

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ МЕРТВОГО МОРЯ

У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

В обзоре приводятся сведения о причинах хронического эндометрита и принципах его лечения. Отмечается, что пелоиды оказывают выраженное лечебное действие на эндометрий за счет подавления фиброзирующих процессов и восстановления рецептивности ткани. На основании анализа отечественных исследований эффективности лечебных грязей Мертвого моря (ЛГММ) у больных с хроническим эндометритом показано, что после самопроизвольного выкидыша и прекоцепционной подготовки ЛГММ ($n = 20$) спонтанного наступления беременности и ее благополучной реализации удалось добиться в 2 раза чаще по сравнению с группой не получавших лечения ($n = 20$). У пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, маточной причиной бесплодия (хронический эндометрит) и недостаточностью лютеиновой фазы в различных сочетаниях ($n = 118$) на фоне лечения ЛГММ ($n = 44$) отмечено улучшение состояния эндометрия: у 57% пациенток по сравнению с 6% среди тех, кто получал другое физиотерапевтическое лечение ($n = 47$) (ОШ = 19,3; 95% ДИ 3,0–11,6). В течение одного года после проведенного лечения наступление беременности констатировано у 39% женщин в I группе и 11% – во II (ОШ = 5,3; 95% ДИ 1,7–7,5, $p = 0,004$), из них беременность наступила спонтанно – у 21 и 2% ($p = 0,014$). Лечение бесплодия при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) прошли 52% пациенток. В I группе беременность наступила у 40% пациенток против 29% – во II (ОШ = 1,7; 95% ДИ 0,5–5,4) и 15% – среди тех, кто не получал никакого лечения перед ЭКО ($n = 27$) (ОШ = 3,8; 95% ДИ 1,3–6,8).

Ключевые слова:

бесплодие
хронический эндометрит
пелоиды
лечебная грязь Мертвого моря
внекурортное лечение

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушение репродуктивной функции у женщин – бесплодие и невынашивание беременности – является не только медицинской, но и социальной проблемой.

В исследованиях выявлена связь между наличием хронического эндометрита (ХЭ) и бесплодием у 28% пациенток [1], повторными самопроизвольными выкидышами – у 13% [2], неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – у 30% [3] и необъяснимыми аномальными маточными кровотечениями – у 36% [4].

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

ХЭ – клиничко-морфологический синдром, представляющий собой комплекс морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, которые сопровождаются нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани.

ХЭ – инфекционный либо реактивный процесс. Обычно среди причин ХЭ отмечаются восходящие инфекции или персистирующие инфекции, передаваемые половым путем, внутриматочные спирали, наличие субмукозных лейомиоматозных узлов и полипы эндометрия [5]. Другими словами, любые причины «хронического раздражения» в эндометрии могут привести к хронической воспалительной реакции.

В некоторых обзорных работах описываются изменения эндометрия (синдром Ашермана), частота которых достигает 7,7–30%, после дилатации шейки матки и кюретажа, использовавшегося при самопроизвольных выкидышах, неразвивающейся беременности, после родов (между 2–4 нед.), резектоскопических операций, диагностических манипуляций. Особенно часто ХЭ отмечается после повторных выскабливаний (двух и более) при самопроизвольных выкидышах и неразвивающейся беременности (до 40%), а также перенесенных инфекций [6, 7], что приводит к абберациям менструального цикла (МЦ), бесплодию и невынашиванию беременности [8]. Однако ссылки на указанные данные датируются 1960–2002 гг., основаны на небольших проспективных исследованиях серии случаев (уровень доказательности 4), а рандомизированные клинические исследования (КИ) отсутствуют. Предыдущие аборт, а также инфекции во время операции связаны с незначительным и недовольным повышением риска [6].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Выбор лечения при ХЭ с повреждением рецепторного аппарата представляет определенные трудности ввиду отсутствия в настоящее время четких критериев поэтапной диагностики и восстановления репродуктивной функции женщин. В большинстве работ предлагается двухэтапная программа, включающая устранение инфекции и коррекцию иммунных нарушений с последующим курсом реабилитации, направленным на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений [9, 10].

Восстановительное лечение включает коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии путем усиления тканевого обмена, активации энергетических процессов в клетках, устранения последствий гипоксии ткани с использованием препаратов метаболической терапии (аминокислоты, жирные кислоты, витамины, гормоны, препараты из крови и тканей и др.). Восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия достигается применением физических факторов [11] и циклической гормональной терапии (дискуссионно) [12].

