

УДК 618.14-002-036.12-093/-098:615.37

DOI 10.17021/2020.15.2.45.52

© Ю.А. Лызикова, 2020

## **ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ**

*Лызикова Юлия Анатольевна*, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, д. 5, тел.: +375-296-6888-76, e-mail: Lyzikovayulia@yandex.by.

С целью оценки этиологического фактора воспаления у пациенток с хроническим эндометритом по результатам микробиологического исследования эндометрия и его чувствительности к антибактериальным средствам были обследованы 122 пациентки репродуктивного возраста. Основную группу составила 101 больная с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита, группу сравнения – 21 женщина без хронического эндометрита. Нарушения репродуктивной функции достоверно чаще встречались у пациенток с хроническим эндометритом – 68 (67,33 %), по сравнению с 3 (14,29 %) женщинами из группы сравнения ( $\chi^2 = 18,85$ ,  $p < 0,001$ ). Рост микроорганизмов в материале из полости матки получен у 60 (59,41 %) женщин основной группы, у 41 (40,59 %) обследованной этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96 %) пациенток зафиксирован смешанный фактор воспаления. В группе сравнения микроорганизмы в полости матки определялись в 3,11 раза реже – в 4 (19,05 %) случаях ( $\chi^2 = 11,35$ ,  $p = 0,001$ ). В основной группе у 42 (41,58 %) пациенток отмечен массивный рост микроорганизмов, в группе сравнения рост был скудный ( $\chi^2 = 11,37$ ,  $p = 0,001$ ). Отмечена высокая частота устойчивости микроорганизмов у обследованных обеих групп к пенициллинам, макролидам, клиндамицину, у женщин с хроническим эндометритом – к тетрациклину. У 41 (40,59 %) пациентки основной группы этиологический фактор воспаления не был определен, антибактериальная терапия в таком случае не принесет эффекта и может привести к формированию антибиотикорезистентности. Таким образом, выбор антибактериальной терапии хронического эндометрита должен быть основан на результатах микробиологического исследования эндометрия с учетом резистентности к препаратам.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, антибактериальная терапия, микробиологическое исследование.

## **THE CHOICE OF ANTIBACTERIAL AND ANTIMICOTIC THERAPY OF CHRONIC ENDOMETRITIS BASED ON THE RESULTS OF MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF THE ENDOMETRIUM**

*Lyzikova Yuliya A.*, Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department, Gomel State Medical University, 5 Lange St., Gomel, 246000, Republic of Belarus, tel.: +375-296-6888-76, e-mail: Lyzikovayulia@yandex.by.

To assess the etiological factor of inflammation in patients with chronic endometritis, 122 patients of reproductive age were examined based on the results of a microbiological study of the endometrium and its sensitivity to antibacterial agents. The main group was 101 patients with immunohistochemical signs of chronic endometritis, the comparison group was 21 women without chronic endometritis. Reproductive disorders were significantly more common in patients with chronic endometritis – 68 (67,33 %), compared with 3 (14,29 %) patients of the comparison group ( $\chi^2 = 18,85$ ;  $p < 0,001$ ). The growth of microorganisms in material from the uterine cavity is obtained at 60 (59,41 %) women of the main group, 41 (40,59 %) etiological factor of inflammation is not founded in 4 (3,96 %) identified a mixed inflammatory factor. In the comparison group, microorganisms in the uterine cavity were determined 3,11 times less frequently – in 4 (19,05 %) cases ( $\chi^2 = 11,35$ ,  $p = 0,001$ ). In the main group, 42 (41,58 %) patients showed massive growth of microorganisms, in the comparison group, all patients had poor growth ( $\chi^2 = 11,37$ ,  $p = 0,001$ ). There was a high frequency of resistance of microorganisms in patients of both groups to penicillins, macrolides, in patients with chronic endometritis to tetracycline, clindamycin. It should be noted that 41 (40,59 %) patients of the main group etiological factor of inflammation are not founded, antibacterial therapy in this case will not be effective and may lead to the antibiotic resistance. Thus, the choice of antibacterial therapy for chronic endometritis should be based on the results of microbiological examination of the endometrium, taking into account drug resistance.

