

© Н. В. Артымук<sup>1</sup>, Е. Ф. Кира<sup>2</sup>,  
Т. А. Кондратьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. — проф. Артымук Н. В.), г. Кемерово

<sup>2</sup> ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова», кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья (зав. — проф. Кира Е. Ф.), г. Москва

<sup>3</sup> Кемеровская областная клиническая больница (гл. врач — Новиков В. Э.), г. Кемерово

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ, ИЗГОТОВЛЕННОГО НА ОСНОВЕ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ, У ЖЕНЩИН С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

УДК: 618.1-085

■ **Дизайн исследования** — проспективное, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое. В исследование включено 40 женщин репродуктивного возраста с недостаточностью лютеиновой фазы. Установлено, что интравагинальное применение геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, способствует улучшению кровообращения в яичниковых артериях, значительному увеличению содержания эстрадиола и прогестерона, является безопасным и достаточно эффективным методом коррекции недостаточности лютеиновой фазы.

■ **Ключевые слова:** недостаточность лютеиновой фазы; грязи Мертвого моря; пелоидотерапия.

Известно, что недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) сопутствует практически всем гинекологическим заболеваниям и выявляется при невынашивании беременности, бесплодии, дисменорее, предменструальном синдроме, дисфункциональных маточных кровотечений, гиперпролактинемии, миоме матки, эндометриозе, врожденной дисфункции коры надпочечников, синдроме поликистозных яичников, нейрообменно-эндокринном синдроме, фиброзно-кистозной мастопатии и др. [1].

НЛФ встречается в популяции в 3–25 % случаев. Впервые на НЛФ, как на возможную причину бесплодия указали J. Rock и M. Bartelt в 1937 г. В настоящее время с НЛФ связывают до 20 % причин бесплодного брака [12]. Кроме того, НЛФ объясняют около 40 % всех случаев самопроизвольного прерывания беременности эндокринного генеза [5, 13].

Большинство исследований подтверждают гипотезу о том, что НЛФ всегда вторична вследствие нарушения формирования фолликула, а затем и желтого тела яичника. Основными средствами лечения НЛФ считают назначение индукторов овуляции и препаратов прогестерона [11].

Известно, что одним из наиболее физиологических природных факторов, нормализующих гормональную функцию яичников, являются пелоиды [4]. Пелоидами (от греч. «πελος» — 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. Лечебная грязь оказывает на организм комплексное воздействие. Благодаря своему химическому составу грязь интенсифицирует микроциркуляцию крови и, следовательно, все обменные процессы в слизистых оболочках. Находящиеся в грязях минеральные соли, микроэлементы и органические вещества способствуют нормализации микробного дисбаланса, оказывают коагулирующее и кератолитическое действие, стимулируют созревание коллагеновых структур и подавляют аутоиммунные процессы, обеспечивают бактерицидные, фунгицидные и противовоспалительные свойства [2, 7].

По данным Bromirska D. (1993), применение грязей приводит к увеличению концентрации прогестерона и эстрадиола как у женщин с нормальной функцией яичников, так и с недостаточностью гормональной функции желтого тела [10]. Существует различные методики грязелечения: общие, местные, комбинированные. Наиболее эффективной для лечения гинекологических заболеваний считается применение интравагинальной пелоидотерапии. Влагалищные грязевые тампоны впервые были применены в 1896 г. на Старорусском курорте для лечения ряда гинекологических заболеваний [4]. Однако традиционная процедура пелоидотерапии является достаточно трудоемкой, требует наличия подготовленного персонала, специальных помещений и дорогостоящего оборудования. В связи с этим для амбулаторного применения были разработаны специальные одноразовые инъекторы с гелем, изготовленным на основе грязей Мертвого моря.

Мертвое море — самое соленое в мире озеро, 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 хлор-сульфидных илов. Она качественно отличается от других пелоидов существенно более высокой минерализацией (242,4 г/л) и, соответственно, терапевтическим действием [2]. Грязи Мертвого моря в физико-химическом отношении представляют собой сложную динамическую систему, состоящую 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. Кроме того, в их составе обнаружены гормоноподобные вещества (дериваты мужских и женских половых гормонов) [4].

### Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы.

### Дизайн

Перспективное, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследова-

ние. Одобрено Комитетом по этике ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Росздрава.

### Материалы

В исследование включено 40 женщин репродуктивного возраста с НЛФ. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет; НЛФ устанавливалась на основании наличия уровня базальной температуры лютеиновой фазы  $\leq 11$  дней, содержания прогестерона в середине лютеиновой фазы  $< 48$  нмоль/л, неполноценной секреторной трансформации эндометрия через 2 суток (по данным его гистологического исследования) [15]; пациентки, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола; пациентки, соблюдающие указания врача.

Критериями исключения являлись общие заболевания, исключающие санаторно-курортное лечение; обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза; все венерические заболевания; предраковые заболевания вульвы, влагалища, шейки матки, эндометрия; лактация и все сроки беременности; гиперпластические процессы эндометрия; доброкачественные опухоли половых органов; кровотечения из половых путей неуточненного генеза, отказ пациентки от участия в исследовании.

Основную группу (I) составили 20 женщин, которым было назначено по 1 инъектору (60 мл) геля на основе грязи Мертвого моря («БиЛайвМед+», Россия) интравагинально в течение 12 дней по 30 минут с 7–8-го дня менструального цикла. II группу (сравнения) составили 20 женщин, которые получали по 1 инъектору (60 мл) плацебо интравагинально аналогичным курсом.

Средний возраст женщин в I группе составил  $28,1 \pm 2,1$  года, во II —  $28,3 \pm 2,5$  лет ( $p=0,786$ ). Первичное бесплодие имело место у половины женщин I и II группы; трубно-перитонеальное бесплодие наблюдалось в I группе — у 55%, во II группе — у 40% женщин, эндокринное, соответственно, — у 45% и 60% ( $p>0,05$ ).

### Методы исследования

Проводилось общеклиническое, специальное гинекологическое обследование, ультрасонография органов малого таза и оценка кровотока в маточных и яичниковых артериях на 18–22-й день менструального цикла перед и после курса пелоидотерапии аппаратом «Honda Electronics HS-2000» (Япония). В спектре артериальных сосудов определяли общепринятые углозависимые показатели сосудистой резистент-

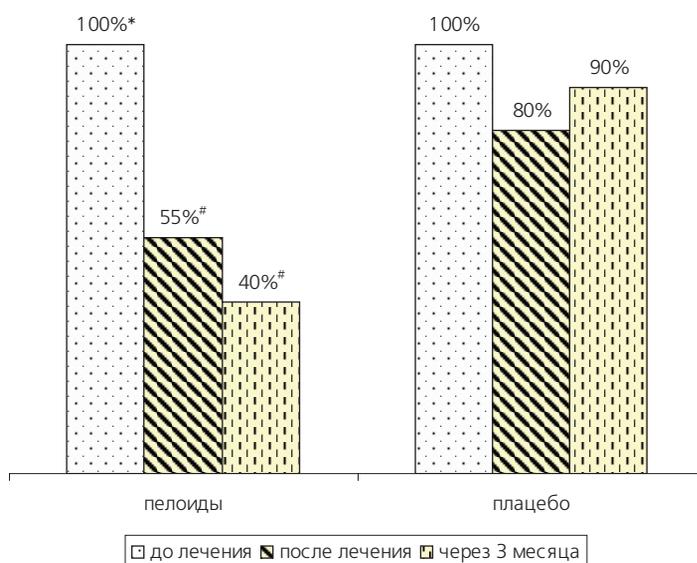


Рис. 1. Частота ановуляторных менструальных циклов до и после лечения в группе основной и плацебо