Подавление фиброобразования – одна из первоочередных задач терапии фиброзирующих процессов при хроническом воспалительном процессе в эндометрии [13, 14]. Коррекция иммунитета и микроциркуляции, усиление антиоксидантной защиты, в свою очередь, также оказывают непрямо антифиброзирующий эффект. Отечественными авторами с успехом применяются методы физиотерапевтического и санаторно-курортного лечения – орошения кавитированными растворами [15], электроимпульсная терапия, интерференционные токи, переменное магнитное поле, ток надтональной частоты [14, 16, 17], лечебные грязи (пелоиды) [18–20].

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ В ГИНЕКОЛОГИИ

Известно, что одним из наиболее физиологических природных факторов, нормализующих генеративную функцию, являются пелоиды. Пелоидами (от *греч.* πέλος – ил, глина) называют вещества, которые образуются в естественных условиях под влиянием геологических процессов и в тонкоизмельченном состоянии в сочетании с водой применяются с лечебными целями в виде ванн и местных аппликаций. Одним из наиболее эффективных немедикаментозных методов лечения гинекологических больных является именно пелоидотерапия [11, 18], в т. ч. ее интравагинальное применение [19, 21].

Влагалищные грязевые тампоны впервые были применены в 1896 г. на Старорусском курорте для лечения ряда гинекологических заболеваний. Сегодня в гинекологической практике среди препаратов иловой грязи применяется специальная лечебная форма – одноразовые инъекторы с гелем на основе лечебной грязи Мертвого моря (ЛГММ) для амбулаторного применения во внекурортных условиях.

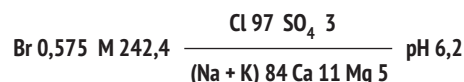
ЛГММ обладают наиболее высокой минерализацией (содержание активных веществ 242,4 г/л), что определяет

особенности их лечебного действия. Отчеты о первых КИ по использованию вагинальных тампонов с ЛГММ при гинекологических заболеваниях появились в отечественной литературе 10 лет назад. Они носили описательный характер, были основаны на исследовании серии случаев и отличались небольшим количеством наблюдений. Обобщение результатов этих исследований сделано коллективом авторов в 2008 г. [19], где были представлены данные о клинической эффективности ЛГММ у гинекологических больных.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ

ЛГММ относят к группе хлор-сульфидных илов. Она качественно отличается от других пелоидов существенно более высокой минерализацией (242,4 г/л) [22] и в физико-химическом отношении представляет собой сложную динамическую систему, состоящую из нерастворимых минералов и труднорастворимых солей. Уникальная особенность их заключается в структуре – малой величине зерен (45 мкр), что обеспечивает мелкодисперсную, коллоидную консистенцию.

Грязевой отжим образца грязи по ионно-солевому составу бромный хлоридный натриевый. В обобщенном виде химическая формула состава отжима следующая:



В составе отжима выявлены биологически активные компоненты: бром – 575,0 мг/дм³, метакремниевая кислота – 22,3 мг/дм³.

Содержание растворенных солей в составе жидкой фазы исследуемой грязи составило 8,1% на сырое вещество. Твердая фаза (52,1%) представлена силикатными частицами (26,3% на сырое вещество), карбонатами кальция (22,8%) и магния (2,96%). Гидрофильный коллоидный комплекс грязи содержит сульфиды железа (FeS – 0,134% на сырое вещество), окислы алюминия (0,89%), железа (1,34%), серы (0,04%), фосфора (0,23%). Содержание органических веществ в исследуемой пробе грязи составило 1,26% (на сырое вещество), в т. ч. углерода – 0,73%.

По основным физико-химическим критериям ЛГММ соответствует среднесульфидным соленасыщенным иловым лечебным грязям Карачинской разновидности [22].

МЕТОДИКА ПЕЛОИДОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ

Гель на основе ЛГММ вводится из инъекторов по 30–60 мл с помощью катетеров, входящих в комплект («БиЛайфМед», Израиль), экспозиция 20–25 мин, на курс 10–12 процедур, начиная с 6–8-го дня МЦ (по окончании процедуры препарат удаляется из влагалища механическим путем с использованием ватного тампона или марлевой салфетки с последующим спринцеванием водой (t = 36–37 °C) в домашних условиях) [23].

Показания:

- Хронический сальпингит и оофорит.
- Хронический параметрит и тазовый целлюлит.
- Тазовые перитонеальные спайки у женщин.
- Послеоперационные спайки в малом тазу.
- Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (нормогонадотропная гипофункция яичников на фоне хронического сальпингоофорита) или недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ).
- Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения.
- Женское бесплодие маточного происхождения (ХЭ).

Противопоказания:

- Общие противопоказания к лечению (кровотечение и склонность к кровотечению; системные заболевания крови; доброкачественные и злокачественные новообразования; заболевания сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения выше II стадии, нарушения ритма сердечных сокращений; острые воспалительные заболевания и гнойные процессы; хронический гепатит, хронический панкреатит в стадии обострения; желчно-каменная болезнь; туберкулез; тиреотоксикоз; тромбоз; беременность и лактация).
- Индивидуальная непереносимость компонентов продукта.
- Злокачественные новообразования и подозрение на них.
- Острые воспалительные заболевания влагалища, матки, придатков матки, прямой кишки, мочевого пузыря.