**Key words:** chronic endometritis, antibacterial therapy, microbiological study.

**Введение.** В настоящее время отмечается рост числа хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин, особенно хронического эндометрита [4, 5, 6, 7].

Частота хронического эндометрита (ХЭ) колеблется, по данным разных авторов, от 2,6 до 71 % и занимает первое место среди внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием [10, 19]. Эндометрий представляет собой ткань, подвергающуюся циклическим изменениям, которые обусловлены сложным взаимодействием между двумя женскими половыми гормонами – эстрогенами и прогестероном [8, 21]. Воспаление эндометрия приводит к развитию фиброзной ткани и, как следствие, синдрому Ашермана, бесплодию, невынашиванию беременности [1, 2, 14, 15, 16, 18, 20].

По данным Е.Ю. Глухова и соавторов, одной из причин развития ХЭ являются недиагностированные, а, следовательно, нелеченные стертые формы послеродового эндометрита [3]. ХЭ не может быть выявлен при ультразвуковом исследовании и метросальпингографии [13]. Стандартом диагностики считается иммуногистохимическое исследование эндометрия [12, 17]. Одним из основных методов терапии ХЭ считается антибактериальная терапия, поэтому актуальными являются исследования, направленные на изучение этиологического фактора воспаления и подбора лекарственного средства [11]. Так, Е. Cicinelli с соавторами исследовал 256 бесплодных пациенток перед процедурой экстракорпорального оплодотворения. Образцы эндометрия подвергались микробиологическому и гистологическому исследованиям. Частота выявления ХЭ с помощью гистероскопии составила 66,00 %, с помощью гистологического исследования – 57,50 %. Положительный результат микробиологического исследования материала из полости матки был получен у 45,00 % пациенток с ХЭ [14]. С помощью микробиологического исследования в полости матки чаще определялись *Escherichia Coli* (33,00 %), *Enterococcus faecalis* (23,00 %), *Streptococcus agalactiae* (10,00 %). Частота выявления *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum* составила 29,60 %, *Chlamydia trachomatis* – 8,44 %. Всем пациенткам с положительным результатом микробиологического исследования проведена антибактериальная терапия. Частота наступления беременности у женщин после антибактериальной терапии ХЭ составила 61,0 %, тогда как в группе сравнения, не получавшей антибактериальную терапию, – 13,0 %.

Таким образом, остаются актуальными вопросы изучения этиологического фактора ХЭ для подбора оптимального метода лечения, который позволит улучшить репродуктивный потенциал женщин.

**Цель:** оценить этиологический фактор воспаления у пациенток с хроническим эндометритом по результатам микробиологического исследования эндометрия и его чувствительность к антибактериальным средствам.

**Материалы и методы исследования.** Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ государственной регистрации 20164462 от 05.12.2016). Протокол исследования для подготовки публикации одобрен этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» от 04.10.2019 (протокол № 3).

Выполнено проспективное «случай-контроль» исследование. Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, бесплодие, прегравидарная подготовка, индекс массы тела от 20 до 30. Критерии исключения: прием гормональных лекарственных средств на момент исследования, злокачественные новообразования в анамнезе, терапия кортикостероидами, антифосфолипидный синдром.

В исследование включены 122 пациентки репродуктивного возраста. По результатам иммуногистохимического исследования эндометрия в основную группу вошла 101 пациентка с ХЭ, в группу сравнения – 21 женщина без ХЭ. Перед проведением исследования все его участники подписали добровольное информированное согласие. Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили с помощью аспирационной кюретки Profi Combi («Симург», Республика Беларусь) на 21–22 день менструального цикла. Полученный материал отправляли на иммуногистохимическое и микробиологическое исследование. Для иммуногистохимического исследования биоптаты фиксировали в 10 % нейтральном формалине с фосфатным буфером и заливали в парафиновые блоки. На ротормом микротоме Microm HM 304 E («Thermo Scientific», Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла Thermo SuperFrost («Thermo Scientific», Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводили по стандартным протоколам с использованием первичных антител к CD56 (ready-to-use, «Diagnostic Biosystems», США) и системы визуализации Uno Vue Mouse/Rabbit Detection System Kit («Diagnostic Biosystems», США). Молекулярно-генетический анализ материала из полости матки для выявления возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, проводили методом полимеразной цепной реакции.