\* —  $p < 0,05$  — до и после лечения

# —  $p < 0,05$  — между пелоидами и плацебо

ности: систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Определяли показатели максимальной систолической (А), конечной диастолической (В) и средней (М) скоростей кровотока. Показатели определялись ультразвуковым прибором автоматически по формулам:  $СДО = A/B$ ;  $ИР = (A - B)/A$ ;  $ПИ = (A - B)/M$ . Диагностическая гистероскопия проводилась до и после курса пелоидотерапии на 22–24-й день менструального цикла 4 мм жестким гистероскопом фирмы «Olimpus» (Япония) с пайпель-биопсией эндометрия и его последующим гистологическим исследованием по стандартной методике. Определение содержания эстрадиола, тестостерона, пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеонизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ) проводилось на 5–6-й день менструального цикла и прогестерона в середине II фазы менструального цикла методом ИФА с использованием стандартных наборов «DSL» (США) до и после проведенного лечения. В течение 3 менструальных циклов до и после пелоидотерапии проводилась оценка графиков базальной температуры. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.5». По каждому параметру определяли среднюю арифметическую величину (М) и среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Проверку гипотезы о равенстве средних величин проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки значимости изменения параметра в процессе лечения применяли W-критерий

Вилкоксона. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. За статистически значимые принимались различия по величине достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В результате проведенного исследования не установлено клинически значимых нежелательных явлений в обеих группах. У одной пациентки основной группы отмечено чувство жжения при первой процедуре пелоидотерапии, которое более не наблюдалось в последующем и не потребовало отмены или изменения лечения.

После пелоидотерапии в I группе количество пациенток с НЛФ значительно снизилось (согласно данным гистологического исследования биоптата эндометрия и оценки кривых базальной температуры) и составляла в следующем менструальном цикле после пелоидотерапии 11 женщин (55%). В группе плацебо не установлено статистически значимого снижения женщин с НЛФ. Двухфазный менструальный цикл наблюдался только у 4 (20%) больных. Через 3 месяца в I группе НЛФ (по результатам измерения базальной температуры) диагностирована у 8 пациенток (40%), тогда как во II группе — у 18 (90%) ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

На рисунках 2 и 3 представлены микрофотографии эндометрия у пациентки 32 лет с НЛФ и бесплодием до и после пелоидотерапии. До лечения (рис. 2) состояние эндометрия характеризовалось неполноценной секреторной трансформацией, после курса пелоидотерапии (рис. 3) — полноценной фазой секреции.

Таблица 1

## Показатели гормонов у пациенток основной и плацебо-группы до и после лечения

Уровень гормона	Пелоиды (n=20)			Плацебо (n=20)		
	До лечения	После лечения	Через 3 месяца	До лечения	После лечения	Через 3 месяца
ТТГ, мкМЕ/л	1,55±0,5	1,61±0,45	1,60±0,6	1,67±0,5	1,70±0,5	1,65±0,65
ПРЛ, МЕ/л	485±125	441±105	430±99	440±95	438±67	402±68
ФСГ, МЕ/л	7,2±2,2*	5,4±2,1	6,1±2,1	6,9±2,4	5,9±2,5	6,3±1,9
ЛГ, МЕ/л	6,8±2,5	5,3±2,3	6,1±2,2	6,9±2,4	5,9±2,5	6,3±1,9
Эстрадиол, пг/мл	30,5±7,5*	57,6±7,4#**	43,5±8,6	32,4±6,9	35,1±7,2	39,1±8,1
Прогестерон, нмоль/л	12,3±5,1*	25,7±5,5#**	17,1±4,8	12,8±5,5	13,5±5,3	15,5±5,2
Тестостерон, нмоль/л	2,5±1,8	3,1±1,6	2,8±1,8	2,2±1,6	2,4±1,4	2,2±1,6

Примечание:  
 \* —  $p < 0,05$  между группами до и после лечения  
 \*\* —  $p < 0,05$  между группами сразу после и через 3 месяца после лечения  
 # —  $p < 0,05$  между основной и плацебо-группами

