

Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического неспецифического эндометрита

Т.М.Мотовилова^{✉1}, Т.С.Качалина¹, Л.В.Боровкова¹, Г.О.Гречканев¹, А.Н.Зиновьев¹, Л.Г.Горшунуова², Ю.А.Гаревская³, И.В.Пономарева⁴, М.С.Чурикова³, С.Г.Нефедов³

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России.

603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

²ФГУП «НПО «Микроген». 127473, Россия, Москва, 2-й Волконский пер., д. 10;

³ГБУЗ НО Городская клиническая больница №29. 603137, Россия, Нижний Новгород, ул. Третьякова, д. 13б;

⁴ООО «Клиника современных технологий «Садко». 603057, Россия, Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13

В статье представлены сведения о традиционном и альтернативном подходах к этиотропному лечению хронического эндометрита, побочных эффектах использования антибиотиков, обоснована клиническая целесообразность использования бактериофагов и их преимущества в случае воспаления эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, антибиотики, побочные эффекты, бактериофаги.

✉ tatyana.m.motovilova@gmail.com

Для цитирования: Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Боровкова Л.В. и др. Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического неспецифического эндометрита. Гинекология. 2015; 17 (4): 59–63.

The effectiveness of rehabilitation of the endometrium using bacteriophages in women with reproductive failure on the background of chronic nonspecific endometritis

Т.М.Мотовилова^{✉1}, Т.С.Качалина¹, Л.В.Боровкова¹, Г.О.Гречканев¹, А.Н.Зиновьев¹, Л.Г.Горшунуова², Ю.А.Гаревская³, И.В.Пономарева⁴, М.С.Чурикова³, С.Г.Нефедов³

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation.

603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina I Pozharskogo, d. 10/1;

²"Microgen". 127473, Russian Federation, Moscow, 2-i Volkonskii per., d. 10;

³Nizhny Novgorod City Clinical Hospital №29. 603137, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Tret'ya'kova, d. 13b;

⁴Clinic of modern technology "Sadco". 603057, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Beketova, d. 13

This article provides information about traditional and alternative approaches to the etiotropic treatment of chronic endometritis, the side effects of antibiotics, based clinical practicability of using bacteriophages and it's advantages in case of inflammation of endometrium.

Key words: chronic endometritis, antibiotics, side effects, bacteriophages.

✉ tatyana.m.motovilova@gmail.com

For citation: Motovilova T.M., Kachalina T.S., Borovkova L.V. et al. The effectiveness of rehabilitation of the endometrium using bacteriophages in women with reproductive failure on the background of chronic nonspecific endometritis. Gynecology. 2015; 17 (4): 59–63.

Хронический эндометрит известен как одна из основных причин репродуктивных неудач, включая методы вспомогательной репродукции, а также невынашивания беременности, бесплодия, осложнений гестации и родов, нарушения менструальной функции и гиперпластических процессов эндометрия.

Причины

Проведенные в этом направлении исследования позволили сделать вывод о том, что контаминированный эндометрий при наличии в нем морфологически подтвержденного воспалительного процесса является одной из существенных причин, приводящей к снижению фертильности и росту репродуктивных потерь [14, 20–24, 30]. Максимальная частота заболеваемости (97,6%) приходится на возрастной интервал 26–35 лет, наиболее важный в реализации детородной функции. По данным разных авторов, частота хронического эндометрита у пациенток с привычной потерей беременности составляет от 33 до 86,7%, с бесплодием – до 68%, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора. По меньшей мере у 37% пациенток с хроническим эндометритом в анамнезе отмечаются неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов [6, 10, 16–19].

Причиной заболевания может стать неадекватно пролеченное острое воспаление матки либо развитие первично-хрони-

ческого процесса у пациенток из групп риска. К факторам риска относят длительно текущий бактериальный вагиноз, наличие эндоцервицита, иммунодефицитов, перенесенные инвазивные вмешательства на половых органах, воспалительные заболевания органов малого таза, использование внутриматочных контрацептивов, лучевую терапию области малого таза в анамнезе [8, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 19]. На сегодняшний день считается, что развитие хронического воспаления в эндометрии связано с дисбалансом между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами – представителями микробиоценоза, – с другой [16, 18, 19, 21, 27].

