



На правах рукописи

**СТРУКОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У  
ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ**

14.01.01 Акушерство и гинекология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Уфа – 2013

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор  
**Константинова Ольга Дмитриевна**

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор  
**Корнеев Геннадий Иосифович**

Официальные оппоненты: **Ящук Альфия Галимовна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой акушерства и  
гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Башкирский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России

**Казачкова Элла Алексеевна**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ  
ВПО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация – Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450000, г. УФА, ул. Ленина, д 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

М.М. Валеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Профилактика и лечение воспалительных заболеваний гениталий приобретают в настоящее время большое значение в связи с их распространенностью (Прилепская В.Н., 2010; Mosher W.D., 2004; Arcanges C., 2007) и частыми последствиями в виде нарушения репродуктивной функции (Серов В.Н., 2008; Даташвили С.С. и соавт., 2010; Avecilla-Palau A., Moreno V., 2003).

Как указывают В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина (2006), возникновение воспалительных заболеваний половых органов определяют этиологический и провоцирующий факторы, обуславливающие основные механизмы инвазии и активации микробного агента. Среди этих факторов одно из первых мест занимают внутриматочные контрацептивы (Макаренко Т.А. и соавт., 2012; Петров Ю.А., 2012). На основании многочисленных данных, использование внутриматочной контрацепции, которая до настоящего времени является одним из наиболее распространенных методов предохранения от беременности (Микова В.Н., 2010; Прилепская В.Н., 2010; Фозилбеков Р.А., 2010; Arcanges C., 2007), представляет очень важный фактор, провоцирующий развитие воспалительных заболеваний гениталий (Трубкина Е.В., 2004; Martinez F., 2009).

Как указывают С.В. Хлыбова, Е.Г. Зайцева, В.С. Комарова (2010), Reron A. (2003), частота воспалительных осложнений при использовании внутриматочного контрацептива (ВМК) зависит от его типа и длительности ношения.

Однако данные о влиянии различной длительности внутриматочной контрацепции на возникновение воспалительных осложнений крайне разноречивы.

**Степень разработанности темы исследования.** Не существует определенного мнения о влиянии процедуры извлечения ВМК на воспалительные осложнения в последующем, тем более о роли при этом длительности непрерывной экспозиции. Но имеются данные о возможности возникновения различных осложнений, в том числе хронического эндометрита, после извлечения спирали (Прилепская В.Н., 2006).

Удаление ВМК, относящееся к «малым» гинекологическим операциям, следует проводить на фоне рациональной антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений (Светачев М.М., 2005; Краснопольский В.И. и соавт., 2006; Цветкова Т.П. и соавт., 2009), которое заключается в однократном (или максимум трехкратном) интраоперационном введении антибиотика или превентивной терапии.

Однако антибиотик не всегда даёт достаточный эффект и, кроме того, оказывает отрицательное воздействие на нормальную микрофлору (Мартикайнен З.М. и соавт., 2001). Рациональным направлением оптимизации подобных ситуаций является создание новых сочетанных лечебно-профилактических методов, способствующих и ликвидации возбудителя, и восстановлению метаболических и иммунологических процессов, связанных с жизнедеятельностью нормальной микрофлоры, что может быть достигнуто сочетанием лекарственных средств с разносторонним лечебным действием

(Ярилин А.А. и соавт., 2006). С этой точки зрения нам представлялось перспективным использовать при извлечении ВМК минимальное количество антибиотика в комплексе с пробиотиком. К последним относятся препараты микробного происхождения, содержащие живые или убитые апатогенные для человека микроорганизмы или их компоненты и метаболиты (Ющук Н.Д. и соавт., 2001).

В Оренбурге создан препарат «Споробактерин», содержащий живые бактерии штамма *Bacillus subtilis* 534, которые продуцируют антибиотик белковой природы широкого спектра действия, целый ряд протеолитических ферментов и иммуномодулятор (Никитенко В.И. и соавт., 1986). В настоящее время споробактерин с успехом применяется для восстановления нормального биоценоза организма, профилактики хирургической инфекции и лечения ряда воспалительных процессов (Неверов А.Н., 2005). Е.И. Высоцкая (2007) показала эффективность использования пробиотика «Споробактерин жидкий» для профилактического лечения воспалительных процессов внутренних половых органов на фоне оперативного лечения пролапса гениталий.

Всё сказанное предопределяет актуальность представленной работы.

**Цель исследования:** определить клинико-морфологические проявления патологии репродуктивного тракта и микробиологические изменения его биотопов после разной экспозиции внутриматочной контрацепции и разработать рациональный периоперационный лечебно-профилактический метод для процедуры извлечения ВМК.