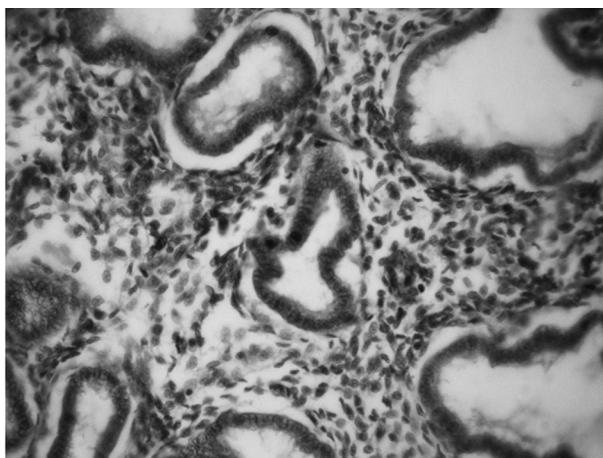


Рис. 2. Эндометрий до пелоидотерапии у пациентки 32 лет с НЛФ и бесплодием: неполноценная секреторная трансформация эндометрия. Ув. 400

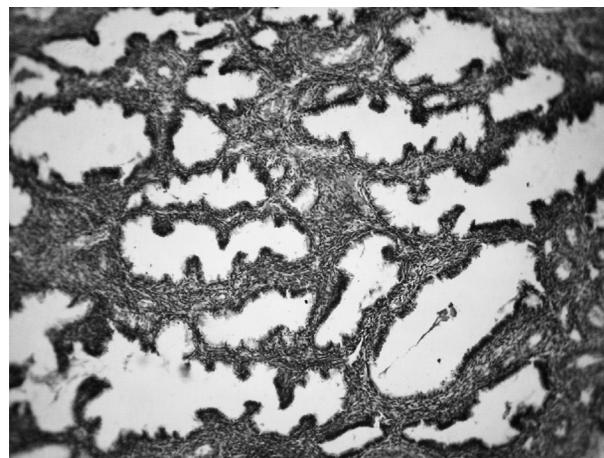


Рис. 3. Эндометрий после пелоидотерапии у пациентки 32 лет с НЛФ и бесплодием: полноценная фаза секреции. Ув. 200

Проведение пелоидотерапии способствовало улучшению кровообращения в яичниковых артериях на стороне формирования желтого тела, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение СДО с  $8,6 \pm 2,1$  перед проведением терапии до  $5,6 \pm 2,2$  после лечения ( $p = 0,019$ ). С противоположной стороны имело место увеличение ИР: до лечения —  $0,85 \pm 0,1$  и после пелоидотерапии —  $0,98 \pm 0,2$  ( $p = 0,013$ ). Статистически значимого изменения других показателей установлено не было.

Показатели гормонов у пациенток I и II групп до и после лечения представлены в таблице 1.

У пациенток I группы после пелоидотерапии отмечалось увеличение содержания прогестерона в сыворотке крови в среднем в 2,1 раза с  $12,3 \pm 5,1$  до  $25,7 \pm 5,5$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). В группе плацебо концентрация прогестерона статистически значимо не изменялась.

Содержание эстрадиола после лечения в I группе также увеличилось в среднем в 1,9

раза с  $30,5 \pm 7,5$  до  $57,6 \pm 7,4$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и существенно не изменилось во II группе. Статистически значимого изменения концентрации тестостерона в обеих группах установлено не было.

Через 3 месяца после пелоидотерапии отмечалось существенное снижение уровня как эстрадиола до  $43,5 \pm 8,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), так и прогестерона до  $17,1 \pm 4,8$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), однако их содержание оставалось значимо выше, чем у этих женщин до пелоидотерапии ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,004$ ).

После пелоидотерапии у женщин I группы отмечалось вторичное снижение уровня ФСГ ( $p = 0,010$ ), которое восстанавливалось к 3-му месяцу после лечения. Статистически значимого изменения содержания ЛГ, ТТГ, ПРЛ в обеих группах установлено не было.