Особенности

В отличие от острого воспаления, хроническое нередко теряет свой биологический смысл, так как в данном случае способность ткани к уничтожению и элиминации повреждающего фактора и полноценной регенерации существенно страдает. Персистирующие в слизистой оболочке полости матки условно-патогенные микроорганизмы имеют антигенную общность с тканями макроорганизма, что является фактором, запускающим аутоиммунный процесс, и обуславливает поддержание и прогрессирование воспаления [14–16].

Лечение

Общепринятая и устоявшаяся тактика ведения пациенток с хроническим воспалением эндометрия подразуме-

вает комплексный подход, включающий противомикробное, иммуномодулирующее и метаболическое воздействие на основные звенья этиопатогенеза заболевания [8, 11, 15, 16, 18, 19]. В качестве первого этапа проводится этиотропная терапия, затем следует курс, направленный на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия. Важно отметить, что неадекватные терапевтические мероприятия сами по себе могут приводить к трансформации заболевания в латентную, персистирующую форму, что может существенно затруднить последующее лечение и реабилитацию пациентов.

Приоритет антибиотиков в лечении воспалительных процессов любых локализаций в современных условиях очевиден, причем в ряде случаев они остаются средством первого выбора для борьбы с инфекцией. Наряду с этим количество используемых антибактериальных химиопрепаратов, особенно широкого спектра действия, постоянно возрастает, однако необходимо признать, что глобально эту ситуацию не улучшает, напротив, способствует формированию антибиотикорезистентности, зачастую сопровождается целым рядом побочных эффектов и приводит к удорожанию лечения [2]. В связи с этим становится понятным, что решение вопроса о целесообразности проведения антибактериальной химиотерапии при хроническом воспалении эндометрия остается предметом дискуссий [8, 11, 13, 15, 16–19]. Ряд исследователей указывают на то, что проведение традиционной антибиотикотерапии хронического неспецифического эндометрита может оказаться недостаточно эффективным, учитывая постепенную смену микробного пейзажа в полости матки, низкую концентрацию антибиотика в очаге воспаления, а также появление устойчивых штаммов микроорганизмов [11, 13–15].

В последние годы появляются сообщения о наличии так называемых суперинфектов, которые демонстрируют растущую резистентность к большинству антибиотиков [2, 29]. Постепенное распространение таких микроорганизмов само по себе создает условия, благоприятствующие поддержанию вялотекущих, хронических процессов. Не исключено, что представители данных микроорганизмов также могут персистировать и в эндометрии. Полимикробная этиология инфекционных заболеваний в акушерско-гинекологической практике, селекция резистентных штаммов возбудителей приводят к резкому снижению активности антибактериальных препаратов первого ряда. Существующие рекомендации [1] для лечения воспалительных заболеваний включают, как правило, применение комбинаций нескольких антибактериальных препаратов, а использование повторяющихся курсов антимикробной химиотерапии и активное внедрение новых пролонгированных препаратов поддерживают формирование устойчивости к антибиотикам, а также лекарственной аллергии, диспепсии, токсических осложнений, суперинфекции и дисбиозов [5, 26, 28].

Необходимость применения более совершенных методов терапии хронического эндометрита определяется его медико-социальной значимостью, поскольку большая часть пациенток с данной патологией являются женщинами активного репродуктивного возраста [10, 11, 13, 14, 15]. Стоит отметить, что поиск и разработка новых, более эффективных и безопасных антибиотиков и создание их усовершенствованных форм представляют собой длительный, кропотливый и дорогостоящий процесс, однако в современных условиях не гарантирует успеха. Те антибиотики, которые еще 10–12 лет назад относились к препаратам резерва, в настоящее время используются достаточно рутинно, при этом принципиально новых антибактериальных препаратов в скором времени ожидать не приходится. По словам генерального директора Всемирной организации здравоохранения доктора Маргарет Чен, «если современная медицина в корне не пересмотрит отношение к использованию антибиотиков, рано или поздно наступит постантибиотическая эпоха, в которой многие распространенные инфекционные заболевания лечить станет нечем...». В создавшейся ситуации особую важность приобретает разумное ограничение применения антибактериальных химиопрепаратов в тех ситуациях, когда это воз-

можно, например, при хроническом неспецифическом воспалении.

Одной из возможных альтернатив применению антибиотиков в ряде случаев может быть предложено использование бактериофагов [4, 5, 7, 9, 12, 13].

