

РОЛЬ ЭКОКСИНАЛА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

А.М. ФЕСЬКОВ

д. мед. н., профессор, директор Центра планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед», г. Харьков

И.М. БЕЗПЕЧНАЯ

врач-репродуктолог, заведующая отделением ЭКО Центра планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед», г. Харьков

И.А. ФЕСЬКОВА

к. мед. н., врач-репродуктолог, медицинский директор Центра планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед», г. Харьков

В.В. ЛАЗУРЕНКО

д. мед. н., профессор, и. о. заведующего кафедрой акушерства и гинекологии №2 Харьковского национального медицинского университета
ORCID: 0000-0002-7300-4868

Контакты:

Феськов Александр Михайлович
Центр планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед»
61098, Харьков, Холодногорская, 15
Тел. +38 (050) 677 19 15
Email: fmad1989@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия мужское бесплодие вышло на передовые позиции среди показаний к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), достигая 60–65%. Также нарушения сперматогенеза играют этиологическую роль у 10–15% пар, имеющих трудности с зачатием [1]. Известно, что среди причин мужского бесплодия ведущее место занимают гипогонадизм, варикоцеле, крипторхизм, однако в ряде случаев бесплодие обусловлено идиопатическим нарушением качества спермы и ее способности к оплодотворению [2]. Среди основных характеристик сперматозоидов большое внимание уделяется их подвижности, которая обуславливает возможность их перемещения, проникновения через цервикальную слизь, капацитации, распознаванию внеклеточной оболочки ооцита, акросомной реакции и слияния сперматозоида с яйцеклеткой [3].

Высокая вязкость и пониженная подвижность сперматозоидов также могут быть обусловлены окислительным стрессом. Сегодня принято считать, что окислительный стресс является важной и весьма вероятной причиной идиопатического мужского бесплодия, поскольку он негативно влияет на подвижность и морфологию сперматозоидов, а также на стабильность ДНК и нормальную структуру митохондрий. В настоящее время известно, что мио-инозитол (МИ) обладает антиоксидантными свойствами и присутствует в семенной жидкости в значительно более высоких концентрациях, чем в крови. Более того, по видимому, существует прямая взаимосвязь между МИ, митохондриальным мембранным потенциалом и подвижностью сперматозоидов, причем более низкие концентрации МИ обнаруживаются при пониженной оплодотворяющей способности спермы [4].

В недавнем проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МИ улучшает параметры сперматозоидов и корректирует содержание репродуктивных гормонов в сыворотке у пациентов с идиопатическим бесплодием [5].

В 2016 г. в Италии впервые продемонстрировали эффективность МИ при вагинальном применении у 50 бесплодных супружеских пар. Суппозитории с МИ, обогащая вагинальную среду, улучшали параметры качественных показателей спермы и положительно модулировали параметры подвижности

сперматозоидов, способности их к зачатию. Лечение привело к возникновению беременности у 5 пар из 50, что свидетельствует о наличии положительной корреляции в цепочке «применение МИ – подвижность сперматозоидов – фертильность» [6].

Кроме того, МИ может проявлять свои антиоксидантные свойства путем усиления антиоксидантной активности глутатиона и повышать уровни оплодотворяемости в процедурах экстракорпорального оплодотворения, что было показано в последних исследованиях [7, 8].

Эффективное лечение бесплодия и повышение результативности ВРТ является актуальной проблемой современной репродуктологии, в связи с чем выяснение возможности использования препаратов, содержащих в своем составе МИ (пероральный прием, обработка спермиев *in vitro*) для лечения мужского бесплодия, обусловленного пониженной подвижностью сперматозоидов, является актуальной задачей.

В 2018 г. в Украине появился МИ в форме вагинальных суппозиториях под названием Экоксинал производства «РубиФарм», Германия. Экоксинал рекомендовано применять для улучшения зачатия естественным путем, бесплодным парам из-за мужского фактора бесплодия или парам с идиопатическим бесплодием по 1 суппозиторию интравагинально в перiovуляторный период в течение 1–5 дней.