Следует отметить, что несмотря на то, что средние значения эстрадиола и прогестерона через 3 месяца после прекращения лечения пе-

лоидами статистически значимо не отличались от аналогичных в группе плацебо ( $p=0,104$ ;  $p=0,316$ ), тем не менее, частота полноценных овуляторных циклов (по данным базальной температуры), а также частота наступления беременности у этих женщин была достоверно выше, чем в группе сравнения. Полученные результаты позволяют предположить, что грязелечение оказывает не только прямое нормализующее влияние на гормонообразование в яичниках, способствует повышению содержания эстрадиола и прогестерона. По-видимому, механизмы воздействия грязей у женщин с НЛФ более сложны и многогранны. Следует предположить, что пелоиды воздействуют на рецепторный аппарат половых органов, способствуя восстановлению его чувствительности к половым стероидам. Кроме того, данные литературы указывают на возможность грязелечения влиять на процессы активизации адаптационных механизмов, нормализации обменных процессов, а также восстановления тканевого дыхания [2, 8].

«Жизнь» желтого тела начинается немедленно после овуляции и характеризуется формированием плотной, многослойной сети капилляров, которые дренируются многочисленными венами [3]. Показатели доплерометрии в яичниковых артериях изменяются циклически на протяжении менструального цикла, однако максимальные скорости кровотока большинство исследователей определяли именно на стадии расцвета желтого тела (18–22-й день). Анализ кривых скоростей кровотока в середине второй фазы до и после лечения показал, что пелоидотерапия способствует улучшению кровообращения в органах малого таза, ускорению кровотока в яичниковых артериях на стороне формирования желтого тела. Увеличение ИР с противоположной стороны позволяет предположить развитие «синдрома обкрадывания». При отсутствии овуляции и формирования желтого тела в течение менструального цикла, по данным литературы, не установлено значимого изменения скоростей кровотока в органах малого таза [14, 9]. Однако полученные нами результаты согласуются с данными В. Я. Наумовой (2008), которая также наблюдала снижение кровотока с противоположной стороны формирования желтого тела после применения СМТ-фореза грязи у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [6].

Через 6 месяцев после однократного курса лечения гелем на основе грязи Мертвого моря беременность среди пациенток I группы наступила в 9 (45%) случаях, в группе сравнения — в 2 (10%) ( $p<0,001$ ). Через 12 месяцев в I группе бере-

менность диагностирована у 12 женщин (60%), во II — у 4 (20%) соответственно ( $p<0,001$ ).

Таким образом, интравагинальное применение геля, изготовленного на основе грязи Мертвого моря, способствует улучшению кровообращения в яичниковых артериях, значительно увеличению содержания эстрадиола и прогестерона, является безопасным и достаточно эффективным методом коррекции недостаточности лютеиновой фазы.

## Литература

1. Дикке Г. Б., Кира Е. Ф. Клиническое применение соли и грязи Мертвого моря в лечении хронических заболеваний половых органов у женщин и мужчин (руководство для врачей). — 2008. — 19 с.
2. Зыкин Б. И., Буланов М. Н. Допплерэхография яичников // В книге: Допплерография в гинекологии. Под ред. Б. И. Зыкина, М. В. Медведева 1-е изд. М: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000. — С. 93–98.
3. Кира Е. Ф. Клиническое применение соли и грязи Мертвого моря в лечении хронических заболеваний половых органов у женщин. В кн.: Гинекология / Под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира — М.: Литерра, 2008. — С. 478–485.
4. Краснопольский В. И., Логотова Л. С., Серова О. Ф. и соавт. Диагностика недостаточности лютеиновой фазы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — №2. — С. 12–16.
5. Линева О. И., Пекарев В. А., Кузичкина Н. В., Богуславская Д. В., Маслова С. Э. // Клинический опыт коррекции недостаточности лютеиновой фазы утрожестаном. — 2007. — №6. — С. 36–42.
6. Наумова В. Я., Кравчук Т. А., Мальцева Е. Г., Тюрикова О. М., Шмакова М. Л. Оценка эффективности при помощи доплерометрического мониторинга СМТ-фореза грязи санатория «Ува» при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин // Актуальные вопросы оздоровления и реабилитации беременных и гинекологических больных в санаторно-курортных условиях: материалы межрегиональной научно-практической конференции. — Пермь, 2008. — С. 68–71.
7. Уткин Е. В., Артымук Н. В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория (методические рекомендации). — 2007. — 26 с.
8. Barret S. A review on pelvic inflammatory disease / S. Barret, C. Taylor // Int. J. STD AIDS. — 2005. — V.16, N 11. — P. 715–720.
9. Bromirska D. Effect of hyperthermic and isothermic mud application on hormonal function on normal and insufficient corpus luteum in women // Ann Acad Med Statin. 1993; 39:133–46.
10. Devoto L. Luteal phase physiology and its relevance for steroids and human chorionic gonadotropin treatment // J Cline Endocrinol Metab 2008; 24(5): 237–238.