Применение бактериофагов

Как известно, бактериофаги представляют собой вирусные частицы, активные против гомологичных видов бактерий. Являясь облигатными паразитами бактерий, фаги адсорбируются на поверхности микробной клетки, инъецируют свой генетический материал в ее цитоплазму, где интенсивно размножаются, используя структурные компоненты клетки, а затем разрушают ее. Далее зрелые фаговые частицы быстро и многократно повторяют литический процесс. Таким образом, лечебное действие фагов обусловлено их литической (бактерицидной) активностью, а также иммуномодулирующим антигенным свойством находящихся в биосредах-фаголизатах компонентов разрушенных микробных клеток, что особенно выражено при однократном введении препарата.

На сегодняшний день стоит отметить, что происходит ренессанс таргетной антибактериальной терапии инфекции с помощью бактериофагов [3, 4, 5, 12, 25]. Высокий клинический и микробиологический эффект фаговых препаратов, который, по данным многочисленных исследований, составляет 78,3–93,6%, сравним с современными антибиотиками [7, 9].

Характерными чертами бактериофаготерапии являются бактерицидное действие, в том числе и в биопленках, саморепликация фагов в очаге поражения (так называемое автоматическое дозирование), отсутствие токсических и тератогенных эффектов, хорошая переносимость и очень низкий химиотерапевтический индекс [5, 25]. Бактериофаговая терапия эффективна против лекарственно-устойчивых микроорганизмов и может использоваться в качестве альтернативной терапии пациентов, имеющих противопоказания к приему антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Бактериофаги обладают высокой специфичностью по отношению к таргетным бактериям и не оказывают влияния на другие микробы, что важно для поддержания баланса микроекосистемы полового тракта и организма в целом. Учитывая специфичность действия, максимального бактерицидного эффекта можно добиться тщательным подбором фагов путем определения фагочувствительности для элиминации каждого отдельного патогена, что не всегда осуществимо в случае острого процесса, но вполне доступно при хроническом воспалении. Потенциальная возможность развития фагорезистентности в полной мере компенсируется чрезвычайным «эволюционным полиморфизмом» бактериофагов. Фаги быстро изменяются естественным образом в ответ на формирование резистентных штаммов бактерии-хозяина, а также могут быть подвергнуты целенаправленной лабораторной мутации для повышения вирулентности [3, 7, 9]. Применение поливалентных и комбинированных препаратов позволяет воздействовать на множество возбудителей одновременно. Есть сообщения, что отдельные разновидности фагов теоретически способны к горизонтальному переносу генов (трандукции) от бактерии к бактерии в результате незавершенного лизиса клетки-мишени. В связи с этим имелись опасения, что в таком случае могут быть переданы гены устойчивости, в том числе к антибиотикам. Однако современные достижения молекулярной биологии и биотехнологии позволяют практически нивелировать эту возможность благодаря отбору оптимальных, исключительно высоковирулентных фагов и их адаптации [3, 7]. Фаги являются самокопирующимися и самолимитирующимися частицами и воспроизводятся до тех пор, пока все бактерии-цели не будут уничтожены, после чего выводятся из организма. В отличие от традиционных антибактериальных химиопрепаратов бактериофаги возможно создавать, отбирать. Они сохраняют свою активность до нескольких лет при соблюдении температурного режима и режима хранения препарата [9].

Результаты собственных исследований

На клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА в течение нескольких лет для санации эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического неспецифического эндометрита применяются процедуры внутриматочного введения комплексного жидкого пиобактериофага в сочетании с воздействием излучения инфракрасного лазера. На наш взгляд, данный метод позволяет реализовать антимикробный эффект путем специфического направленного действия на большой спектр возможных возбудителей воспалительного процесса в полости матки в отсутствие значительного системного влияния, а также добиться иммуномодулирующего эффекта, улучшить гемодинамику в органах малого таза и стимулировать рецепторную активность эндометрия.

Согласно данным собственных исследований лидирующими микроорганизмами среди прочих, персистирующих в эндометрии, являлись *Staphylococcus* spp. – 22,8%, *Enterococcus* – 17,5%, *Escherichia coli* – 16,7%, которые были высоко- или умеренно чувствительны к бактериофагам, производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, филиал г. Нижний Новгород.

Целесообразность совместного применения бактериофага и лазера была обоснована нами опытным путем в доклиническом эксперименте. При облучении препаратов бактериофагов инфракрасным лазером с наиболее часто применяемыми в терапии частотами (80–1500 Гц) в течение 3 мин установлено, что литическая активность фаговых частиц под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра не снижается, а по отношению к ряду значимых в клиническом аспекте потенциально патогенных микроорганизмов имеет выраженную тенденцию к усилению [12].

В предложенной методике мы использовали препарат «Пиобактериофаг комплексный жидкий» производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, филиал г. Нижний Новгород. Курс лечения начинали после окончания менструации, на 5–7-й день менструального цикла. Бактериофаги вводили в полость матки трижды через день. Для этого после опорожнения мочевого пузыря пациентка располагалась на гинекологическом кресле. В асептических условиях в полость матки медленно через тонкий гибкий катетер с помощью шприца вводили 4–7 мл жидкого препарата пиобактериофага в зависимости от размеров матки и реакции со стороны пациентки на введение. После этого в задний свод влагалища устанавливали смоченный бактериофагом тампон для предупреждения вытекания препарата из матки и реализации его противомикробного действия на уровне влагалища. Затем проводили сеанс лазерной терапии. Для этого на кожу на низ живота (на 7–10 мин), на кубитальные ямки и яремную вырезку (на 2–3 мин) воздействовали лазерными излучателями с зеркальными насадками инфракрасного спектра с длиной волны 0,89 мкм, частотой следования импульсов 80–1500 Гц, мощностью в импульсе 5 Вт. Сеансы лазеротерапии проводили ежедневно, общая продолжительность курса лечения составляла 7–10 дней. Существенных побочных эффектов в процессе лечения отмечено не было.

Из 78 пролеченных таким способом больных с хроническим неспецифическим эндометритом улучшение самочувствия, уменьшение болевых ощущений и исчезновение патологических выделений из половых путей отметили все пациентки. Результаты контрольной пайпель-биопсии с микробиологическим исследованием эндометрия через 2 мес после окончания курса лечения демонстрировали стерильные посевы в 97,4% проб. По данным ультразвукового исследования и доплерометрии кровотока по окончании терапевтических мероприятий выраженная положительная динамика отмечена в 78,2% случаев, что проявлялось улучшением эхоструктуры эндометрия и показателей гемодинамики в сосудах матки. Кроме этого, у большинства больных в течение 3–4 мес по окончании терапии произошла нормализация или существенное снижение уровня маркера воспаления интерлейкина-6 в цервикальной слизи (70,5%). В течение 1,5 года после завершения курса лечения самостоятель-

ная беременность из числа ее планирующих наступила в 52 (66,7%) случаях и на момент подведения промежуточных итогов закончилась нормальными срочными родами в 11 из них; одна пациентка по личным мотивам прервала беременность. После успешной очередной попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона наступила беременность у 5 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. У одной пациентки с длительно текущим эндометритом отмечена повторная неразвивающаяся беременность, 7 пациенток в настоящее время проходят предгравидарную подготовку и планируют беременность, остальные на данный момент по разным причинам в реализации репродуктивной функции не заинтересованы.

Таким образом, при совместном применении лазерного излучения и бактериофагов, учитывая их комплексное положительное воздействие на очаг хронического неспецифического воспаления и организм в целом, данный метод обеспечивает эффективность и безопасность лечения за счет подавления роста неспецифической микрофлоры в полости матки, цервикальном канале и влагалище, улучшения микроциркуляции в органах малого таза, нормализации трофики внутренней оболочки матки, устранения отека и инфильтрации эндометрия, оптимизации факторов местного иммунитета, снижения частоты вероятных местных и системных побочных эффектов. При этом возможен отказ от назначения традиционных медикаментов (антибактериальных химиопрепаратов), что способствует уменьшению стоимости лечения. Предлагаемая нами методика проста, доступна, легко воспроизводима, не требует существенных экономических затрат, хорошо переносится больными. Данный способ подкреплён патентом Российской Федерации на изобретение №2493863 от 27.09.2013 г.

