

УДК 618.14-002.1:615.038

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА  
У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ:  
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ  
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Данусевич И.Н., Сутурина Л.В.**

*ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ), Иркутск,  
e-mail: irinaemails@gmail.com*

Актуальна роль хронического эндометрита как причины репродуктивных нарушений. Частота хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности составляет 23–86,7%, а у женщин с бесплодием составляет около 22%, при сочетании с бесплодием трубного фактора частота ХЭ возрастает до 69,9%. Несмотря на современные достижения в лечении хронического эндометрита, имеющиеся лечебные подходы не позволяют достаточно быстро и качественно восстановить фертильность у женщин с репродуктивными нарушениями, а вопрос использования гормональных препаратов остается до настоящего времени дискуссионным. Проведено плацебо-контролируемое рандомизированное проспективное исследование в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск, Россия) за 2011–2013 гг. В исследование было включено 30 женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом, которые в процессе рандомизации разделены на 2 группы: 15 из них (возраст  $31,4 \pm 4,6$  года) вошли в 1-ю (экспериментальную) группу, 15 (возраст  $29,5 \pm 3,5$  года) – во 2-ю (контрольную) группу ( $p \geq 0,05$ ). Женщин экспериментальной группы лечили доксициклином (100 мг 2 раза в день в течение 10 дней), а затем применяли интравагинальное введение геля грязи Мёртвого моря (BiLifeMed, Россия) (60 мл в день в течение 12 дней). В контрольной группе все женщины использовали доксициклин (100 мг 2 раза в день, 10 дней); а затем интравагинальный плацебо-гель (60 мл в день в течение 12 дней). Достигнута нормализация уровня половых гормонов и восстановление фертильности у 83% в группе женщин, использовавших гель грязи Мёртвого моря. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Научного центра по проблемам здоровья семьи и репродукции человека и зарегистрирован в ClinicalTrial.gov (NCT 02680275).

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, репродуктивные нарушения, прогестерон, эстрадиол, фертильность

**BIOLOGICAL EFFECTS OF USING THE INTRAVAGINAL GEL  
OF THE DEAD SEA IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC ENDOMETRITIS  
IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS: A RANDOMIZED  
PLACEBO-CONTROLLED PROSPECTIVE RESEARCH**

**Danusevich I.N., Suturina L.V.**

*Federal State Public Scientific Institution «Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems», Irkutsk, e-mail: irinaemails@gmail.com*

Actual role of chronic endometritis as a cause of reproductive disorders. The incidence of chronic endometritis in women with miscarriage is 23–86,7%; in women with infertility it is about 22%, when combined with the infertility of the tubal factor, the frequency of ChE increases to 69.9%. Despite modern advances in the treatment of chronic endometritis, the available therapeutic approaches do not allow the restoration of fertility in women with reproductive disorders sufficiently quickly and qualitatively; the issue of the use of hormonal drugs remains up to now debatable. A placebo-controlled randomized prospective research was conducted at the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk, Russia) for the period 2011–2013. Thirty women with reproductive disorders and chronic endometritis entered the study. In the process of randomization, they were divided into 2 groups: 15 of them (age  $31.4 \pm 4.6$  years) were included into the 1st (experimental) group, 15 (age  $29.5 \pm 3.5$  years) were included into the 2nd (control) group ( $p \geq 0,05$ ). The women of the experimental group were treated with doxycycline (100 mg twice a day for 10 days) and then the intravaginal administration of the Dead Sea mud gel (BiLifeMed, Russia) (60 ml per day for 12 days) was applied. In the control group, all women used Doxycycline (100 mg twice a day, 10 days); and then intravaginal placebo gel (60 ml per day for 12 days). The normalization of the level of sex hormones and the restoration of fertility in 83% of the group of women who used the Dead Sea mud gel. The research protocol was approved by the ethics committee of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems and registered in ClinicalTrial.gov (NCT 02680275).

**Keywords:** chronic endometritis, reproductive disorders, progesterone, estradiol, fertility

Нарушение репродуктивной функции является одной из важных проблем в репродуктологии. Очень часто причиной бесплодия, невынашивания и неудачных беременностей после использования ВРТ

является хронический эндометрит [1–4]. Проведенные исследования указывают на инфекционную этиологию хронического эндометрита [5, 6]. Cicinelli et al. указали на наличие инфекционного агента у 75%

женщин с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом, с наиболее распространенными бактериями (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*) (77,5%), кроме этого *Mycoplasmae / Ureaplasma* (25%) и хламидиоз (13%) [7]. В различных исследованиях эффективность лечения антибиотиками пациенток с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом улучшает репродуктивный исход, но у некоторых пациентов признаки хронического эндометрита присутствовали после приема антибиотиков [6, 8, 9]. Ранее была показана эффективность пеллоидотерапии при использовании интравагинально геля грязи Мертвого моря для лечения дефекта лютеиновой фазы и у женщин с ранней потерей беременности [10]. В современных условиях частота хронического эндометрита продолжает оставаться достаточно высокой, а эффективность традиционных методов лечения не превышает 58–67% [11, 12].