**Задачи исследования:**

1. Оценить клинические и морфофункциональные изменения на разных уровнях генитального тракта и микробиологические показатели его биотопов при непрерывной внутриматочной контрацепции 5-9 лет.
2. Сравнить диагностическую информативность клинических и морфологических показателей для выявления различных патологических процессов (хронический эндометрит, нарушения менструального цикла, хронический цервицит, аденомиоз) при сроках экспозиции контрацептива 5-6 и 7-9 лет.
3. Изучить динамику микробиологических показателей через 10 дней после извлечения ВМК на фоне разных лечебно-профилактических методов и в зависимости от сроков контрацепции.
4. Определить динамику клинических и морфофункциональных изменений через три месяца после извлечения ВМК на фоне разных лечебно-профилактических методов при 5-6-летней и 7-9-летней экспозиции.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведен сравнительный анализ информативности клинических и морфологических параметров для диагностики патологических процессов репродуктивного тракта при разных сроках внутриматочной контрацепции.

Выявлена корреляционная связь патологических состояний репродуктивного тракта на фоне пролонгированной внутриматочной контрацепции со степенью инфицированности данного биотопа.

Впервые разработан лечебно-профилактический метод предупреждения воспалительных осложнений, связанных с извлечением ВМК при длительной экспозиции, заключающийся в сочетании периоперационного десятидневного курса приёма лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* (сенной палочки) и однократной интраоперационной инъекции цефалоспоринового антибиотика III поколения. Эффективность указанного метода доказана путём сравнения с монотерапией антибиотиком (интраоперационная инъекция).

Впервые изучено изменение микробиоценоза биотопов влагалища, цервикального канала и полости матки на фоне приёма пробиотика у пациенток с разной длительностью внутриматочной контрацепции.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Полученные результаты исследования позволили разработать схему превентивной терапии воспалительных осложнений внутренних гениталий после длительной внутриматочной контрацепции, которая заключается в назначении лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* (сенной палочки) в течение 5 дней до и 5 дней после удаления контрацептива и однократной инъекции цефалоспоринового антибиотика III поколения.

Анализ результатов проведённой работы свидетельствует о снижении информативности клинических методов диагностики в сравнении с морфологическими методами у пациенток с 5-6-летней внутриматочной контрацепции. Увеличение срока экспозиции контрацептива до 7-9 лет нивелирует выявленные различия, что свидетельствует о необходимости проведения морфологических исследований эндометрия у пациенток независимо от срока экспозиции.

**Методология и методы исследования.** Под наблюдением находились 114 женщин репродуктивного возраста (средний возраст  $36,4 \pm 5,1$  года), обратившихся для удаления ВМК после 5-9 лет непрерывного применения.

Критерии включения: отсутствие острых воспалительных процессов; согласие на исследование.

Критерии исключения: наличие специфических инфекционных процессов, бактериального вагиноза, экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, дисфункционального маточного кровотечения, опухолевидных образований придатков неуточненной этиологии.

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от срока ношения ВМК. В 1 группу вошли 54 женщины с 5-6-летней контрацепцией, во 2 группу – 60 с 7-9-летней. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от метода лечения, на фоне которого проводилось извлечение ВМК. Женщинам первых подгрупп проводилось комплексное лечение, включающее десятидневный

курс (5 дней до извлечения контрацептива и 5 дней после) лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* (сенной палочки) per os по 2 мл 2 раза в день и однократную внутримышечную инъекцию цефалоспоринового антибиотика III поколения 0,5 г интраоперационно. Пациенткам вторых подгрупп вводился только антибиотик однократно.

Контрольную группу составили 19 практически здоровых женщин того же возраста, никогда не использовавших внутриматочную контрацепцию.

*Характеристика методов исследования.* Детальное клиническое обследование пациенток проводилось перед извлечением ВМК и через три месяца после манипуляции согласно приказу № 572н МЗ РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий).

УЗИ осуществлялось на 21-24 день менструального цикла при помощи прибора «Аloka 4000» (Япония), работающего в реальном масштабе времени, трансабдоминальными датчиками с частотой 3,5 МГц и трансвагинальными конвексными датчиками с частотой 5,0 МГц.

Микробиологические исследования отделяемого из влагалища и цервикального канала выполнялись при первичном приеме пациенток, а также через 10 дней после извлечения спирали. Посев из полости матки брался непосредственно при удалении контрацептива. Идентификация микрофлоры проводилась согласно приказу №535 МЗ РФ от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Параллельно с забором материала на посев определяли кислотность влагалищного содержимого.

Для диагностики внутриматочной патологии проводилось гистологическое исследование соскобов эндометрия и слизистой цервикального канала, полученных устройством для внутриматочной биопсии УВБ – «Вектор». Забор материала осуществлялся на 22-27 день менструального цикла, первый раз – у всех обследуемых непосредственно после извлечения спирали, повторно – через 3 месяца после манипуляции только пациенткам с выявленными ранее воспалительными изменениями. Гистологические препараты готовились по стандартной методике. Цитологическое исследование соскобов с шейки матки проводилось всем обследуемым женщинам при первичном обращении и через 3 месяца после извлечения ВМК.