Публикации за последние 5 лет свидетельствуют о высоком интересе исследователей к внекурортному лечению женщин с нарушениями репродуктивной функции, в т. ч. при ХЭ, с помощью ЛГММ и существенном улучшении качества исследований. Большинство из них имеют уровень доказательности В (отдельные рандомизированные контролируемые и проспективные сравнительные КИ), что по классификации надежности доказательств (Формулярный комитет РАН, российская система стандартизации в здравоохранении) характеризуется средним уровнем (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение) в отличие от предшествующих КИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

И.Н. Носковой [24] ЛГММ была применена в качестве прекоцепционной подготовки женщин с потерей беременности в ранние сроки в анамнезе (n = 40: 20 получали лечение ЛГММ, 20 – контроль, не получали лечения). Через 3 мес. после выкидыша нормализация МЦ чаще была на фоне реабилитации пелоидами (в первом и третьем цикле – 30,0 и 72,2% соответственно; p = 0,022; между I и II группами в третьем цикле – 72,2 и 27,8% соответственно; p = 0,018).

По данным гистологического исследования, на 20–22-й день четвертого МЦ после прерывания беременности у женщин, прошедших прекоцепционную подготовку, чаще отмечалось соответствие эндометрия фазе цикла (55,5% – в I группе и 16,7% – во II группе; p = 0,035) и уменьшилась

частота ХЭ (16,7 и 55,5% соответственно; p = 0,035). НЛФ также встречалась в 2 раза реже – 38,9% против 61,1% соответственно.

В течение года после завершения реабилитации беременность наступила у 85% женщин, применявших ЛГММ, и у 40% – в контроле (p = 0,008). Повышение абсолютной пользы при применении пелоида составило 45%, повышение относительной пользы – 113%. Отношение шансов вероятности получения положительного результата при использовании пелоида по сравнению с традиционным лечением составило 8,5 (95% ДИ 1,88–38,47). Беременность завершилась срочными родами у 65% пациенток, применявших пелоиды, и у 30% женщин в контроле (p = 0,058).

В исследовании Т.Е. Белокрыницкой и соавт. [25] обследованы 118 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, маточной причиной бесплодия (ХЭ) и НЛФ в различных сочетаниях. При этом часть женщин готовилась к процедуре ЭКО. Лечение ЛГММ получили 44 женщины, 47 получали фонофорез гиалуронидазы и ультразвуковую терапию без пелоидов, 27 отказались от всех видов физиотерапии, мотивируя это тем, что они планируют ЭКО.

Отмечено улучшение состояния эндометрия у женщин I и II групп при ХЭ – у 57 и 6% соответственно (ОШ = 19,3; 95% ДИ 3,0–11,6).

Восстановление уровня гормонов произошло у 11 и 2% пациенток соответствующих групп (ОШ = 5,9; 95% ДИ: 1,8–10,8); восстановление овуляции – у 16 и 2% соответственно (ОШ = 8,7; 95% ДИ 2,2–11,7).

Частота морфологических признаков ХЭ после лечения снизилась в 2,5 раза: с 52 до 21% (p = 0,0139).

Благодаря достигнутым первичным эффектам в течение первого года после проведенного лечения наступление беременности констатировано у 39% женщин в I группе и 11% – во II (ОШ = 5,3; 95% ДИ 1,7–7,5, p = 0,004), из них беременность наступила спонтанно у 21 и 2% (p = 0,014).

Лечение бесплодия при помощи ЭКО прошли 52% пациенток. В I группе беременность наступила у 40% пациенток против 29% – во II (ОШ = 1,7; 95% ДИ 0,5–5,4) и 15% – в III (ОШ = 3,8; 95% ДИ 1,3–6,8).

Таким образом, один курс интравагинального введения грязей Мертвого моря повышал шанс наступления беременности в 5,3 раза по сравнению с теми, кто получал другое физиотерапевтическое лечение, при ЭКО – в 1,7 раза по сравнению с применением фонофореза и ультразвука и в 3,8 раза по сравнению с отказавшимися от физиотерапии.

Исследование кривых скоростей кровотока в бассейне малого таза свидетельствует об улучшении кровообращения в органах малого таза – происходит ускорение кровотока в яичниковых артериях на стороне формирования желтого тела на фоне терапии ЛГММ с улучшением его трофики. При отсутствии овуляции и формирования желтого тела, по данным литературы, не установлено значимого изменения скоростей кровотока в органах малого таза [26, 27].