В условиях формирования устойчивости у патогенных бактерий необходимость в новых антимикробных препаратах и альтернативных лечебных технологиях приобретает все большую актуальность. Применение бактериофаготерапии не означает отказ от антибиотиков, однако будет способствовать ограничению их неоправданно широкого применения со всеми вытекающими последствиями. Наряду с прочими антимикробными средствами биофармацевтики вполне могут претендовать на особое место в лечении таких заболеваний, как хронический эндометрит. В данном случае неоспоримыми преимуществами фаготерапии могут стать возможность воздействия на большой спектр возможных возбудителей инфекционно-воспалительного процесса в эндометрии при помощи поливалентных препаратов, а также отсутствие побочных реакций при их использовании.

Литература/References

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. V.N.Serova, G.T.Sukhikh. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]*
2. Алеев И.А. Бактерии, резистентные к антибиотикам, как реальная угроза человечеству. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2012; 2 (8): 13–5. / *Aleev IA. Bakterii, rezistentnyye k antibiotikam, kak real'naiia ugroza chelovechestvu. Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak.* 2012; 2 (8): 13–5. [in Russian]
3. Бактериофаги: биология и практическое применение. Под ред. Э.Каттер, А.Судаковелидзе. М.: Научный мир, 2012. / *Bakteriofagi: biologiia i prakticheskoe primeneniye. Pod red. E.Katter, A.Sudakovelidze. M.: Nauchnyi mir, 2012. [in Russian]*
4. Белопольская Х.А., Сидорова И.С., Шахгиреева Л.С., Белопольский А.А. Возможности фазовой терапии гинекологической инфекции. *Трудный пациент.* 2014; с. 6–9. / *Belopol'skaia KhA, Sidorova IS, Shakhgireeva LS, Belopol'skii AA. Vozmozhnosti fazovoi terapii ginekologicheskoi infektsii. Trudnyi patsient.* 2014; s. 6–9. [in Russian]
5. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. *Рус. мед. журн. Акушерство и гинекология.* 2015; 1: 14–20. / *Budanov PV, Novakhova ZhD, Churganova AA. Alternativa antibakterial'noi terapii v akusherstve i ginekologii. Rus. med. zhurn. Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 1: 14–20. [in Russian]
6. Гомбоевская Н.А., Марченко Л.А., Муравьева В.В. Состав микрофлоры эндометрия у женщин с хроническим эндометритом. *Материалы XXV международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».* 5–8 июня 2012 г.; с. 80. / *Gombolevskaia NA, Marchenko LA, Murav'eva VV. Sostav mikroflory endometriia u zhenshchbin s khronicheskim endometritom. Materialy XXV mezhdunarodnogo kongressa s kursom endoskopii «Nouye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy».* 5–8 iunია 2012 g.; s. 80. [in Russian]
7. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Парфенюк Р.Л., Дурманова З.В. Пути совершенствования лечебно-профилактических бактериофагов. *Биопрепараты.* 2010; 3 (39): 53. / *Darbeeova OS, Maiskaia LM, Parfeniuk RL, Durmanova ZV. Puti sovershenstvovaniia lechbenno-profilakticheskikh bakteriofagov. Biopreparaty.* 2010; 3 (39): 53. [in Russian]
8. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. *Мед. альманах.* 2010; 2 (11): 182–4. / *Dubnitskaia LV, Nazarenko TA. Khronicheskiy endometrit: sovremennyye podkbody k terapii. Med. al'manakh.* 2010; 2 (11): 182–4. [in Russian]
9. Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лобастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития. *СМЖ (Томск).* 2011; 2 (2): 33–8. / *Krasil'nikov I.V, Lysko KA, Otrasheskaia E.V, Lobastova AK. Preparaty bakteriofagov: kratkii obzor sovremennoogo sostoianiia i perspektiv razvitiia. SMZh (Tomsk).* 2011; 2 (2): 33–8. [in Russian]
10. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. *Учебное пособие.* СПб, 2014. / *Krasnopol'skii VI, Logutova LS, Zarochentseva NV, i dr. Pregravidarnaia podgotovka zhenshchbin s neynashivaniem beremennosti i khronicheskim endometritom. Uchebnoe posobie. SPb, 2014. [in Russian]*
11. Лебедев В.А., Пашиков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент.* 2012; 5 (10): 38–44. / *Lebedev VA, Pashkov VM, Klindukhov IA. Sovremennyye printsipy terapii bol'nykh s khronicheskim endometritom. Trudnyi patsient.* 2012; 5 (10): 38–44. [in Russian]
12. Мотовилова Т.М., Аникина Т.А., Кочеткова Л.Г. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на лизирующие свойства бактериофагов. *Вестн. лазерной академии наук.* 2002; 6 (67): 3–4. / *Motvilova TM, Anikina TA, Kochetkova LG. Vliianie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniia na liziruiushchie svoystva bakteriofagov. Vestn. lazernoi akademii nauk.* 2002; 6 (67): 3–4. [in Russian]
13. Падруль М.М., Меззи Х., Олина А.А. Применение бактериофага в лечении хронического эндометрита. *Материалы V Российского форума «Мать и дитя».* М., 2003; с. 287. / *Padrul' MM, Mezzi Kh, Olina AA. Primeneniye bakteriofaga v lechenii khronicheskogo endometrita. Materialy V Rossiiskogo foruma «Mat' i ditiia».* M., 2003; s. 287. [in Russian]
14. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. *Фундаментальные исследования.* 2011; 11 (3): 563–5. / *Petrov YuA. Sovremennyye aspekty lecheniia khronicheskogo endometrita. Fundamental'nyye issledovaniia.* 2011; 11 (3): 563–5. [in Russian]
15. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010; 3: 21–4. / *Sidorova IS, Makarov IO, Unanian AL. Patogenezi i patogenezeski obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaiia lektiia). Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia.* 2010; 3: 21–4. [in Russian]
16. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Sukhikh GT, Shursbalina AV. Khronicheskiy endometrit: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
17. Тамильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология.* 2014; 11 (1): 104–9. / *Tamilskaia NI, Karpeev SA, Kuznetsova IV. Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis. Gynecology.* 2014; 11 (1): 104–9. [in Russian]
18. Хащукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С.А. Хронический эндометрит – проблема и решения. *Гинекология. Коллоквиум.* 2012; 3: 34–8. / *Khassukoeva AZ, Tsomaeva EA, Vodnyk ND, Hlynova SA. Khronicheskiy endometrit – problema i resheniia. Ginekologiya. Kollokvium.* 2012; 3: 34–8. [in Russian]