Цель исследования: оценить влияние геля грязи Мертвого моря на гормональную функцию яичников и восстановление фертильности при комплексном лечении женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными расстройствами.

#### Материалы и методы исследования

Проведено плацебо-контролируемое рандомизированное проспективное исследование. 50 женщин предъявляли жалобы на репродуктивные нарушения и предварительно были включены в группу исследования. 17 из них были исключены, поскольку они не соответствовали критериям включения, 3 отказались от участия, 30 продолжили участие в исследовании. Критерии включения были следующими: женщины репродуктивного возраста (18–45 лет) с повторным выкидышем или / или бесплодием, связанным с хроническим эндометритом, подписание информированного согласия. Диагноз хронического эндометрита был верифицирован с использованием морфологических критериев. В исследование не включены женщины с инфекциями, передающимися половым путем, гиперплазией эндометрия и / или полипами, миомами, эндокринными расстройствами и тромбофилиями. Комплексное обследование включало анамнестические данные, данные объективного обследования, инструментальные и лабораторные исследования. Все женщины прошли комплексное обследование на исключение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). При выявлении специфической инфекции пациентки исключались из исследования. Определение микробного фактора проводили бактериологическим методом с количественным определением в КОЕ/мл, определение факторов патогенности и чувствительности к антибактериальным препаратам. Проводилось общеклиническое, гинекологическое обследование, гистологическое исследование эндометрия методом пайпель-биопсии эндометрия на 4–8 день менструального цикла до и после лечения. Гормональное обследование: определение концентраций ЛГ (лютеинизирующего гормона), ФСГ

(фоликулостимулирующего гормона) на 3–7 д.м.ц., прогестерона на 22–24 д.м.ц. проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем «АЛКОР-БИО» (Россия), концентрацию гормонов ЛГ, ФСГ, ПРЛ выражали в мЕД/мл, концентрацию кортизола, прогестерона в пМ/л.

Объекты исследования были набраны на амбулаторном приеме по мере обращаемости в Научном центре по проблемам здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск, Россия) в 2011–2013 годах. 30 пациенток без репродуктивных нарушений и хронического эндометрита. 30 женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом были набраны и рандомизированы (с использованием конвертов) в 2 группы: 15 из них были в 1-й (экспериментальной) группе, 15 – во 2-й (группа сравнения) группе. Для лечения женщин экспериментальной группы использовали доксициклин (100 мг 2 раза в день в течение 10 дней), а затем применяли интравагинально введение геля на основе грязи Мертвого моря (BiLifeMed, Россия) (60 мл в день в течение 12 дней). В контрольной группе все женщины на первом этапе использовали доксициклин (100 мг 2 раза в день, 10 дней); а затем интравагинально плацебо-гель (60 мл в день в течение 12 дней). Аллергическую реакцию в виде индивидуальной особенности отметила 1 пациентка в виде незначительного жжения в области ануса на 5-й день использования геля грязи Мертвого моря, что позволило закончить данный этап лечения у данной пациентки. Оценка фертильности проводилась в течение 3-х лет, когда наступали спонтанные беременности в естественном цикле.

Результаты исследования оценивали с помощью статистических методов. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$  (где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение). Для определения нормального распределения количественных значений оценивали гистограммы. При анализе межгрупповых различий для независимых выборок с учётом нормального распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента и Фишера. Некоторые переменные (эстрадиол, лютеинизирующий гормон, фоликулостимулирующий гормон до и после лечения) были преобразованы методом логарифмирования по основанию «e» и сведены к нормальному распределению. Равенство средних величин оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Фертильность оценивали по результатам живорождения в течение 3-х лет после проведенного лечения с помощью  $\chi^2$ -критерия. Статистическая значимость рассматривалась, если р-значение составляло  $\leq 0,05$ . При проведении исследования соблюдались принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1961 г.), исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и зарегистрировано в ClinicalTrial.gov (NCT 02680275).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Все рекрутированные женщины были рандомизированы на 2 группы: 15 из них (в возрасте  $31,4 \pm 4,6$  года) были в 1-й (экспериментальной) группе, 15 (в возрасте  $29,5 \pm 3,5$  года) – во 2-й (группа сравнения) группе ( $p \geq 0,05$ ). Пациенты обеих исследуемых групп были сопоставимы по числу беременностей, спонтанных аборт, воз-

расту, истории болезни, индексу массы тела и другим характеристикам. Данные репродуктивного анамнеза, менструальной функции, соматической заболеваемости представлены в табл. 1.