Для выделения ДНК использовали наборы «АмплиПрайм Флороценоз-NCMT» (торговая марка «АмплиСенс», производство ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия)).

Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 («Corbett Research», Австралия). Использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз», «АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы», «АмплиСенс CMV», «АмплиСенс HSV I, II-FL», «АмплиСенс *Trichomonas vaginalis*», «АмплиСенс *Neisseria gonorrhoeae*», «Фемофлор-16».

Пробы из полости матки засеивали на питательные среды, равномерно распределяя их микробиологической петлей на 1/4 поверхности чашек Петри с кровавым агаром, желточно-солевым агаром (ЖСА), средой Эндо, средой Сабуро. Далее чашки Петри поворачивали и стерильной петлей производили посев штрихом через участок вторичной инокуляции на третий квадрант. Чашки вновь поворачивали и стерильной петлей рассеивали материал с третьего квадранта на четвертый, причем последними несколькими штрихами, не возвращаясь к третьему квадранту. С целью обнаружения анаэробных микроорганизмов производили посев на чашку Петри с анаэробным агаром и помещали его в контейнер с газогенерирующим пакетом GENbag anaer («bioMérieux», Франция). Оставшийся материал использовали для посева на среду обогащения (тиогликолевая среда). Инкубацию посевов производили при температуре 35–37° С и 5 % содержании CO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-инкубатор Nuairе NU-4950E, «Nuairе», США) в течение 24–48 часов, в анаэробных условиях – в течение 72 часов.

При появлении роста на плотных питательных средах производили учет характера роста колоний различной морфологии на секторах. При этом рост колоний микроорганизмов только на I секторе оценивали как скудный, на I–II секторах – умеренный, на III–IV секторах – массивный. Затем подозрительные колонии отбирали для приготовления мазков, окрашенных по Граму. В соответствии с данными бактериоскопии выбирали необходимые идентификационные карты с биохимическими углеводными тестами для определения микроорганизмов. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK-2GN, 2GP, 2YST («bioMérieux», Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт 2AST-N 215, 2AST-XN-05, 2AST-GP 67, 2AST-P580, 2AST-YST.

Нормальность распределения числовых параметров определяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ между группами исследования проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. Результаты представлены в виде Me (25 %;75%). При анализе качественных признаков в группах сравнения использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 («StatSoft Inc.», США) [9].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведено микробиологическое исследование материала из полости матки у 122 пациенток, микроорганизмы зафиксированы у 64 (52,46 %) женщин, в то время как у 58 (47,54 %) обследованных посев не дал роста аэробной и анаэробной микрофлоры. Среди пациенток с ХЭ рост микроорганизмов получен у 60 (59,41 %) женщин, у 41 (40,59 %) обследованной этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96 %) пациенток установлен смешанный фактор воспаления. Возраст женщин из основной группы составил 30,31 (23,91; 36,73) лет, группы сравнения – 27,51 (24,11; 31,03) лет. Роды в анамнезе были у 40 (39,60 %) пациенток основной группы и у 6 (28,57 %) женщин группы сравнения. При сравнении возраста пациенток и наличия родов в анамнезе статистически значимых различий не получено. Нарушения репродуктивной функции были зафиксированы у 68 (67,33 %) пациенток основной группы и у 3 (14,29 %) женщин группы сравнения ( $\chi^2 = 18,85$ ,  $p < 0,001$ ). Бесплодие было установлено у 35 (34,65 %) пациенток с ХЭ и у 2 (9,52 %) женщин группы сравнения ( $\chi^2 = 5,20$ ,  $p = 0,02$ ). Вспомогательные репродуктивные технологии применяли 9 (8,91 %) пациенток основной группы. У 4 (3,96 %) женщин группы сравнения в анамнезе отмечены неэффективные попытки экстракорпорального оплодотворения. В основной группе у 20 (19,81 %) пациенток было зафиксировано невынашивание беременности, у 15 (14,85 %) обследованных – неразвивающаяся беременность.