11. *Lawrence Engman, Anthony A. Luciano* Luteal phase deficiency: What we now know // OBG Management. August 2003. Vol. 15, No. 8. — P. 41–61.
12. *Parsons A. K.* Sonographic demonstration and analysis of the vascular structure of the human corpus luteum// Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996. V. 8. Suppl. 1. P. 252.
13. *Turrentain J. E.* Clinical protocols in Obstetrics and gynecology. 2nd ed. 2003. P. 217–218.
14. *Wuttke W., Pitzel L., Seidlova-Wuttke D., Hinney B.* LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency (LPD)// Vitam Horm. 2001; 63: 131–158.
15. *Zaidi J., Collins W., Campbell S. et al.* Blood flow changes in the ovarian arteries during preovulatory period: relationship the time of day // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996. V. 7. P. 135–140.

Статья представлена А. М. Савичевой  
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,  
Санкт-Петербург

EFFICACY AND SAFETY OF THE INTRAVAGINAL GEL PREPARED ON THE BASIS OF THE DEAD SEA PELOID IN WOMEN WITH LUTEAL PHASE DEFICIENCY

Kira E. F., Artymuk N. V., Kondratieva T. A.

■ **Summary:** Study design — prospective, randomized, blind, placebo-controlled study. Study subjects included 40 women of reproductive age with luteal phase deficiency. The results of this research showed that intravaginal gel prepared on the basis of the Dead Sea peloid promotes the improvement of blood circulation in ovarian arteries on the corpus luteum side, significant increase of estradiol and progesterone concentrations in women with luteal phase deficiency. It is a safe and quite effective method of the luteal phase deficiency management.

■ **Key words:** luteal phase deficiency; Dead Sea peloids; pelotherapy.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Кира Евгений Федорович* — д. м. н., профессор, главный акушер-гинеколог Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей, заслуженный врач РФ.

г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

**E-mail:** dr-kira@mail.ru

*Артюмук Наталья Владимировна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Росздрава, руководитель акушерско-гинекологической клиники Кемеровской областной клинической больницы, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов».

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

**E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru

*Кондратьева Татьяна Александровна* — врач акушер-гинеколог Кемеровской областной клинической больницы.

650056 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22.

**E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru

*Eugeny F. Kira* — MD, Professor, Chief Obstetrician-Gynecologist of the N. Pirogov National Medical-Surgical Centre, Head of the Department of Female Diseases and Reproductive Health in the Institute of Advanced Training for Doctors, Honored Doctor of the RF. Scientific Center of Neurology RAMS.

Moscow, Russia, Nizhnyaya Pervomayskaya street, 70.

**E-mail:** dr-kira@mail.ru

*Natalia V. Artymuk* — MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 of the Kemerovo State Medical Academy, Head of the Ob/Gyn Clinic in the Kemerovo Regional Hospital, President of the “Obstetricians and Gynecologists Association”.

Kemerovo Region, Voroshilov street, 22a, Kemerovo, Russia, 650029.

**E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru

*Tatyana A. Kondratieva* — Obstetrician-Gynecologist of Kemerovo Regional Hospital.

Scientific Center of Neurology RAMS.

Kemerovo, Russia, Otyabrskiy prospect, 22.

**E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru