

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАВАГИНАЛЬНОЙ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ, ПЛАНИРУЮЩИХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Т.Е. Белокриницкая<sup>1</sup>, Н.И. Фролова<sup>1</sup>, Е.Ю. Глотова<sup>2</sup>,  
Н.Б. Герасимович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита

<sup>2</sup> ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита

Представлены результаты когортного проспективного исследования 56 женщин в возрасте 20–35 лет с трубно-перитонеальным бесплодием, планирующих экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Основная группа (29 пациенток) получала прекоцепционную интравагинальную терапию гелем на основе грязи Мертвого моря в течение 10 дней – с 7–8-го дня менструального цикла. Группа сравнения (27 женщин) отказалась от физиотерапии. Интравагинальная пелоидотерапия снижала частоту хронического эндометрита в 2,5 раза (51,7 против 20,7%), увеличивала шанс наступления беременности в 4 раза (58,6 против 14,8%, отношение шансов=4,0), повышала эффективность ЭКО в 2,7 раза (40,0 против 14,8%), привела к спонтанному наступлению беременности у 9 (31,0%) пациенток с проксимальной окклюзией маточных труб и хроническим эндометритом.

**Ключевые слова:** бесплодие, интравагинальная пелоидотерапия, экстракорпоральное оплодотворение

The article presents the results of prospective cohort study included 56 women aged 20–35 years with tuboperitoneal infertility, who were planned for in vitro fertilization (IVF). The main group (29 patients) received preconceptional intravaginal therapy using gel based on Dead Sea mud for 10 days from the 7–8 th day of the menstrual cycle. The control group (27 women) withdrew from physiotherapy. Intravaginal peloidotherapy reduced the incidence of chronic endometritis by 2.5 times (51.7 vs. 20.7%), increased the chances of pregnancy by 4 times (58.6 vs. 14.8%, odds ratio=4.0), increased the effectiveness of IVF by 2.7 times (40.0 vs. 14.8%), led to a spontaneous pregnancy in 9 (31.0%) patients with proximal tubal occlusion and chronic endometritis.

**Key words:** infertility, intravaginal peloidotherapy, in vitro fertilization

Общепризнанным считается факт, что методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) открыли новую эру не только в лечении бесплодия, но и в демографическом развитии всего человечества. С тех пор как в 2010 г. британскому ученому Роберту Эдвардсу была присуждена Нобелевская премия за разработку методов искусственного оплодотворения, протоколы ВРТ и методы прекоцепционной подготовки супружеских пар продолжают непрерывно совершенствоваться [1]. На фоне больших достижений этой отрасли репродуктивной медицины частота неудачных исходов остается достаточно высокой, а ее показатель в течение последних 10 лет значительно не изменился [2]. Это связано с огромным числом иммунных, генетических и эпигенетических факторов, влияющих на процесс оплодотворения и имплантации, как в естественном цикле, так и при экстракорпоральном оплодотворении – ЭКО [1, 3–6].

В настоящее время большую роль в неудачных попытках ЭКО отво-

дят структурно-функциональным изменениям эндометрия и факторам ангиогенно-воспалительного стресса, которые препятствуют формированию «окна имплантации» или нарушают последующее развитие эмбриона [2, 5, 7, 8].

В целях повышения эффективности ВРТ большое значение приобретает дальнейшее совершенствование системы прекоцепционной подготовки пациенток к ЭКО. В этом аспекте в настоящее время пристальное внимание обращено на немедикаментозные методы лечения, повышающие рецептивность и трофику эндометрия, стимулирующие ангиогенез и противовоспалительные реакции. Современные исследования продемонстрировали, что физиотерапевтические воздействия, такие как мануальный и вибрационный массажи, акупунктура, внутриматочное орошение эндометрия газовой смесью углекислого газа и азота существенно повышают результативность ЭКО [9–11].

Г.И. Василенко, Г.Б. Дикке (2013) показали, что эффективность при-

менения высокотехнологичных методов лечения пациенток с бесплодием существенно повышается при применении пелоидотерапии – природного лечебного фактора [12].