Среди пациенток с ХЭ 6 (5,94 %) женщин предъявляли жалобы на тазовые боли, 8 (7,92 %) обследованных – на обильные выделения из половых путей, 9 (8,91 %) женщин – на нарушение ритма менструального цикла. Таким образом, у 23 (22,77 %) пациенток ХЭ сопровождался жалобами, у 78 (77,23 %) обследованных заболевание протекало бессимптомно. Среди пациенток группы

сравнения 2 (9,52 %) женщины предъявляли жалобы на болезненные менструации. Не получено статистически значимых различий при сравнении жалоб пациенток.

В материале из полости матки выявляли возбудителей инфекций, передаваемых половым путем: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas vaginalis*, методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы Флороценоз. В основной группе ДНК *Mycoplasma genitalium* выявлена у 2 (1,98 %) пациенток с ХЭ, в группе сравнения она не обнаружена. ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas vaginalis* не выявлена ни в основной, ни в контрольной группах.

В группе сравнения микроорганизмы в полости матки выделены у 4 (19,05 %) женщин, у 17 (80,95 %) пациенток рост микроорганизмов не был получен. Таким образом, микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выделяли у пациенток с ХЭ ( $\chi^2 = 11,35$ ,  $p = 0,001$ ).

В основной группе у 42 (41,58 %) пациенток отмечен массивный рост микроорганизмов, в группе сравнения у всех женщин рост был скудный ( $\chi^2 = 11,37$ ,  $p = 0,001$ ). Среди пациенток с ХЭ сочетание двух видов микроорганизмов отмечено у 4 (3,96 %) обследованных. Сочетание *Enterococcus faecalis* + *Escherichia coli* было зафиксировано у 2 (1,98 %) пациенток основной группы. С одинаковой частотой – 1 (0,99 %) – определено сочетание микроорганизмов: *Staphylococcus sciuri* + *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus lentus* + *Enterococcus faecalis*. В группе сравнения выделялся один вид микроорганизмов, микст-инфекции не было отмечено. Анализируя результаты микробиологического и молекулярно-генетического исследования эндометрия, можно сделать вывод о том, что в этиологии ХЭ инфекции, передаваемые половым путем, не являются лидирующими, частота их не превышает 1,98 %.

В таблице 1 представлены виды микроорганизмов, выделенных у пациенток основной группы.

Таблица 1

**Вид микроорганизмов, выделенных при микробиологическом исследовании эндометрия у пациенток основной группы**

Вид микроорганизма	Количество пациенток (n = 101), %
<i>Escherichia coli</i>	13 (12,87)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17 (16,83)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (2,97)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (5,94)
<i>Streptococcus sciuri</i>	3 (2,97)
<i>Streptococcus warneri</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus lentus</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus xylosum</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1 (0,99)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (4,95)
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1 (0,99)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,99)
<i>Candida glabrata</i>	1 (0,99)
<i>Candida albicans</i>	5 (4,95)

Наиболее часто выявляемым видом микроорганизмов у пациенток основной группы стал *Enterococcus faecalis*, выделенный у 15 (14,85 %) обследованных как монокультура, у 2 (1,98 %) женщин – в сочетании с другими микроорганизмами. В группе сравнения *Enterococcus faecalis* выделена у 2 (9,52 %) пациенток ( $\chi^2 = 0,41$ ,  $p = 0,52$ ).