Данные менструальной и репродуктивной функций не отличались в группах сравнения. Жалобы, которые предъявляли пациентки, характеризовались нарушением цикличности, характера менструаций, появлением ациклических кровянистых выделений, болевым синдромом внизу живота и наличием жжения внизу живота, что характеризует вовлечение нервных корешков в процесс хронического воспаления. Объективно, при проведении двуручного гинекологического обследования, выявлено: болезненность при пальпации нижней части живота наблюдалась у 47% (14) пациенток; укорочение свода и болезненность в области левых придатков матки отмечена у 10% (3).

Все пациентки проходили гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и пайпель-биопсию эндометрия на 8–10-й день менструального цикла до и после лечения. При проведении УЗИ органов малого таза выявлены характерные УЗ-признаки хронического эндометрита в виде гиперэхогенных включений в базальном слое, неровность М-эха, нормальный или гипопластичный эндометрий. По результатам

доплерометрии, проведённой во 2 фазу менструального цикла, отмечалось снижение кровотока в базальном слое эндометрия.

Не было никаких различий в характеристиках ультразвукового исследования органов малого таза и динамике клинических симптомов в группах, получавших пеллоидотерапию и плацебо-гель до начала второго этапа лечения, до применения пеллоидотерапии. Критериями клинической эффективности двухэтапной терапии явились: исчезновение болей внизу живота и в области поясницы; исчезновение жжения; восстановление менструальной функции, появление двухфазного менструального цикла; уменьшение или исчезновение дискомфорта, сухости и зуда во влагалище; восстановление 2 степени чистоты влагалищного секрета; уменьшение болевых ощущений при бимануальном исследовании.

При хроническом эндометрите вследствие патологической афферентации в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-надпочечнико-яичниковой системы, происходит снижение эндокринной функции яичников с последующим нарушением процесса овуляции непосредственно, а также в результате склеротических и дистрофических процессов в придатках матки, которые часто возникают при хроническом эндометрите [13].

Таблица 1

Данные анамнеза и клинические проявления у женщин обеих исследуемых групп

	Экспериментальная группа (n = 15)	Группа сравнения (n = 15)	p ( $\chi^2$ )
Возраст, Mean $\pm$ m	31,4 $\pm$ 4,6	29,5 $\pm$ 3,5	$p \geq 0,05$
Возраст menarche, Mean $\pm$ m	13,8 $\pm$ 2,4	13,2 $\pm$ 1,8	$p \geq 0,05$
Беременности, % (n/N)	73 (11/15)	60 (9/15)	$p = 0,072$ (3,232)
Аборты, % (n/N)	64 (7/11)	67 (6/9)	$p = 0,089$ (0,766)
Выкидыши, % (n/N)	82 (9/11)	78 (7/9)	$p = 0,596$ (0,281)
Роды, % (n/N)	82 (9/11)	67 (6/9)	$p = 0,023$ (5,159)
Медицинский анамнез			
Заб. ЖКТ, % (n/N)	13 (2/15)	13 (2/15)	$p = 0,833$ (0,044)
Заб. почек, % (n/N)	13 (2/15)	7 (1/15)	$p = 0,239$ (1,389)
Заб. ЛОР-органов, % (n/N)	20 (3/15)	7 (1/15)	$p = 0,013$ (6,166)
ВМС в анамнезе, % (n/N)	7 (1/15)	7 (1/15)	$p = 0,003$ (7,166)
Клинические признаки			
Боли внизу живота, % (n/N)	53 (8/15)	47 (7/15)	$P = 0,480$ (0,500)
Жжение внизу живота, % (n/N)	33 (5/15)	27 (4/15)	$p = 0,440$ (0,595)
Перименструальные выделения, % (n/N)	27 (4/15)	20 (3/15)	$p = 0,317$ (1,001)
Межменструальные кровянистые выделения, % (n/N)	33 (5/15)	33 (5/15)	$p = 0,880$ (0,023)
Дисменорея, % (n/N)	33 (5/15)	27 (4/15)	$p = 0,440$ (0,595)
НМЦ по типу гипер/гипоменореи, % (n/N)	60 (9/15)	53 (8/15)	$p = 0,392$ (0,732)
Диспареуния, % (n/N)	20 (3/15)	13 (2/15)	$p = 0,253$ (1,306)
Выделения из половых путей, % (n/N)	40 (6/15)	33 (5/15)	$p = 0,378$ (0,777)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,4 $\pm$ 3,5	24,8 $\pm$ 3,8	$p \geq 0,05$

