

Опыт лечения хронического эндометрита

Н.И. Тапильская^{✉1,2}, А.М. Савичева^{1,2}, К.В. Шалепо^{1,2}, А.А. Копылова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉tapnatalia@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время в формировании хронического эндометрита значительная роль отводится бактериальным пленкам. В приведенном нами клиническом случае у пациентки с бесплодием в анамнезе в течение нескольких лет отсутствует половая жизнь, однако бактериальный вагиноз ежемесячно рецидивирует. Восходящая бактериальная инфекция с развитием хронического эндометрита подтверждена данными иммуногистохимии (обнаружение CD138), а также микробиологическими данными (выявление анаэробных микроорганизмов, в том числе *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginæ*, в эндометрии). Для лечения хронического эндометрита нами использован антибактериальный препарат моксифлоксацин с последующим назначением бовгиалуронидазы азоксимера (препарат Лонгидаз®) в виде ректальных свечей. В результате комплексной терапии у пациентки улучшилось состояние эндометрия (исчезли CD138 и анаэробные бактерии), последующая повторная инсеминация спермой донора привела к наступлению прогрессирующей беременности.

Ключевые слова: биопленки, микробиота полости матки, бесплодие, хронический эндометрит, Лонгидаз.

Для цитирования: Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. Гинекология. 2020; 22 (4): 68–70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312

Clinical Case

Experience in the treatment of chronic endometritis

Natalya I. Tapilskaya^{✉1,2}, Alevtina M. Savicheva^{1,2}, Kira V. Shalepo^{1,2}, Anastasiya A. Kopylova¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉tapnatalia@yandex.ru

Abstract

At present, bacterial biofilms play a significant role in chronic endometritis. In our clinical case, a patient with a history of infertility has had no sex life for several years, but bacterial vaginosis recurs monthly. Ascending bacterial infection with chronic endometritis was confirmed by immunohistochemistry data (detection of CD138), as well as microbiological data (detection of anaerobic microorganisms, including *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginæ*, in the endometrium). To treat chronic endometritis, we used antibiotic moxifloxacin, followed by administration of bovyaluronidase azoximer (Longidaz®) in the form of rectal suppositories. As a result of complex therapy, the patient's endometrium improved (CD138 and anaerobic bacteria revealed), subsequent repeated insemination with donor sperm led to the onset of progressive pregnancy.

Key words: biofilms, uterine cavity microbiota, infertility, chronic endometritis, Longidaz.

For citation: Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. Gynecology. 2020; 22 (4): 68–70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) относится к воспалительным заболеваниям органов малого таза и обычно является результатом инфекции, восходящей из нижних отделов репродуктивного тракта. Факторами риска развития ХЭ могут быть инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливания полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий и др.), инфекционно-воспалительные осложнения беременности и родов, использование внутриматочных контрацептивов, инфекции влагалища и шейки матки, бактериальный вагиноз (БВ), стеноз шейки матки и деформации полости матки с нарушением циклического отторжения эндометрия, лучевая терапия в области органов малого таза и пр.

Частота ХЭ варьирует от 2 до 73%, в 12–68% случаев он сопутствует бесплодию, а у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения возрастает до 60%, у женщин с привычным невынашиванием беременности встречается с частотой более чем в 70% случаев [1–3].

В настоящее время значительная роль в формировании ХЭ отводится бактериальным пленкам, которые рассматриваются как специфический вид персистирующей бактериальной инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Наиболее часто бактериальные пленки формируют *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, в ряде случаев их об-

разуют *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginæ*. После первоначальной инвазии бактерии прикрепляются к живым и неживым поверхностям (протезы, внутренние медицинские устройства, слизистые оболочки), создавая биопленку, состоящую из внеклеточных полисахаридов, белков и других компонентов. У человека ее образование может вызвать лекарственную устойчивость и воспаление, приводящие к развитию стойких рецидивирующих инфекций.

Поскольку биопленочные инфекции, к которым можно отнести и ХЭ, связаны с хроническим воспалением, следует ожидать, что лечение должно содержать 3 активных компонента: антибиотики для воздействия на биопленочные и планктонные бактерии, противовоспалительные средства для нейтрализации воспалительных реакций, вызванных бактериями и ферментами биопленки, и соединения, разрушающие биопленку [4–6]. В связи с этим поиск новых препаратов, способных воздействовать на бактериальные пленки при хронических рецидивирующих инфекциях, к числу которых относится и ХЭ, является актуальной задачей.