У большинства женщин основной группы выделенный штамм *Enterococcus faecalis* показал устойчивость к клиндамицину – 12 (70,59 %) случаев, тетрациклину – 9 (52,97 %) наблюдений. Все штаммы показали резистентность к хинупристу / дальфопристу, этот факт указан в инструкции к лекарственному средству. *Escherichia coli* в полости матки определена у 13 (12,87 %) пациенток основной группы, у 4 (30,77 %) из них штамм выделенного микроорганизма был чувствителен ко всем антибактериальным препаратам. В группе сравнения данный микроорганизм выявлен у 1 (4,76 %) женщины ( $\chi^2 = 1,13$ ,  $p = 0,28$ ). У 4 (30,77 %) пациенток основной группы микроорганизм был устойчив к ампициллину и триметоприму / сульфаметоксазолу. Устойчивость штаммов *Escherichia coli* к цефуроксиму аксетилу и тетрациклину, цефалотину определена у 2 (15,38 %) обследованных. С одинаковой частотой – 1 (7,69 %) – встречалась резистентность *Escherichia coli* к группе пенициллинов, *Enterococcus faecium* в полости матки выделен у 3 (2,97 %) пациенток с ХЭ, во всех

случаях микроорганизм был устойчив к эритромицину и клиндамицину, группе пенициллинов. В группе сравнения *Enterococcus faecium* выделена у 1 (4,76 %) женщины ( $\chi^2 = 0,18$ ,  $p = 0,67$ ).

В основной группе у 5 (4,95 %) пациенток выделена *Candida albicans*, у 1 (20,00 %) женщины микроорганизм был устойчив к флуконазолу и амфотерецину В. *Candida glabrata* выявлена у 1 (0,99 %) пациентки с ХЭ, микроорганизм был чувствителен ко всем антимикотическим препаратам.

В основной группе *Streptococcus agalactiae* выделен у 6 (5,94 %) пациенток. Микроорганизм показал высокую резистентность к тетрациклину – 6 (100,00 %) случаев и клиндамицину – 5 (83,33 %) наблюдений. Устойчивость *Streptococcus agalactiae* к нитрофурантоину наблюдалась в 3 (33,33 %) случаях, к эритромицину – в 2 (33,33 %) эпизодах, кларитромицину – 1 (16,67 %) наблюдении.

*Streptococcus sciuri* и *Staphylococcus warneri* во всех случаях устойчивы к бензилпенициллину, пенициллину, оксациллину, ампициллину и эритромицину. *Streptococcus sciuri* в 1 (33,33 %) случае показал устойчивость к клиндамицину и оксациллину, ампициллину. *Staphylococcus warneri* – в 1 (50,00 %) эпизоде устойчив к группе пенициллинов, цiproфлоксацину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину. *Staphylococcus xylosus* во всех случаях был резистентен к бензилпенициллину, пенициллину и эритромицину. *Staphylococcus haemolyticus* был резистентен к эритромицину и клиндамицину.

Резистентность *Staphylococcus hominis* к бензилпенициллину и оксациллину отмечена во всех случаях, с одинаковой частотой – 1 (50,00 %) – определяли устойчивость микроорганизма к макролидам, тетрациклину, хинолонам. В основной группе *Staphylococcus epidermidis* выделен у 5 (4,95 %) пациенток, у 1 (20,00 %) женщины микроорганизм был чувствителен ко всем антибактериальным препаратам. Во всех случаях микроорганизм был резистентен к бензилпенициллину, пенициллину, оксациллину.

*Brevundimonas diminuta*, выделенный у 1 (0,99 %) пациентки основной группы, оказался устойчив к цiproфлоксацину, ампициллину, оксациллину, нитрофурантоину, цефалоспорином, норфлоксацину. *Klebsiella pneumoniae*, выделенная у 1 (0,99 %) пациентки основной группы, резистентна к азтреонаму, ниперациллину, цефалоспорином, фосфомицину, тикарциллину / клавулановой кислоте, ампициллину, цефуроксиму аксетилу, цефуроксиму, левофлоксацину, моксифлоксацину, меропенему, триметоприму.

В группе сравнения в полости матки выделены следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* – 2 (9,52 %) эпизода, с одинаковой частотой – 1 (4,76 %) – определяли *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli*.

У всех пациенток группы сравнения *Enterococcus faecalis* устойчив к гентамицину, у 1 (50,00 %) женщины из этой группы микроорганизм устойчив к эритромицину, клиндамицину, хинупристу / дальфопристу. Как в основной, так и в группе сравнения *Enterococcus faecium* показал устойчивость к эритромицину и клиндамицину. *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* у пациентки группы сравнения были устойчивы к пенициллинам, пиперациллину / тазобактаму.