Результаты исследования были статистически обработаны с использованием пакета программ «STATISTICA 6.1». Достоверность изменения показателей на фоне терапии определялась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, точного критерия Фишера с установленным уровнем значимости  $p < 0,05$ . Для изучения взаимосвязи между изучаемыми параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Непрерывная внутриматочная контрацепция в течение 5 и более лет способствует ухудшению микробиоценоза репродуктивного тракта и ассоциированному с ним развитию воспалительных процессов, а также нарушению менструального цикла и, возможно, к возникновению некоторых других патологических процессов. Увеличение срока экспозиции внутриматочного контрацептива прямо пропорционально частоте и выраженности каждой конкретной патологии.
2. Морфофункциональные изменения эндометрия, эндоцервикса и экзоцервикса у пациенток с разным сроком экспозиции внутриматочного контрацептива имеют различную степень выраженности и напрямую зависят от инфицированности данного биотопа.
3. Лиофилизированная микробная масса живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* (сенной палочки) в сочетании с цефалоспориновым антибиотиком III поколения может быть использована для профилактики осложнений, связанных с удалением внутриматочного контрацептива.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования, научные положения и выводы диссертации базируются на репрезентативном объеме фактического материала. Обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается использованием комплекса соответствующих требованиям клинических, микробиологических, морфологических методик, применением современных методов статистического анализа, публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых изданиях.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в практическую лечебную деятельность муниципального перинатального центра г. Оренбурга и гинекологического стационара Оренбургской областной клинической больницы №2, а также включены в учебную программу постдипломного образования на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия».

Основные положения диссертации и результаты исследований доложены и обсуждены на VII Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине (Тула, 2008), II региональном научном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 2008), Всероссийской юбилейной научно-практической конференции патологоанатомов с международным участием к 100-летию профессора П.Г. Подзолкова «Актуальные вопросы современной патологии» (Красноярск, 2008), III Международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства и гинекологии» (Москва, 2009), Всероссийской научно-практической конференция «Амбулаторно-

поликлиническая практика – платформа женского здоровья» (Москва, 2009), II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых в рамках «Дней молодежной медицинской науки ОрГМА», посвященной памяти чл.-корр. АМН СССР, профессора Ф.М. Лазаренко (Оренбург, 2013).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

При клиническом обследовании женщин, обратившихся для извлечения ВМК после 5-9-летней экспозиции и считавших себя здоровыми, более чем у половины была выявлена какая-либо патология генитального тракта, в том числе хронический эндометрит (ХЭ), нарушения менструального цикла (НМЦ), хронический цервицит (ХЦ), аденомиоз, кисты яичников, эктопия шейки матки, миома матки. При сравнении частоты встречаемости разных патологических процессов у пациенток обеих групп отмечалось превалирование нарушений у женщин с более длительным сроком контрацепции (табл. 1).

Так, у пациенток 2 группы статистически достоверно чаще встречались НМЦ (61,4% против 35,2%) и ХЭ (38,2% против 16,7%). Несколько чаще выявлялся также ХЦ (28,3% и 16,7% соответственно), но различия не достигали достоверности. Незначительно чаще у пациенток 2 группы, по сравнению с первой, выявлялся аденомиоз (10,0% и 7,4% соответственно) и миома матки (16,6% и 14,8% соответственно), одинаково часто встречались кисты яичников (по 5,0%), и только эктопия шейки матки несколько чаще отмечалась у пациенток 1 группы, чем второй (22,2% и 18,3% соответственно).

При сравнении полученных данных с результатами исследования женщин контрольной группы следует отметить, что в контроле ни разу не выявлялся ХЭ, а НМЦ отмечались достоверно реже, чем у пациенток 1, и 2 группы (15,8%, 35,2%, 61,4% соответственно).

Таблица 1

Сравнение частоты патологических процессов у женщин с разным сроком внутриматочной контрацепции

Патологические процессы	1 группа (n=54) (абс./%)	2 группа (n=60) (абс./%)	Контрольная группа (n=19) (абс./%)
Эктопия шейки матки	12 (22,2%)	11 (18,3%)	4 (21,0%)
Хронический цервицит	9 (16,7%)	17 (28,3%)	4 (21,0%)
Хронический эндометрит	9 * ** (16,6%)	23 * ** (38,2%)	—
Аденомиоз	4 (7,4%)	6 (10,0%)	1 (5,3%)
Миома тела матки	8 (14,8%)	10 (16,6%)	2 (10,5%)
Кисты яичников	3 (5,5%)	3 (5,0%)	—
НМЦ	19 * ** (35,2%)	37 * ** (61,4%)	3 (15,8%)

Примечание: \* - достоверность различий между группами, \*\* - достоверность различий с контролем

Для гистологического исследования брался соскоб эндометрия и слизистой цервикального канала, а для цитологического – мазок слизистой шейки матки. Результаты гистологического исследования эндометрия приведены в таблице 2.