Похожие результаты были получены и в других российских исследованиях: доказано, что консервативная терапия трубно-перитонеального бесплодия (в т. ч. среди

женщин с ХЭ), дополненная применением вагинальных тампонов с ЛГММ, способствовала улучшению состояния эндометрия и увеличивала шансы забеременеть в 4 раза [28], а использование ЛГММ у женщин с НЛФ усиливало кровообращение в яичниковых артериях, способствовало увеличению содержания эстрадиола и прогестерона, восстанавливало гистологическую структуру эндометрия, что в целом также существенно повышало частоту наступления беременности: через 12 мес. после однократного курса лечения ЛГММ наступила беременность у 60% пациенток, в группе сравнения – у 20% ($p < 0,001$) [29].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

Лечебная грязь оказывает на организм комплексное воздействие.

Объяснение механизма лечебного действия пелоидов в настоящее время базируется на теориях обратной связи, рефлекторного кольца и функциональных систем адаптации [21]. Они дополняются механическим фактором: пелоиды воздействуют на рецепторный аппарат 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 [30].

На основании проведенного анализа отечественных исследований можно констатировать, что противовоспалительный и анальгетический эффекты ЛГММ обусловлены

подавлением простагландинового каскада, что обусловлено действием содержащихся в грязях активных субстанций: витаминов, микроэлементов, органических соединений [21]. Дефибрирующее (адгезиолитическое) действие ЛГММ превосходит другие физиотерапевтические воздействия в 1,5 раза. Особенно выражен адгезиолитический эффект в отношении эндометрия: частота морфологических признаков ХЭ у женщин с бесплодием снижается в 2,5 раза после проведенного лечения, а у женщин с выкидышами в анамнезе – в 3,3 раза ниже по сравнению с теми, кто не получал лечения.

Улучшение гормональной функции яичников, восстановление овуляции и секреторной трансформации эндометрия за счет повышения уровней эстрадиола и прогестерона (в среднем в 2 раза), равно как и наступление среди женщин беременности (в 5,3 раза чаще), отмечают все авторы.

Полученные результаты позволяют предположить, что грязелечение оказывает не только прямое нормализующее влияние на гормонообразование в яичниках, но и, по-видимому, воздействует на рецепторный аппарат половых органов и восстанавливает его чувствительность к половым стероидам [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ЛГММ в программах восстановительного лечения и реабилитации женщин с нарушениями репродуктивной функции на фоне ХЭ является эффективным и способствует преодолению бесплодия, улучшению результатов ЭКО и исходов беременностей.



ЛИТЕРАТУРА

- Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1 and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol*. 2010. 23: 1136-46.
- Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011;95:1156-8.
- Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilisation. *Fertil Steril*. 2010. 93: 437-41.
- Kannar V, Lingaiah HM, Sunita V. Evaluation of Endometrium for Chronic Endometritis by Using Syndecan-1 in Abnormal Uterine Bleeding. *J Lab Physicians*. 2012. 4: 69-73.
- Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Blocklage T. Chronic endometritis: A combined Histopathologic and clinical Review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol*. 2009. 29: 44-50.
- Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW and Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod*. 1998. 13(12): 3347-50.
- Davar R, Firouzabadi RD, Ara KC. Dilatation and Curettage Effect on the Endometrial Thickness. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Apr. 15(4): 350-355.
- March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995. 22(3): 491-505.
- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Коллектив авт.: Под редакцией Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 788 с.
- Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: Гэотар – Мед, 2008.
- Дикке Г.Б. Природные и преформированные физические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья женщин. Обзор основных научных исследований в ТНИИКиФ за 10 лет (к 80-летию ТНИИКиФ). *Сибирский медицинский журнал*, 2001. 3-4: 94-100.
- Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции. *Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал*. 2013. 1. <http://medtsu.tula.ru/>.
- Унаниян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012. 11: 1-6.
- Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции. Автореф. дисс ... д.м.н. М., 2008. 45 с.
- Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. 1: 32-37.
- Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011. 1: 5-7.
- Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
- Уткин Е.В., Артымук Н.В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория (метод. рекомендация). Кемерово, 2007. 26 с.
- Дикке Г.Б., Кира Е.Ф., Маев Э.З., Аполихин О.И., Курчишвили В.И. Клиническое применение соли и грязи мертвого моря в лечении хронических заболеваний половых органов у женщин и мужчин: Руководство для врачей. М., 2008. 48 с.
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Глотова Е.Ю., Герасимович Н.Б., Мальцева Т.В., Чеузова А.Н., Белозерцева Е.П., Ананина Д.А. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием. *Практическая медицина*. 2015. 6: 30-35.
- Бадалов Н.Г., Крикорова С.А. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. 3: 50-4.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.