У обследованных пациенток обеих групп выделено 68 штаммов микроорганизмов, из них 64 – бактерии. В таблице 2 представлена оценка резистентности выделенных штаммов к антибиотикам у пациенток обеих групп, при сравнении показателей не получено статистически значимых различий между группами.

Таблица 2

Устойчивость штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	Количество устойчивых штаммов в основной группе (n = 64), %	Количество устойчивых штаммов в группе сравнения (n = 4), %
1	2	3
<b>Пенициллины</b>		
Пенициллин	29 (45,31)	2 (50,00)
Бензилпенициллин	29 (45,31)	2 (50,00)
Оксациллин	37 (57,81)	2 (50,00)
Ампициллин	40 (62,50)	2 (50,00)
<b>Хинолоны</b>		
Цiproфлоксацин	10 (15,63)	–
Левифлоксацин	8 (12,50)	–
Моксифлоксацин	3 (4,69)	–

1	2	3
<b>Карбапенемы</b>		
Имипенем	1 (1,56)	–
Меропенем	2 (3,13)	–
<b>Аминогликозиды</b>		
Гентамицин	14 (21,88)	2 (50,00)
Стрептомицин	9 (14,06)	–
<b>Макролиды</b>		
Эритромицин	34 (53,13)	2 (50,00)
<b>Тетрациклины</b>		
Тетрациклин	28 (43,75)	–
<b>Производные нитрофурана</b>		
Нитрофурантоин	9 (14,06)	–
<b>Стрептограмин</b>		
Хинупристин/дальфопристин	19 (29,69)	1 (25,00)
<b>Цефалоспорины</b>		
Цефтриаксон	17 (26,56)	–
Цефалогин	11 (17,19)	–
Цефуроксим аксетил	17 (26,56)	–
Цефиксим	12 (18,75)	–
Цефокситин	12 (18,75)	–
Цефподоксим	8 (12,50)	–
Цефотаксим	11 (17,19)	–
Цефтазидим	13 (20,31)	–
Цефуроксим	17 (26,56)	–
Цефепим	12 (18,75)	–
<b>Монобактамы</b>		
Азтреонам	6 (9,38)	–
<b>Уреидопенициллины</b>		
Пиперациллин	6 (9,38)	–
<b>Ингибиторы дигидрофолат-редуктазы</b>		
Триметоприм/сульфаметаксозол	14 (21,88)	–
<b>Линкозамиды</b>		
Клиндамицин	27 (42,19)	4 (100,00)

Обращает на себя внимание высокая частота устойчивости микроорганизмов у пациенток обеих групп к пенициллинам, макролидам, клиндамицину, у больных с ХЭ – к тетрациклину. *Candida albicans* у пациенток с ХЭ показала устойчивость к флуконазолу в 20,00 % случаях. У 41 (40,59 %) пациентки основной группы этиологический фактор воспаления не был определен, антибактериальная терапия в данном случае не принесет эффекта и может привести к формированию антибиотико-резистентности.

**Вывод.** Выбор антибактериальной терапии хронического эндометрита должен быть основан на результатах микробиологического исследования эндометрия с учетом резистентности к препаратам.

#### Список литературы

1. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: как управлять токолизом / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. М. Богомазова, Е. Г. Пицхелаури, Е. С. Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 102–109.
2. Борцвадзе, Ш. Н. Современный взгляд на проблему внутриматочных синехий при бесплодии / Ш. Н. Борцвадзе, Т. А. Джибладзе, А. И. Ищенко, В. М. Зуев, И. Н. Волощук, Д. В. Брюнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 5. – С. 11–15.
3. Глухов, Е. Ю. Хронический эндометрит и несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения. Отдаленные результаты метропластики / Е. Ю. Глухов, Г. Б. Дикке, В. Е. Глухова, А. В. Свяжина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 126–134.
4. Дикке, Г. Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин / Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 151–154.