Таблица 2

Частота различных гистологических изменений эндометрия у пациенток с разным сроком внутриматочной контрацепции

Характер патологии	1 группа (n=54)	2 группа (n=60)
Соответствие эндометрия фазе менструального цикла:		
Полная трансформация (поздняя фаза секрети)	37 * (68,5%)	28 * (46,6%)
Запаздывание трансформации (ранняя фаза секрети)	15 (27,7%)	23 (38,4%)
Отсутствие трансформации (фаза пролиферации)	2 * (3,7%)	9 * (15,0%)
Гиперплазия эндометрия:	3 * (5,5%)	11 * (18,3%)
Эстрогенный тип	2 (3,7%)	9 (15,0%)
Смешанный тип	1 (1,8%)	2 (3,3%)
Воспалительные изменения эндометрия	13 * (24,0%)	24 * (40,0%)
Хронический эндометрит I ст.	10 (18,5%)	9 (15,0%)
Хронический эндометрит II ст.	3 * (5,5%)	14 * (23,3%)
Хронический эндометрит III ст.	—	1 (1,6%)

Примечание: \* - достоверность различий между группами

Гистологическое исследование соскоба эндометрия позволило выявить асинхронное его изменение (несоответствие сроку менструального цикла) у части женщин обеих групп, чаще второй (43,4%), чем первой (31,5%). Частота возникновения железистой гиперплазии эндометрия (ЖГЭ) и воспалительных его изменений также определялась сроком ношения ВМК. ЖГЭ в 1 группе имела место только в 5,5% случаев, а во второй группе в 18,3%; ХЭ достоверно чаще выявлялся у пациенток 2 группы (40,0%), чем первой (24,0%), причем во 2 группе воспалительный процесс был более выражен: достоверно чаще отмечалась II его степень (23,3% против 5,5% в 1 группе), а III степень ХЭ была только у одной пациентки с 9-летним сроком ношения ВМК.

Хронический эндоцервицит и экзоцервицит выявлялись достоверно чаще у пациенток 2 группы, чем первой (эндоцервицит в 66,6% и 35,2% соответственно; экзоцервицит в 71,6% и 38,8% соответственно). Тяжесть воспалительных изменений была более выражена при ношении контрацептива 7-9 лет.

При сравнении выявляемости различных патологических состояний клиническими и морфологическими методами было установлено, что результаты обоих методов совпадали в подавляющем большинстве случаев при выявлении ХЭ (86,1% случаев) и НМЦ (82,7% случаев) и несколько реже при диагностике эктоцервицита (66,1% случаев). Более редкое совпадение в последнем случае связано со значительно большей информативностью цитологического исследования по сравнению с клиническим, что подтверждается выявлением эктоцервицита только цитологически у 33,1% пациенток, притом что только клинически он не выявлялся ни разу. С этой же точки зрения логично предположить, что ХЭ выявлялся лучше гистологически, чем клинически: гистологически он был выявлен в 2 раза чаще, чем клинически (8,7% и 4,3% случаев); НМЦ, наоборот, чаще выявлялись клинически (10,4%), чем только гистологически (6,1%). Можно также отметить, что ХЭ, являющийся основным осложнением длительного ношения внутриматочной контрацепции, при 5-6-летнем сроке выявлялся заметно реже клинически, чем гистологически (3,7% и 11,1% соответственно), а при более длительном сроке ношения он уже выявлялся обоими методами примерно одинаково. Поэтому у пациенток с 5-6-летним сроком внутриматочной контрацепции при сомнительном клиническом диагнозе хронического эндометрита необходимо проведение гистологического исследования.

Изучение микробиоценоза генитального тракта перед извлечением ВМК показало более выраженное его изменение во всех биотопах у женщин 2 группы, чем первой. У пациенток 2 группы достоверно чаще, чем у 1 группы, отмечались II и III степени дисбиоза (31 из 60 – 51,5% и 14 из 54 – 26,0% соответственно) и достоверно реже – нормоценоз и I степень дисбиоза (29 из 60 – 48,0% и 40 из 54 – 74,0% соответственно). Что касается степени чистоты мазка, то I степень достоверно чаще отмечалась у пациенток 1 группы, чем второй (14 из 54 – 26,0% и 4 из 60 – 6,6% соответственно), а III степень чистоты мазка достоверно чаще у 2 группы, чем у первой (12 из 60 – 20,0% и 3 из 54 – 5,5% соответственно); вторая степень одинаково часто выявлялась в обеих группах.

В биотопе цервикального канала пациенток 2 группы, по сравнению с первой, отмечалось достоверное увеличение частоты высеваемости и показателя микробной обсемененности (ПМО) ассоциативной флоры (энтеробактерий и коринебактерий) и меньшее значение этих показателей доминантной (лактобактерий и бифидобактерий); во влагалище аналогичные различия тех же показателей были достоверны только у энтеробактерий и лактобактерий.