**Таблица 2**

Показатели уровня гормонов в группе исследуемых пациенток до и после лечения

Метод лечения	Контроль N = 30	1 эт. + грязь Мёртвого моря N = 15		1 эт. + плацебо N = 15	
		До лечения	п/лечения	До лечения	п/лечения
Гормоны					
Кортизол нМ/л	334,27 ± 30,2*	619 ± 59*	305,1 ± 36,5*	677,2 ± 44,7*	417 ± 37,89*
ЛГ мМЕ/л	3,5 ± 0,36	3,63 ± 0,54	4,37 ± 0,64	4,62 ± 0,39	4,64 ± 0,41
ФСГ мМЕ/л	6,1 ± 0,42	5,2 ± 0,68*	7,27 ± 0,37*	6,75 ± 0,43	8,13 ± 0,58
Эстрадиол	260,54 ± 27,31	279,4 ± 44,5*	158,9 ± 23,42*	275,63 ± 29,6	295,22 ± 49,51
Прогестерон нГ/мл	73,4 ± 4,97*	21,6 ± 4,83*	56 ± 4,29*	24,75 ± 4,17	36 ± 5,32*

Примечание. \* $p \leq 0,05$ .

В табл. 2 представлены результаты гормонов в динамике лечения пеллоидотерапией и плацебо-гелем.

Уровни гормонов в крови исследуемых женщин обеих групп, включая группу контроля, находились в рамках референтных значений, а также не имели достоверных отличий у женщин в сравниваемых группах. Отмечено повышение концентрации кортизола у женщин обеих исследуемых групп при сравнении с группой здоровых женщин ( $p \leq 0,05$ ).

После проведенного комплексного лечения мы получили нормализацию уровня кортизола у пациенток обеих исследуемых групп ( $p \leq 0,05$ ). При использовании геля грязи Мертвого моря отмечена нормализация уровня фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола и прогестерона в сравнении с концентрациями соответствующих гормонов у женщин, получавших плацебо-гель ( $p \leq 0,05$ ). Результаты проведенного исследования показали, что уровни эстрадиола и прогестерона были статистически достоверно увеличены после введения интравагинальной пеллоидотерапии. Результаты ранее проведенных исследований доказали, что интравагинальное использование геля грязи Мертвого моря способствует восстановлению двухфазного менструального цикла и полноценной фазы секреции, уменьшению частоты хронического эндометрита и увеличению частоты наступления беременности у женщин с ранней потерей беременности [10].

В течение последующих трехлет проводилось наблюдение за пациентками, получавшими пеллоидотерапию. Было зарегистрировано значительно частое наступление беременности у пациенток экспериментальной группы – 83% (12/15) по сравнению с таковым показателем у женщин, получавших плацебо-гель – 54% (8/15),  $p = 0,04$ .

### Выводы

Использование геля грязи Мертвого моря в комплексной терапии хронического эндометрита, возможно, способствует улучшению концентрации половых гормонов у женщин, имеющих репродуктивные нарушения.

Антибактериальная терапия с используемой в дальнейшем пеллоидотерапией гелем грязи Мертвого моря приводит к нормализации гормональной функции яичников и увеличению частоты наступления беременности в сравнении с антибактериальным лечением. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использование геля грязи Мертвого моря в комплексной терапии хронического эндометрита для восстановления фертильности у женщин репродуктивного возраста.

Отсутствует конфликт интересов.

### Список литературы

1. Тихомиров А.Л. Основы репродуктивной гинекологии / Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. – М.: Медпрактика, 2003. – 200 с.
2. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. – London: Arnold, 2002. – 264 p.
3. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 490–503.
4. Fatemi H.M., et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 91(4). – P. 9–11.
5. Данусевич И.Н. Факторы риска развития хронического эндометрита в современных условиях / И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина // Проблемы репродукции. – 2010. – С. 180–181.
6. Kitaya K., et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications // Am J Reprod Immunol. – 2016. – Vol. 75(1). – P. 13–22.
7. Cicinelli E., et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // Hum Reprod. – 2015. – Vol. 30(2). – P. 323–330.
8. McQueen D.B., et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 104(4). – P. 927–931.
9. Bouet P.E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis // Fertil Steril. – 2016. – Vol. 105(1). – P. 106–110.
10. Artymuk N.V., Kira E.F., Kondratieva T.A. Intravaginal gel prepared from Dead Sea peloid for treating luteal-phase defect // Int J Gynaecol Obstet. – 2010. – Vol. 108(1). – P. 72–73.
11. Haggerty C.L., Ness R.B. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2006. – Vol. 4. – P. 235–247.
12. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / под ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. – 16 с.
13. Унанян А.Л. Современный взгляд на проблему хронического эндометрита / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Consilium Medicum. – 2012. – № 6. – С. 53–57.