5. Доброхотова, Ю. Э. Результаты исследования цервика-вагинальной микробиоты методом полимерно-цепной реакции в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами / Ю. Э. Доброхотова, К. Р. Бондаренко, А. Е. Гущин, Т. А. Румянцева, Т. В. Долгова, П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 11. – С. 50–57.
6. Кебурия, Д. К. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы / Л. К. Кебурия, В. Ю. Смольникова, Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 2. – С. 22–27.
7. Омапаршаева, М. И. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша / М. И. Омапаршаева, Г. Б. Дикке, З. А. Абусева, Т. Х-М. Хашаева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 109–116.
8. Пономаренко, И. В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов / И. В. Пономаренко, А. В. Полонников, М. И. Чурносков // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 13–18.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 512 с.
10. Савельева, Г. М. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки / Г. М. Савельева, С. А. Михалев, А. Г. Конопляников, Л. М. Михалева, И. И. Бабиченко, М. Н. Болтовская // *Клиническая практика*. – 2018. – № 2. – С. 36–41.
11. Тапильская, Н. И. Обоснование эффективности антибактериальной терапии в лечении хронической воспалительной болезни матки / Н. И. Тапильская, С. А. Карпеев, С. Н. Гайдуков // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2015. – № 2. – С. 130–138.
12. Benner, M. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner, G. Ferwerda, I. Joosten, R. G. van der Molen // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 393–415.
13. Cicinelli, E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti, G. Colafoglio, N. Saliani, L. Resta, D. Rizzi, D. De Vito // *FertilSteril*. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 677–684.
14. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 323–330.
15. Chen, Y. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study / Y. Chen, L. Liu, Y. Luo, M. Chen, Y. Huan, R. Fang // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2017. – № 24. – P. 74–79.
16. Johnston-MacAnanny, E. B. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann, J. C. Nulsen, M. M. Sanders, C. A. Benadiva // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 437–441.
17. Kasius, J. C. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study / J. C. Kasius, F. J. M. Broekmans, D. M. Sie-Go, C. Bourgain, M. J. C. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, H. M. Fatemi // *Hum. Reprod.* – 2012. – № 27. – P. 153–158.
18. Moreno, I. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno, F. M. Codoner, F. Viella, D. Valbuena, J. F. Martinez-Blanch, J. Jimenez-Almazan // *Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – № 215 (6) – P. 684–703.
19. Romero, R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazon // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82. – P. 799–804.
20. Santamaria, X. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault / X. Santamaria, K. Isaacson, C. Simón // *Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1374–1380.
21. Yarbrough, V. L. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications / V. L. Yarbrough, S. Winkle, M. M. Herbst-Kralovetz // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 353–377.

## References

1. Belousova V. S., Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Bogomazova I. M., Pitskhelauri E. G., Emel'yanova E. S. Prezhdevremennyye rody: kak upravlyat' tokolizom [Preterm birth: how to manage tocolysis]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 6, pp. 102–109. doi.org/10.18656/aig.2019.6.102-107.
2. Bortsvadze Sh. N., Dzhibladze T. A., Ishchenko A. I., Zuev V. M., Voloshchuk I. N., Bryunin D. V. Sovremennyy vzglyad na problemu vnutrimatochnykh sinekhiy pri besplodii [Modern view on the problem of intrauterine synechiae in infertility]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. [Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2013, no. 5, pp. 11–15.
3. Glukhov E. Yu., Dikke G. B., Glukhova V. E., Svyazhina A. V. Khronicheskiy endometrit i nesostoyatel'nyy rubets na matke posle kesareva secheniya. Otdalennyye rezul'taty metroplastiki [Chronic endometritis and untenable scar on the uterus after cesarean section. Long-term results of metroplasty]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 2, pp. 126–134. doi.org/10.18656/aig.2019.2.126-134.