Объяснение механизма лечебного действия пелоида на организм в настоящее время базируется на теориях обратной связи, рефлекторного кольца и функциональных систем адаптации. В основе терапевтических эффектов грязей лежат ответные реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, гипофизарно-симпатико-адреналовой, гипофизарно-вагоинсулярной систем; повышение содержания биологически активных веществ (нейротрансмиттеров и гуморальных регуляторов); резорбтивное влияние микроэлементов; активация ферментов и коэнзимов, нормализация свободнорадикального окисления; иммуномодулирующее, десенсибилизирующее, обезболивающее, рассасывающее, противовоспалительное, антибактериальное действия. Эти многоплановые реакции дополняются

механическим фактором: пелоиды, воздействуют на рецепторный аппарат кожи и слизистых оболочек, усиливают отток крови и лимфы, рефлекторно влияют на нервно-эндокринные и нервно-сосудистые механизмы, что улучшает функциональные и метаболические сдвиги в тканях, обуславливая конечные саногенетические эффекты [13].

Мертвое море – самое соленое в мире озеро, самый большой естественный минеральный и самый большой естественный минеральный источник на Земле, а его грязи обладают наиболее высокой минерализацией (содержанием активных веществ). Лечебные свойства Мертвого моря и его продуктов общеизвестны. Грязь Мертвого моря относят к группе хлорсульфидных илов. Она качественно отличается от других пелоидов существенно более высокой минерализацией (242,4 г/л) и, соответственно, терапевтическим действием. Грязи Мертвого моря в физико-химическом отношении представляют собой сложную динамическую систему, состоя-

щую из нерастворимых минералов и труднорастворимых солей. В состав грязей Мертвого моря входят такие минералы, как полевые шпаты, кварц, слюда, каолин, бетонит, а также соли магния, кальция, брома, меди, цинка, железа, лития, кобальта, йода, марганца и т.д. Уникальная особенность грязей Мертвого моря заключается в их микроэлементном составе и структуре – малой величине зерен (45 микрон), что обеспечивает мелкодисперсную коллоидную консистенцию [14].

Цель исследования: оценить эффективность прекоцепционного интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, у пациенток с бесплодием, планирующих ЭКО.

#### Материал и методы

Для реализации поставленной цели выполнено проспективное когортное исследование, в которое вошли 56 женщин раннего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ), планирующих ЭКО. Основные критерии включения в исследование:

возраст пациенток 18–35 лет; длительность infertility – не более 10 лет; трубно-перитонеальная причина бесплодия и добровольное информированное согласие пациентки на применение пелоидотерапии. Для верификации диагноза во всех случаях выполнили лапароскопию, гистерографию, биопсию эндометрия. Диагноз недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) основывался на длительности лютеиновой фазы  $\leq 11$  дней по кривой базальной температуры, уровне прогестерона в середине лютеиновой фазы  $< 48$  нмоль/л, неполноценной секреторной трансформации эндометрия по данным гистологического исследования [15].

Критериями исключения являлись общие заболевания, при которых противопоказано санаторно-курортное лечение; обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза; все сексуально-трансмиссивные заболевания; предраковые заболевания вульвы, влагалища, шейки матки, эндометрия; гиперпластические процессы эндометрия;

**ИНЪЕКТОРЫ ПОЛИМЕРНЫЕ  
ОДНОРАЗОВЫЕ  
С ГЕЛЕМ НА ОСНОВЕ ГРЯЗИ  
МЕРТВОГО МОРЯ  
В КОМПЛЕКТЕ С КАТЕТЕРАМИ  
ВАГИНАЛЬНЫМИ/РЕКТАЛЬНЫМИ**

Рекомендовано ФГУ "НИИ Урологии Росмедтехнологий"

**10 комплектов  
+ 1 комплект  
бесплатно**

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА»  
Тел./факс: (495) 788 - 77 - 46  
e-mail: info@ru486.ru, pentcroft@mail.ru  
WWW.REPRO21.RU