- Vodianik N.D., Kbhlynova S.A. *Khronicheskii endometrit – problema i resheniia. Ginekologiya. Kollokvium. 2012; 3: 34–8. [in Russian]*
19. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. *Consilium Medicum (Женское здоровье). 2011; 6 (13): 36–9.* / Sbursbalina A.V. *Khronicheskii endometrit: sovremennye vzgliady na problemu. Consilium Medicum (Zbenskoe zdorov'e). 2011; 6 (13): 36–9. [in Russian]*
 20. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC et al. *Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 739–45.*
 21. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. *Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil Steril 2008; 89 (3): 677–84.*
 22. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR et al. *Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 2013; 69 (5): 509–17.*
 23. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J et al. *Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril 2010; 93 (2): 437–41.*
 24. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C et al. *The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. Fertil Steril 2011; 96: 1451–6.*
 25. Knoll B, Mylonakis E. *Antibacterial bioagents based on principles bacteriophages biology: an overview. Clin Infect Dis 2014; 58 (4): 528–34.*
 26. Marlies EJ, Hulsber L, Richard P et al. *Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. Lancet Infect Dis 2010; 1 (4): 237–47.*
 27. Swidsinski A, Verstraeten H, Loening-Baucke V et al. *Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One 2013; 8 (1).*
 28. Tacconelli E. *Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. Curr Opin Infect Dis 2009; 22: 352–8.*
 29. www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/
 30. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA et al. *Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. Obstet Gynecol 2012; 120: 37–43.*

Сведения об авторах

Мотовилова Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: tatyana.m.motovilova@gmail.com

Качалина Татьяна Симоновна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА

Боровкова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА

Гречканев Геннадий Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА

Зиновьев Александр Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА

Горшунова Лариса Геннадьевна – начальник отд-ния цеха бактериофагов нижегородского бактериального предприятия «Имбио», филиала ФГУП «НПО «Микроген»

Гаревская Юлия Анатольевна – врач акушер-гинеколог, гл. врач ГБУЗ НО ГКБ №29

Пономарева Ирина Владимировна – врач акушер-гинеколог, гл. врач ООО «Клиника современных технологий «Садко»

Чурикова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог ГБУЗ НО ГКБ №29

Нефедов Сергей Георгиевич – врач акушер-гинеколог ГБУЗ НО ГКБ №29