В данной статье приводится описание клинического случая ХЭ, в лечении которого наряду с антибактериальным препаратом использовался фермент Лонгидаз®.

Клинический случай

Пациентка Б., 35 лет, обратилась с целью планирования беременности. В анамнезе беременности отсутствовали. В течение 2 лет замужества беременность не наступала.

В настоящий момент в браке не состоит, половой жизнью не живет в течение 3 лет. Во время предыдущего менструального цикла проведена искусственная инсеминация спермой донора. Беременность не наступила.

Пациентка констатирует частые рецидивы БВ (подтверждены результатами микробиологического исследования), в связи с чем неоднократно проводилась как системная, так и локальная антибактериальная терапия.

Два года назад выполнена гистероскопия по поводу диагностированного полипа эндометрия. Произведено иммуногистохимическое исследование тканей эндометрия, выявлена сверхэкспрессия CD138.

При микробиологическом исследовании вагинальных выделений с использованием теста Фемофлор (компания «ДНК-Технология», Москва) в январе 2020 г. и в апреле 2020 г. установлен выраженный анаэробный дисбиоз с дефицитом лактобацилл и преобладанием *G. vaginalis* и *Eubacterium* (см. рисунок). В мае 2020 г. по результатам теста Флороценоз (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва) установлен диагноз – БВ. Лечение проводилось согласно российским клиническим рекомендациям 2019 г.

По нашему мнению, изучение характера микробиоты эндометрия у данной пациентки является крайне важным. После взятия аспирата из полости матки путем пайпель-биопсии методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени оценен микробный пейзаж эндометрия с использованием исследовательского теста «ДНК-Технология». В полости матки обнаружены *G. vaginalis* в количестве 10^7 ГЭ/мл, *A. vaginae* – 10^7 ГЭ/мл, другие факультативные и облигатные анаэробные бактерии, в том числе бифидобактерии в количестве 10^8 ГЭ/мл.

По результатам исследования установлен диагноз: бесплодие 1. ХЭ. Рецидивирующий БВ.

Проведено лечение: моксифлоксацин 400 мг внутрь в течение 14 дней. Дополнительно назначен препарат Лонгидаза® ректально в свечах 1 раз в 3 дня 20 введений.

После лечения через месяц получен аспират эндометрия. В полости матки обнаружены лактобациллы в количестве 10^4 ГЭ/мл. Другие микроорганизмы не выявлены.

После окончания лечения в следующем менструальном цикле повторно проведена искусственная инсеминация спермой донора. В момент описания клинического случая констатирована прогрессирующая клиническая беременность.

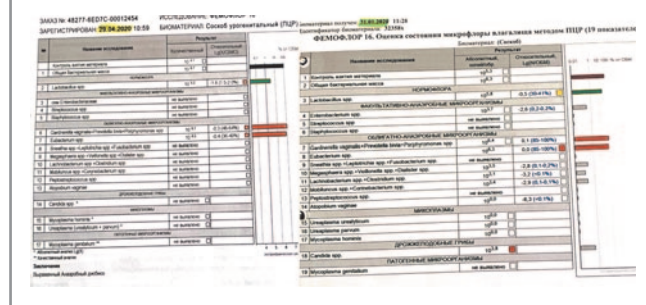
Обсуждение

Рецидивирующий БВ является фактором риска развития восходящей инфекции с поражением ткани эндометрия. Согласно существующим литературным данным можно полагать, что частые рецидивы БВ, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, при отсутствии видимых провоцирующих факторов обусловлены сформировавшимися биопленками, состоящими из разных микроорганизмов [7]. В приведенном нами клиническом случае у пациентки в течение нескольких лет отсутствует половая жизнь, однако БВ ежемесячно рецидивирует. Восходящая бактериальная инфекция с развитием ХЭ подтверждена данными иммуногистохимии (обнаружение CD138), а также микробиологическими данными (выявление анаэробных микроорганизмов, в том числе *G. vaginalis* и *A. vaginae*, в эндометрии).