**10+1  
БЕСПЛАТНО**

реклама

Рис. 1. Структура бесплодия у пациенток сравниваемых групп

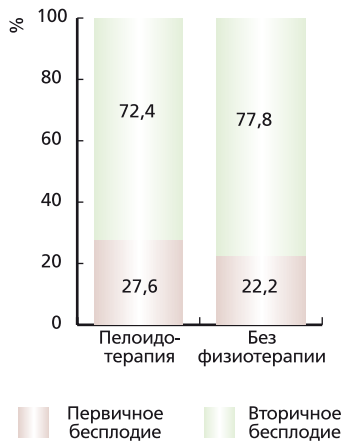
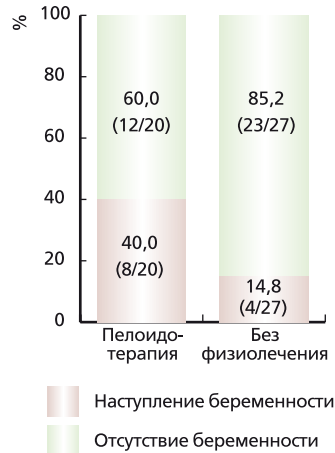


Рис. 2. Результативность ЭКО у пациенток сравниваемых групп



доброкачественные опухоли половых органов; кровотечения из половых путей неуточненного генеза, отказ пациентки от участия в исследовании.

В результате были сформированы две клинические группы: 1-ю группу (основную) составили 29 женщин, которым было назначено по 1 инъектору (60 мл) геля на основе грязи Мертвого моря (БиЛайфМед, Россия) интравагинально в течение 12 дней по 30 минут с 7–8-го дня менструального цикла. Пациентки 2-й группы (контрольной) в количестве 27 человек отказались от физиотерапевтического лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась по первичным и вторичным исходам. Первичные исходы: восстановление менструального цикла, уровней гормонов; нормализация состояния эндометрия. Вторичные исходы: наступление беременности в течение полугода после окончания лечения.

При статистической обработке результатов использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии и вычисления 95% доверитель-

ного интервала (ДИ). Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по t-критерию Стьюдента. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался  $\chi^2$ -критерий (при необходимости применялась поправка Йетса). Значения считали статистически достоверными при  $p < 0,05$  при величине  $\chi^2 > 3,84$ . В обеих клинических группах ретроспективно определялась частота встречаемости изучаемых явлений. Эффективность воздействия оценивали по отношению шансов (ОШ). ОШ, равное единице, означало, что зависимость между вмешательством и изучаемым явлением отсутствует; при  $ОШ > 1$  – вероятность события повышена, а  $ОШ < 1$  указывало на отсутствие влияния. ДИ, приводимые в работе, строились для доверительной вероятности  $p = 95\%$ .

### Результаты исследования и обсуждение

Пациентки всех клинических групп были сопоставимы по возрасту, причинам и характеру бесплодия. Средний

возраст женщин 1-й группы составил  $31,3 \pm 2,9$  года, 2-й группы –  $31,0 \pm 3,3$  года (все  $p > 0,05$ ). Частота первичного и вторичного бесплодия также была сопоставимой. Во всех сравниваемых группах преобладало вторичное бесплодие: в первой группе – в 72,4% (21/29) случаев, во второй – в 77,8% (21/27);  $\chi^2 = 0,21$ ,  $p = 0,6432$ ). Первичное бесплодие зарегистрировано в 27,6% (8/29) и 22,2% (6/27) соответственно (рис. 1).

Мы не обнаружили статистически значимых отличий в уровнях гормонов и частоте хронического эндометрита у женщин сравниваемых групп. Основными причинами бесплодия у включенных в исследование пациенток было сочетание трубно-перитонеального фактора и хронического эндометрита: 51,7% (15/29) и 44,4% (12/27) соответственно в 1-й и 2-й группах;  $p > 0,05$ . На втором по частоте встречаемости месте было ТПБ – 31,1 (9/29) и 40,8% (11/27;  $p = 0,05$ ). Реже диагностировано ТПБ в сочетании с НЛФ: 17,2 (5/29) и 14,8% (4/27;  $p = 0,05$ ; см. таблицу).