4. Dikke G. B. Polimikrobnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolevaniy polovyykh organov u zhenshchin [Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genitals in women]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2017, no. 6, pp. 151–154. doi.org/10.18656/aig.2017.6.151-154.
5. Dobrokhotova Yu. E., Bondarenko K. R., Gushchin A. E., Rummyantseva T. A., Dolgova T. V., Kuznetsov P. A., Dzhokhadze L.S. Rezul'taty issledovaniya tserviko-vaginal'noy mikrobioty metodom polimerazno-tsepnoy reaktsii v real'nom vremeni u beremennykh s ugrozhayushchimi prezhdevremennymi rodami [Results of the study of cervico-vaginal microbiota by real-time polymerase chain reaction in pregnant women with threatening preterm birth]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2018, no. 11, pp. 50–57. doi.org/10.18656/aig.2018.11.
6. Keburiya D. K., Smol'nikova V. Yu., Pripitnevich T. V., Murav'eva V. V. Mikrobiota polosti matki i ee vliyaniye na reproduktivnyye iskhody [Microbiota of the uterine cavity and its impact on reproductive outcomes]. *Akusherstvo i ginekologiya*. [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 2, pp. 22–27. doi.org/10.18656/aig.2019.2.22-27.
7. Omaparshaeva M. I., Dikke G. B., Abusueva Z. A., Khashaeva T. Kh-M. Vosstanovlenie retseptivnosti endometriya u zhenshchin posle nesostoyavshegosya vykidysha [Endometrial receptivity restoration in women after a missed miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 1, pp. 109–116. doi.org/10.18656/aig.2019.1.109-116.
8. Ponomarenko I. V., Polonnikov A. V. Churnosov giperplasticheskie protsessy endometriya: etiopatogenez, faktory riska, polimorfizm genov-kandidatov [Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, candidate gene polymorphism]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 1, pp. 13–18. doi.org/10.18656/aig.2019.1.13.18.
9. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie prikladnykh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica applications.]. Moscow, Media Sfera, 2002, 512 p.
10. Savel'eva G. M., Mikhalev S. A., Konoplyannikov A. G., Mikhaleva L. M., Babichenko I. I., Boltovskaya M. N. Khronicheskiy endometrit – pokazanie dlya pregravidarnoy podgotovki [Chronic endometritis is a indication for pregravid preparation]. *Klinicheskaya praktika* [Clinical practice], 2018, no. 2, pp. 36–41. doi.org/10.17816/clinpract09236-41.
11. Tapi'l'skaya N. I., Karpeev S. A., Gaydukov S. N. Obosnovanie effektivnosti antibakterial'noy terapii v lechenii khronicheskoy vospalitel'noy bolezni matki [Justification of the effectiveness of antibiotic therapy in the treatment of chronic inflammatory uterine disease]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2015, no. 2, pp. 130–138.
12. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R. G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 393–415. doi:10.1093/humupd/dmy012.
13. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // *Fertil. Steril.*, 2008, vol. 89, no. 3, pp. 677–684.
14. Cicinelli E. Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S., Greco P., Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Human Reproduction*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 323–330. doi:10.1093/humrep/deu292.
15. Chen Y., Liu L., Luo Y., Chen M., Huan Y., Fang R. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2017, no. 24, pp. 74–79. doi: 10.1016/j.jmig.2016.09.022. Epub 2016 Oct 20.
16. Johnston-MacAnanny E. B., Hartnett J., Engmann L. L., Nulsen J. C., Sanders M. M., Benadiva C. A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 2010, vol. 93, pp. 437–441.
17. Kasius J. C., Broekmans F. J. M., Sie-Go D. M., Bourgain C., Eijkemans M. J. C, Fauser B. C., Devroey P., Fatemi H. M. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study. *Hum. Reprod.*, 2012, no. 27, pp.153–158. DOI: 10.1093/humrep/der341.
18. Moreno I., Codoner F. M., Viella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J. F., Jimenez-Almazan J. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure // *Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2016, no. 215, vol. 6, pp.684–703. doi.10.1016/j.ajog.2016.09.07.
19. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? // *Fertil. Steril.*, 2004, Vol. 82, pp.799–804.
20. Santamaria X. Isaacson K., Simón C. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault // *Human Reproduction*, 2018, vol. 33, no. 8, pp. 1374–1380. doi:10.1093/humrep/dey232.
21. Yarbrough V. L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M. M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Human Reproduction Update*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 353–377. doi:10.1093/humupd/dmu065.