Таким образом, микробиоценоз влагалища и цервикального канала по всем изученным показателям был несколько больше изменен у женщин с внутриматочной контрацепцией более 6 лет.

При сравнении результатов посевов из полости матки у пациенток с разным сроком внутриматочной контрацепции отмечалась тенденция к увеличению частоты ассоциаций микроорганизмов и частоты высеваемости всех видов выделенной ассоциативной микрофлоры (коагулазоотрицательных стафилококков (КОС), золотистого стафилококка, энтеробактерий, пептококков) у женщин

второй группы, чем первой; однако различия не достигали статистической достоверности. Полученные результаты позволяют считать, что длительная внутриматочная контрацепция способствует инфицированию полости матки, несколько более выраженному при 7-9-летней экспозиции, чем 5-6-летней, но длительность экспозиции имеет меньшую значимость для микробиоценоза биотопа матки, чем цервикального канала и влагалища.

Микробиологические исследования, проведенные через десять дней после извлечения ВМК на фоне сочетания лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма *Bacillus subtilis* (сенной палочки) с цефалоспориновым антибиотиком III поколения, выявили улучшение микробиоценоза биотопов репродуктивного тракта, что проявлялось уменьшением частоты высеваемости и степени обсемененности ассоциативной микрофлоры и увеличением этих показателей доминантной, а также более частым наступлением нормоценоза биотопа влагалища.

В 1 подгруппе 1 группы наблюдалась положительная динамика высеваемости 4 (влагалище) и 5 (цервикальный канал) видов, а во 2 подгруппе этой группы – отрицательная динамика 3 видов в цервикальном канале при отсутствии динамики во влагалище. В 1 подгруппе 2 группы положительную динамику высеваемости во влагалище имели 4 вида против 1 вида 2 подгруппы, а в цервикальном канале – 6 видов против 1 (рис. 1.).



Рис. 1. Динамика высеваемости микроорганизмов после извлечения внутриматочного контрацептива

Полученные данные свидетельствуют, что после извлечения ВМК на фоне использования антибиотика и пробиотика микробиоценоз репродуктивного тракта улучшался, а при использовании только антибиотика отмечалось, наряду с улучшением единичных показателей, ухудшение высеваемости трёх видов микроорганизмов (достоверное уменьшение высеваемости лактобактерий и бифидобактерий, увеличение роста грибов рода *Candida*) из цервикального канала у пациенток после 5-6-летней внутриматочной контрацепции. Несмотря на такую динамику микробиоценоза после более короткой экспозиции ВМК, сравнение у пациенток с разным сроком контрацепции высеваемости микрофлоры после процедуры извлечения на фоне одинакового лечебно-профилактического метода выявило несколько большие изменения микробиологических параметров

биотопов репродуктивного тракта после более длительной экспозиции ВМК, но влияние длительности контрацепции нельзя считать существенным.

При клиническом исследовании через 3 месяца после извлечения ВМК у 73 женщин динамики состояния репродуктивного тракта не отмечено, в том числе у 22, как и исходно, патологии не было. У большинства остальных пациенток (32 из 41) наступило улучшение, которое проявлялось исчезновением признаков воспалительного процесса эндометрия и экзоцервикса и нормализацией менструального цикла, у 1 пациентки – исчезновением кисты яичника. Небольшое ухудшение наступило только у 9 пациенток (7,9%), у которых впервые выявилось 11 патологических изменений (не диагностированных перед процедурой): у семи пациенток – аденомиоз, у четырех – ХЦ, у двух – НМЦ.

У пациенток, получивших споробактерин (первые подгруппы обеих групп), улучшение наступало достоверно чаще (22 из 60 – 36,5%), чем у пациенток вторых подгрупп, получивших только антибиотик (10 из 54 – 18,5%).

Таким образом, благоприятное влияние пробиотика на динамику клинических параметров было выявлено после и 5-6-летней, и 7-9-летней внутриматочной контрацепции, но через 3 месяца после процедуры при 7-9-летней экспозиции, как и исходно, осталось больше патологических процессов репродуктивного тракта, чем при 5-6-летнем сроке: ХЭ – в 25,0% против 3,7% ( $p < 0,01$ ), НМЦ – в 42,2% против 24,0% ( $p < 0,05$ ), ХЦ – в 23,3% против 16,6%, аденомиоз в 20,0% против 9,2% ( $p < 0,05$ ) (рис.2.).

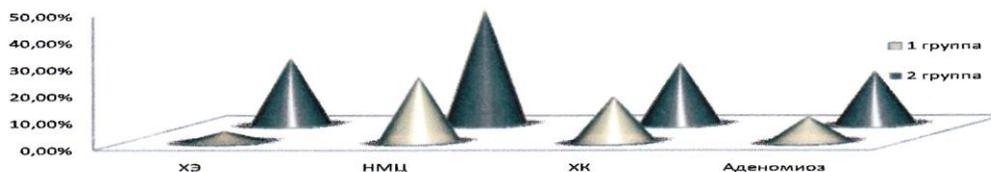


Рис. 2. Сравнение количества патологических процессов репродуктивного тракта через 3 месяца в зависимости от срока внутриматочной контрацепции

Повторное морфологическое исследование эндометрия, эндоцервикса и экзоцервикса, проведенное через 3 месяца после извлечения ВМК у пациенток, имевших изначально соответствующую патологию, выявило существенную положительную динамику – нормализацию и улучшение более половины патологических процессов (118 из 187 – 63,1%), 63 из них сохранились (33,7%). Ухудшение наступало очень редко (3,2%) и только у пациенток, не получивших споробактерина, в том числе усиление воспалительной реакции в трех случаях ХК и в двух хронического цервицита (ХЦ), а в одном – прогрессирование НМЦ (табл. 4).



Кроме того, при извлечении ВМК на фоне применения антибиотика и пробиотика достоверно чаще, чем после одного антибиотика, нормализовалось состояние эндометрия и эндоцервикса и приближались к достоверности различия в частоте нормализации НМЦ и состояния экзоцервикса. В результате этого через 3 месяца после извлечения ВМК на фоне приема споробактерина в первых подгруппах частота оставшихся морфологических изменений была несколько меньше, чем во вторых. Из 60 пациенток, получивших споробактерин, ХЭ выявлялся у 7 (11,6%), НМЦ у 7 (11,6%), ХЦ у 13 (21,6%), ХК у 20 (33,2%). У женщин, не получивших споробактерин, ХЭ был зафиксирован у 15 из 54 (27,7%), НМЦ у 10 (18,5%), ХЦ у 20 (37,5%), ХК у 24 (44,4%).

Таким образом, после приёма споробактерина частота ХЭ и ХЦ была достоверно реже (11,6% против 27,7%; 21,6% против 37,5%,  $p < 0,05$ ), а НМЦ и ХК также выявлялись несколько реже (11,6% против 18,5% и 33,2% против 44,4% соответственно), но эти различия не достигали достоверности (рис 3.).

Индивидуальный анализ морфологических изменений показал, что после 7-9-летней внутриматочной контрацепции сохраняются более выраженные морфологические изменения, чем после 5-6-летней контрацепции.

Таким образом, результаты морфологических, как и клинических исследований свидетельствуют о целесообразности использования курса лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* при извлечении ВМК.

При сравнении данных клинического и морфологического исследований через 3 месяца после извлечения отрицательные результаты того и другого метода совпадали очень часто (96,6%), а диагностировалось часто обоими методами только НМЦ (88,0% случаев), в то время как воспалительные процессы были клинически диагностированы немного более чем у половины пациенток (52,0% - 59,0%), имеющих эти процессы по морфологическим критериям. Это свидетельствует о целесообразности проведения гистологического контроля в отдаленном периоде после извлечения ВМК при любом сроке экспозиции.

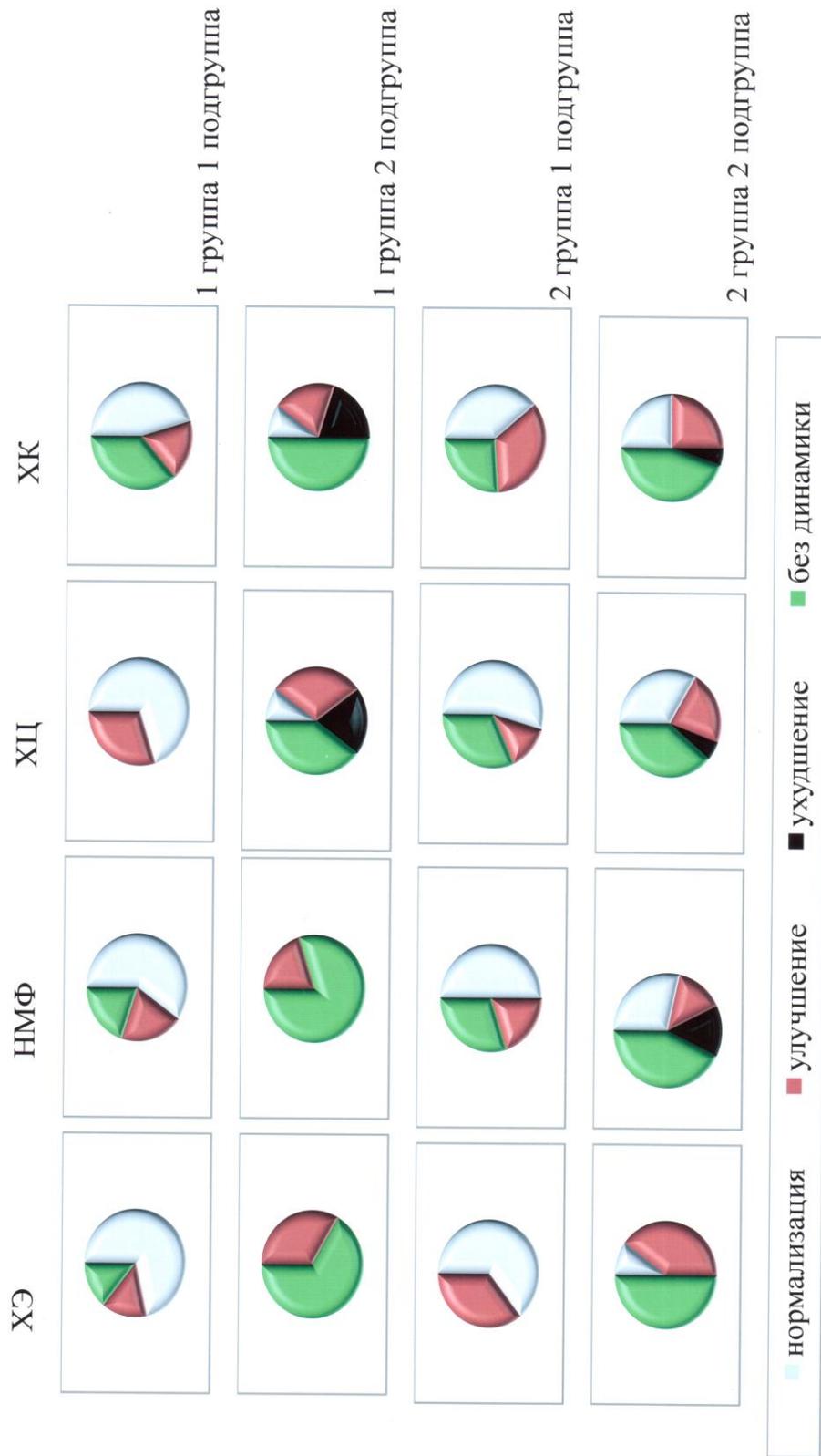


Рис. 3 Динамика разных морфологических изменений у пациенток всех подгрупп

## ВЫВОДЫ

1. Непрерывная внутриматочная контрацепция в течение 5-9 лет способствует ухудшению микробиоценоза биотопов генитального тракта и возникновению в них воспалительных изменений, связанных между собой, о чём свидетельствуют достоверные прямые корреляции наличия морфологических признаков экто- и эндоцервицита ( $r=0,7$ ), гиперплазии слизистой оболочки цервикального канала и железистой гиперплазии эндометрия ( $r=0,5$ ), эндоцервицита и эндометрита ( $r=0,6$ ), пролиферативных процессов в шейке матки и цервикальном канале ( $r=0,8$ ), а также клинические данные о достоверно более частом возникновении у пациенток с цервицитом хронического эндометрита ( $p<0,001$ ) и эктопии шейки матки ( $p<0,05$ ), чем у пациенток без цервицита.
2. Развитие воспалительных процессов репродуктивного тракта при внутриматочной контрацепции связано с ухудшением микробиоценоза, что подтверждается достоверными прямыми корреляциями между возникновением хронического цервицита и наличием в цервикальном канале КОС ( $r=0,5$ ) и коринебактерий ( $r=0,4$ ) и между возникновением хронического эндометрита и высеваемостью из полости матки КОС ( $r=0,5$ ) и энтеробактерий ( $r=0,4$ ). Данные изменения выражены в большей степени у пациенток с длительностью внутриматочной контрацепции более 6 лет.
3. Клинические данные свидетельствуют, что после 7-9-летней внутриматочной контрацепции, по сравнению с 5-6-летней, статистически достоверно чаще встречаются НМЦ (61,4% против 35,2%) и ХЭ (38,2% против 16,7%), а также имеется тенденция к учащению ХЦ, аденомиоза, миомы тела матки. Морфологические исследования подтверждают достоверно более частые и более выраженные воспалительные изменения экто-, эндоцервикса и эндометрия после внутриматочной контрацепции длительнее 6 лет.
4. Через 10 дней после извлечения ВМК на фоне комплексного лечения, состоящего из 10-дневного курса приема лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* и однократной инъекции цефалоспоринового антибиотика III поколения, или только инъекции антибиотика отмечается меньшая частота высеваемости и степень обсеменённости ассоциативной микрофлоры и увеличение этих показателей доминантной, большая частота наступления нормоценоза влагалища, причем результаты достоверно лучше при использовании комплексной терапии. Длительность контрацепции существенно не влияет на состояние микробиоценоза репродуктивного тракта после её прекращения.
5. Через три месяца после извлечения ВМК у пациенток, получивших пробиотик, по сравнению с не получившими его, клинические параметры улучшаются чаще (36,5% против 18,5% случаев,  $p<0,05$ ) и, согласно морфологическим данным, реже выявляется ХЭ (11,6% против 27,7%,