Мы не зарегистрировали клинически значимых негативных побочных явлений у пациенток, получавших гель из грязи Мертвого моря.

При оценке первичных исходов лечения установлено, что интравагинальная пелоидотерапия снижала частоту выявления морфологических признаков хронического эндометрита в 2,5 раза: с 51,7 (15/29) до лечения) до 20,7% (6/29) после лечения,  $\chi^2 = 6,1$ ;  $p = 0,0139$ ); восстанавливала секреторную трансформацию эндометрия у 60% (3/5) пациенток с НЛФ. Нормализация параметров менструального цикла (безболезненность, цикличность, отсутствие постменструальных мажущих кровянистых выделений) отмечена у 60% (12/20) женщин, уровней эстрадиола у 30% (3/10), прогестерона – у 37,5% (3/8).

Анализ вторичных исходов также подтвердил высокую эффективность

Таблица Причины бесплодия у пациенток сравниваемых групп

Причины бесплодия	Пелоидотерапия (n=29)		Без физиотерапии (n=27)		$\chi^2$ , $p\chi^2$
	абс.	%	абс.	%	
ТПБ	9	31,1	11	40,8	0,57, $p = 0,4488$
ТПБ+хронический эндометрит	15	51,7	12	44,4	0,08, $p = 0,7817$
ТПБ+НЛФ	5	17,2	4	14,8	0,06, $p = 0,8049$

преконцепционной пелоидотерапии: частота наступления беременности в этой группе пациенток составила 58,6 (17/29) против 14,8% (4/27) у женщин, отказавшихся от физиолечения ( $\chi^2=9,7$ ;  $p=0,002$ ; ОШ=4,0; 95% ДИ – 1,14–6,33). После интравагинального применения геля на основе грязи Мертвого моря у 9 (31,0%) пациенток с проксимальной окклюзией маточных труб и хроническим эндометритом отмечено спонтанное наступление беременности. ВРТ (ЭКО) применены в отношении 20 женщин, пролеченных пелоидами, и 27 – в группе сравнения. Эффективность ЭКО после преко-нцепционной пелоидотерапии была в 2,7 раза выше: частота наступления беременности составила 40,0(8/20) против 14,8% (4/27; ОШ=2,7; 95% ДИ – 0,15–5,55) у пациенток группы сравнения (рис. 2).

По данным Э.В. Варганяна и соавт. (2011), одними из основных причин неудач ЭКО служат нарушение рецепторного аппарата эндометрия (56,0%) и снижение кровотока в базальных артериях матки (52,0%) [2]. С этих

позиций полученные нами результаты объясняются способностью пелоидотерапии оказывать адгезиолитическое и противовоспалительное действия, восстанавливать рецепторный аппарат тканей, улучшать кровоток, что в конечном итоге нормализует функциональные и метаболические процессы, обуславливая конечные саногенетические эффекты [13].

О положительном влиянии природных физических факторов на пациенток с гинекологическими заболеваниями и нарушениями сообщают и другие исследователи. М.А. Кузьмина, М.В. Ипатова (2008) показали, что применение сульфидноиловых грязей и йодобромных вод в лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза положительно влияет на гормональный статус и улучшает периферическую гемодинамику, что в совокупности улучшает клинический прогноз [16].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Н.В. Артымук, Е.Ф. Кира, Т.А. Кондратьевой (2010) в когорте

пациенток с НЛФ, показана эффективность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, и его способность улучшать кровообращение в яичниковых артериях, значительно увеличивать содержание эстрадиола и прогестерона, восстанавливать гистологическую структуру эндометрия и повышать частоту наступления беременности у пациенток с бесплодием [17].

Г.И. Василенко, Г.Б. Дикке (2013) продемонстрировали, что консервативная терапия ТПБ, дополненная применением вагинальных тампонов с гелем на основе грязи Мертвого моря, увеличивает частоту наступления беременности в 4 раза [12].

### Заключение

Преко-нцепционное интравагинальное применение геля на основе грязи Мертвого моря в отношении пациенток раннего репродуктивного возраста с бесплодием, планирующих ЭКО, способствует спонтанному наступлению беременности и в 2,7 раза повышает результативность ЭКО.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине / Пер. с англ. под общ. ред. И. В. Кузнецовой. М., 2015. 832 с.
2. Варганян Э.В., Цатурова К.А., Маркин А.В. Преодоление неудач вспомогательных репродуктивных технологий при лечении бесплодных супружеских пар. Доктор.Ру. 2011;9–2(68):30–3.
3. Абдулмеджидова А.Г., Цибилов А.С., Краснопольская К.В. и др. Высокие уровни интерлейкина 2 и интерферона гамма в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови коррелируют со снижением эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. Российский иммунологический журнал. 2012;6(15):35–44.
4. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2010;1:34–7.
5. Онищенко А.С., Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Кузьмичев Л.Н. Бесплодие трубного происхождения: клинический анализ успехов и неудач программы ЭКО. Проблемы репродукции. 2013;2:56–61.
6. Gormack A.A., Peek J.C., Derraik J.G., Gluckman P.D., Young N.L., Cutfield W.S. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. Hum. Reprod. 2015;30(7):1617–24.
7. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J., Eijkemans M.J., Mol B.W., Opmeer B.C., Broekmans F.J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2014;20(4):530–41.
8. Sabry D. Nouh O., Marzouk S., Hassouna A. Pilot study on molecular quantitation and sequencing of endometrial cytokines gene expression and their effect on the outcome of in vitro fertilization (IVF) cycle. J. Adv. Res. 2014; 5(5):595–600.
9. Шнейдерман М.Г., Левков Л.А., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Павлович С.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Алиева К.У., Казарян Л.М., Аксененко А.А., Кузмин А.А., Дюжева Е.В., Беляева Н.А., Фатхудинов Т.Х., Макаров А.В., Афан А.И., Владимиров И.В. Новый способ прегавидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению. Акушерство и гинекология. 2015;1:51–7.
10. Okhowat J., Murtinger M., Schuff M., Wogatzky J., Spitzer D., Vanderzwalmen P., Wirleitner B., Zech N.H. Massage therapy improves in vitro fertilization outcome in patients undergoing blastocyst transfer in a cryo-cycle. Altern. Ther. Health. Med. 2015;21(2):16–22.
11. Rice A.D., Patterson K., Wakefield L.B., Reed E.D., Breder K.P., Wurn B.F., King L.I. R., Wurn L.J. Ten-year Retrospective Study on the Efficacy of a Manual Physical Therapy to Treat Female Infertility. Altern. Ther. Health. Med. 2015;21(3):36–44.
12. Василенко Г.И., Дикке Г.Б. Курорт Мертвого моря на дому. Возможности повышения эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин. Фарматека. 2013;12:74–9.
13. Бадалов Н.Г., Крикорова С.А. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012;3:50–4.
14. Дикке Г.Б., Кира Е.Ф., Маев Э.З., Аполихин О.И., Курчишили В.И. Клиническое применение соли и грязи Мертвого моря в лечении

- хронических заболеваний половых органов у женщин и мужчин. Руководство для врачей. М., 2010. 48 с.
15. Краснопольский В.И., Логотова Л.С., Серова О.Ф. Диагностика недостаточности лютеиновой фазы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006;2:12–6.
16. Кузьмина М.А., Илатова М.В. Комплексная восстановительная немедикаментозная терапия в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и синдромом тазовой боли. Акушерство и гинекология. 2008;4:36–9.
17. Артымук Н.В., Кира Е.Ф., Кондратьева Т.А. Эффективность и безопасность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого Моря, у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;LIX(4):24–9.

Информация об авторах:

**Т.Е. Белокрицкая** – д.м.н., проф. зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита; e-mail: tanbell24@mail.ru

**Н.И. Фролова** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита; e-mail: taasyaa@mail.ru

**Е.Ю. Глотова** – зав. поликлиническим отделением ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита; e-mail: glotova\_elena\_66@mail.ru

**Н.Б. Герасимович** – зав. отделением вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита; e-mail: tanbell24@mail.ru