.
6. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Побединский Н. М. [и др.] // Акуш. и гин. — 2006. — № 6. — С. 24–27.
7. Ковтун О. Г., Орджоникидзе Н. В. Послеродовый эндометрит в современном акушерстве // Тез. докладов V Всероссийского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 100–101.
8. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / Белобородов С. М. [и др.] // Акуш. и гин. — 2001. — № 3. — С. 29–33.
9. Миннуллина Ф. Ф. Состояние эндометрия у женщин репродуктивного возраста при рецидивирующем бактериальном вагинозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2004.
10. Орлова В. С., Набережнев Ю. И. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, механизмы его регуляции и дисбиотические варианты // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 4. — С. 36–39.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Длительная надёжная контрацепция с лечебными преимуществами



объединяет преимущества
внутриматочной
и гормональной
контрацепции

обладает минимальным
системным влиянием
(местное действие
левоноргестрела)

• удобная

• долгосрочная

• обратимая

уменьшает объем,
длительность
и болезненность
менструаций

www.mirena.ru

Инструкция по применению МИРЕНА® (MIRENA®).
Внутриматочная система (ВМС) с левоноргестролом 20 мкг/24 часа
Состав: 52 мг левоноргестрела. Скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки.
Показания к применению: контрацепция, идиопатическая меноррагия, защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.
Противопоказания: беременность или подозрение на нее, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочеполового тракта, послеродовой эндометрит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки с признаками атипии, злокачественные процессы матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, рак молочной железы, повышенная чувствительность к компонентам препарата.
Побочное действие: К обычным побочным действиям (отмечаемым более чем у 10% женщин, использующих Мирену®), относятся изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атрезия фолликулов.
Подробная информация содержится в инструкции по применению.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

FEATURES OF APPLICATION OF VARIOUS INTRAUTERINE CONTRACEPTIV AT WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS IN THE ANAMNESIS

Maltceva L. I., Gafarova E. A., Shustova L. V.

■ **Summary:** The purpose of research is studying of a qualitative and quantitative composition of vagina and endometrium microflora and morphological changes at women with bacterial vaginosis in the anamnesis, who using various kinds of intrauterine contraceptiv. Depending on medical indications and desire of the woman, copper intrauterine contraceptive (30 women — 1-st group) or levonorgestrel-relising intrauterine contraceptiv (34 women — 2-nd group) was used. The character of aerobic and unaerobic microflora in vagina and uterus cavities at observable women have studied. *Chlamida trachomatis*, *mycoplasmas*, *ureaplasmas*, CMV, HVS, HPV infections in endometrium and cervical chanal were detected by PCR method. The morphological research of endometrium was carried out to the majority of women after removal of intrauterine contraceptiv. The received results have compared to bacteriological and morphological data of 20 women with bacterial vaginosis without intrauterine con-

traceptiv (group of comparison) and 7 healthy women (group of the control). Statistical processing of results is lead with use of the regressive-dispersive analysis by means of program Statistica 6.0 for the personal computer.

It is established, that bacterial vaginosis promotes development of contamination of endometrium. Thus copper intrauterine contraceptive prevents contamination of uterus cavity only within first three years. The increase in term of copper intrauterine contraceptive using leads to frequent recurrences of bacterial vaginosis, obligatory contamination of endometrium, first of all, *Enterococcus sp.* and *Ureaplasma urealyticum*. Development of chronic endometritis is observed at 35% and hyperplasia of endometrium at 60% of women. Levonorgestrel-relising intrauterine contraceptive development of pathogenic and opportunistic microorganisms in endometrium, on the contrary, brakes. Possible it prevents recurrences of bacterial vaginosis, development of endometritis and hyperplastic processes of endometrium.

■ **Key words:** bacterial vaginosis; intrauterine contraceptiv; «Mirena»; chronic endometritis; hyperplasia of endometrium.

■ Адреса авторов для переписки

Мальцева Лариса Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой.

Гафарова Елена Алековна — к. м. н., ассистент кафедры.

Шустова Лариса Викторовна — соискатель кафедры.

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» кафедра акушерства и гинекологии №1

Республика Татарстан, г. Казань, ул. Б. Красная, 51.

E-mail: lenochkae@list.ru

Maltceva Larisa Ivanovna — d. m. s., professor, cheaf of department.

Gafarova Elena Alekovna — k. m. s., assistant of department.

Shustova Larisa Viktorovna — the competitor of department.

Kazan state medical academy, obstetrics and gynecology department №1 Tatarstan Republic, Kazan, B. Krasnaya st., 51.

E-mail: lenochkae@list.ru