$p < 0,05$ ) и ХЦ (21,6% против 37,5%,  $p = 0,05$ ). Более длительная внутриматочная контрацепция приводит к сохранению в дальнейшем большего количества патологических процессов, особенно сочетанных, чем 5-6-летняя: через 3 месяца клинически хронический эндометрит зафиксирован в 25,0% против 3,7% ( $p < 0,01$ ), нарушения менструального цикла – в 42,2% против 24,0% ( $p < 0,05$ ), хронический цервицит в 23,3% против 16,6% ( $p > 0,05$ ), аденомиоз – в 20,0% против 9,2% ( $p > 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Извлечение ВМК после непрерывной 5-9-летней экспозиции следует проводить на фоне разработанного сочетанного периоперационного лечебно-профилактического метода, включающего десятидневный курс приёма лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* в течение 5 дней до и 5 дней после удаления контрацептива и однократной интраоперационной инъекции цефалоспоринового антибиотика III поколения.
2. Женщинам с внутриматочной контрацепцией следует проводить ежегодное контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза.
3. У пациенток, использующих ВМК 5-6 лет, при подозрении на хронический эндометрит без убедительных клинических данных уточнение диагноза возможно только на основании морфологического исследования, так как при этом сроке контрацепции изменения эндометрия клинически еще выявляются реже, чем морфологически.
4. После извлечения длительно используемого ВМК, убедительно исключить хронический эндометрит также позволит только морфологическое исследование, которое почти в 2 раза чаще у этой категории выявляет процесс, чем клинические методы.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Струкова, В.А. Структурные изменения эндометрия при длительном ношении ВМС. / В.А. Струкова, Л.В. Сапрыкина. // Сборник материалов VII Всероссийской университетской науч.-практической конференции молодых ученых по медицине. - Тула, 2008. - 164-165 с.
2. Струкова, В.А. Морфологические проявления патологии матки, обусловленные длительным применением внутриматочной контрацепции. / В.А. Струкова, С.В. Жежа, А.А. Симонов // Медицинский альманах. – 2008. - № 5. - С. 133.
3. Струкова, В.А. Патология матки при длительном ношении внутриматочных контрацептивов. / В.А. Струкова, В.В. Кабанов, С.В. Жежа, Л.В. Сапрыкина, В.А. Козлова // Материалы II регионального научного форума «Мать и дитя». - Сочи, 2008. - 212-213 с.
4. Струкова, В.А. Морфофункциональные изменения эндометрия при различных сроках применения внутриматочной контрацепции. / В.А. Струкова, Г.И. Корнеев // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической

конференции патологоанатомов с международным участием к 100-летию профессора П.Г. Подзолкова «Актуальные вопросы современной патологии». - Красноярск, 2008. - 364-366 с.

5. Струкова, В.А. Патология репродуктивной системы при длительном ношении внутриматочных контрацептивов. / В.А. Струкова // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. - 492 с.

**6. Струкова, В.А. Морфофункциональные изменения при различных сроках применения внутриматочной контрацепции. / В.А. Струкова, С.В. Жежа // Вестник РГМУ. – 2008. - № 3. - С. 127-128.**

7. Струкова, В.А. Патология матки при длительном ношении ВМК. / В.А. Струкова, Л.А. Первушина // Материалы III Международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства и гинекологии» : спец. вып. – М., 2009. – 117 с.

8. Струкова, В.А. Особенности клинико-микробиологического статуса пациенток с длительным применением внутриматочной контрацепции. / В.А. Струкова, Л.М. Горбунова, Л.Е. Логачева, А.А. Симонова, С.В. Жежа // Всероссийская научно-практическая конференция «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья» : сб. тез. – М., 2009. - 254-255 с.

**9. Струкова, В.А. Коррекция дисбиоза половых путей у женщин после длительного применения внутриматочных контрацептивов. / В.А. Струкова // Вестник ОГУ. – 2012 - № 6. - С. 22-25.**

**10. Струкова, В.А. Клинические, микробиологические, морфологические изменения репродуктивного тракта у женщин при длительном использовании внутриматочного контрацептива. / В.А. Струкова, О.Д. Константинова, Г.И. Корнеев, Л.А. Первушина // Врач-аспирант. – 2013. - № 3.1(58). - С. 168-173.**

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМК – внутриматочный контрацептив

ЖГЭ – железистая гиперплазия эндометрия

КОС – коагулазоотрицательные стафилококки

НМЦ – нарушения менструального цикла

ПМО – показатель микробной обсемененности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХК – хронический кольпит

ХЦ – хронический цервицит

ХЭ – хронический эндометрит

Отпечатано в типографии «ОренПечать»  
ОГРН 312565810300101  
Формат 60x84 1/16. Бумага офисная. Усл. печ. л. 1.12  
Тираж 100 экз. Заказ 090.  
г. Оренбург, ул. Советская, 27, офис 214