Для лечения ХЭ нами использован антибактериальный препарат моксифлоксацин, после которого назначен препарат Лонгидаза® в виде ректальных свечей. Если использование антибактериальных препаратов в лечении эндометрита регламентировано российскими и международными рекомендациями, то применение препарата Лонгидаза® обсуждается в мировой литературе [8]. Лонгидаза® обладает гиалуронидазной (ферментативной) активностью пролонгированного действия, проявляет противомембранные свойства [9]. Гиалуронидаза способна разрушать бактериальные пленки, которые образовались в полости матки. Бовгиалуронидаза азоксимер (750 МЕ/мл, 2 ч инкубации)

Результат исследования вагинальных выделений с использованием теста Фемофлор.

The result of vaginal discharge examination using the FemoFlor test.



обеспечивает разрушение матрикса зрелых бактериальных биопленок грамположительных (*Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*) и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий на 40–50% ($p < 0,05$) in vitro [10]. Кроме того, препарат Лонгидаза® способен потенцировать действие антибактериальных препаратов. В результате комплексного лечения у пациентки улучшилось состояние эндометрия (исчезли CD138 и анаэробные бактерии). После инсеминации наступила беременность.

Таким образом, препарат Лонгидаза® способен воздействовать на биопленки эндометрия и может быть использован в комплексной терапии ХЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
2. Горбачева Т.И., Востриков В.В. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при хроническом эндометрите. Вестн. НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина. 2013; 11 (2): 99–104. [Gorbacheva T.I., Vostrikov V.V. Faktory riska neudach ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia pri khronicheskom endometrite. Vestn. NGU. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2013; 11 (2): 99–104 (in Russian).]
3. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В. и др. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология, репродукция. 2012; 6 (1): 31–3. [Fen I., Sidorova I.S., Stanoevich I.V. et al. Sochetanie giperplasticheskikh protsessov endometriia s khronicheskim endometritom. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktciya. 2012; 6 (1): 31–3 (in Russian).]
4. Hall-Stoodley L, Stoodley P, Kathju S et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. FEMS Immunol Med Microbiol 2012; 65: 127–45.
5. Lebeaux D, Chauhan A, Rendueles O, Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. Pathogens 2013; 2 (2): 288–356.
6. Bjarnsholt T, Ciofu O, Molin S et al. Applying insights from biofilm biology to drug development – can a new approach be developed? Nat Rev Drug Dis 2013; 12 (10): 791–808.
7. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y. Infection through structured polymicrobial gardnerella biofilms (STPM-GB). Акушерство. Гинекология. Генетика. 2016; 2 (4): 51–73. [Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y. Infection through structured polymicrobial gardnerella biofilms (STPM-GB). Akusherstvo. Ginekologiya. Genetika. 2016; 2 (4): 51–73 (in Russian).]
8. Трошин Н.А. Влияние лонгидазы на микробный пейзаж цервикального канала и полости матки при лечении женщин с хроническим неспецифическим эндометритом и миомой матки. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; 4: 71–4. [Troshin N.A. Vliianie longidazy na mikrobnii peizazh tservikal'nogo kanala i polosti matki pri lechenii zhenshchin s khronicheskim nespesitsificheskim endometritom i miomoy matki. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunoologii. 2015; 4: 71–4.

- ficheskim endometritom i miomoi matki. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2015; 4: 71–4 (in Russian).]*
9. Лонгидаз® (Longidaza). Инструкция по применению. [Longidaza® (Longidaza). Instructions for use (in Russian).]
10. Тризна Е.Ю., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. [Trizna E.Ju., Kaïumov A.R. Vliianie in vitro izolirovannogo i sochetanogo s antibakterial'nymi sredstvami primeneniia bovgiialuronidazy azoksimer na tselostnost' bakterial'noi bioplenki i zhiznesposobnost' mikroorganizmov. Eksperimental'naia i klinicheskaja farmakologiya. 2020; 83 (2): 38–44 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Савичева Алевтина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», зав. каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, засл. деятель науки РФ. E-mail: savicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3870-5930

Шалепо Кира Валентиновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: 2474151@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3002-3874

Копылова Анастасия Александровна – аспирант отд. репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-6387-4878

Natalya I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Alevtina M. Savicheva – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: savicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3870-5930

Kira V. Shalepo – Cand. Sci. (Biol.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: 2474151@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3002-3874

Anastasiya A. Kopylova – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-6387-4878

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020