Однако данных о применении МИ в качестве вагинальных суппозиториях (Экоксинал) для улучшения качественных характеристик спермы и создания благоприятного состояния влагалищной среды у женщин, желающих забеременеть естественным путем, а также участвующих в программах ВРТ, в доступной литературе в Украине не найдено.

Цель нашего исследования заключалась в определении роли суппозиториях Экоксинал в лечении бесплодия естественным путем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 80 супружеских пар с необъяснимым бесплодием, длительность которого составила от 1 до 4 лет (основная группа). Контрольную группу составили 30 супружеских пар, не страдающих бесплодием. Всем обследованным женщинам было проведено УЗИ на аппарате Voluson E8 (США), которое не выявило патологии. У всех пациенток основной группы во время проведения лапароскопии или фертилоскопии с использованием

инструментов Karl Storz (Германия), в течение последних 12 месяцев была подтверждена проходимость маточных труб с помощью хромосальпингоскопии, при этом фимбриальные отделы маточных труб были сохранены. У 20 (25%) пациенток во время лапароскопии отмечались эндометриоидные гетеротопии на брюшине малого таза. У всех женщин данной группы имел место однократный эпизод отрицательного посткоитального теста с цервикальной слизью в течение последнего года.

Рандомизированным методом пациентки основной группы были разделены на первую и вторую клинические группы по 40 женщин в каждой. Обследование и лечение всех пациенток основной группы проводилось на фоне естественного или индуцированного овуляторного цикла. Стимуляция овуляции осуществлялась чистыми рекомбинантными гонадотропинами в дозе 50–75 МЕд при достижении лидирующим фолликулом размеров 10–12 мм, продолжительность стимуляции составляла 2–4 дня. При достижении доминантным фолликулом размеров 17–18 мм женщинам вводилась триггерная доза хорионического гонадотропина человека (1500 МЕд) с последующим проведением контроля овуляции через 48 ч.

Пациентки второй клинической группы дополнительно получали Экоксинал (содержит 2 мг МИ) интравагинально в виде суппозитория в перивуляторный период (с 11-го по 16-й день при 28-дневном менструальном цикле) при достижении диаметра доминантного фолликула более 16 мм.

Показатели спермограммы у всех мужчин соответствовали легкой степени олигоастенозооспермии согласно критериям ВОЗ [9]. Предварительное исследование активно-подвижной фракции сперматозоидов после их обогащения методом swim up (флотации) были сопоставимы в обеих группах и составляли соответственно $14,5 \pm 2,3$ млн/мл в первой клинической группе и $13,3 \pm 3,7$ млн/мл во второй клинической группе (табл.).

Полученные результаты представлены как среднее \pm стандартное отклонение, их анализировали с применением критерия Стьюдента и обрабатывали статистически с использованием программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин колебался от 24 до 32 лет (средний возраст $29,8 \pm 5,6$ лет), мужчин – от 27 до 43 лет (средний возраст $36,4 \pm 6,8$ лет). Возраст пациенток первой и второй клинических групп был сопоставим и составил соответственно $30,4 \pm 5,8$ лет и $28,7 \pm 4,2$ года ($p > 0,05$).

У 32 пациенток (80%) первой клинической группы и 29 (72,5%) женщин второй клинической группы имела место

спонтанная овуляция, у остальных был использован модифицированный протокол индукции овуляции. В перивуляторный период всем пациенткам было рекомендовано зачатие естественным путем.

В результате дальнейших наблюдений клиническая маточная беременность была диагностирована у 2 (5%) пациенток первой клинической группы и 9 (22,5%) женщин второй клинической группы ($p < 0,05$). В контрольной группе наступление клинической беременности имело место у 16 женщин (53,3%).

Учитывая полученные нами данные, можно сделать заключение о том, что использование МИ в составе препарата Экоксинал вместе с предварительным отбором женщин с проходимыми трубами и фертильными показателями спермограмм супругов способствует зачатию и развитию беременности при спонтанных и индуцированных циклах для пар с идиопатическим бесплодием.

Исходя из того, что МИ играет важную роль в правильном развитии и созревании сперматозоидов, улучшает их морфологию, подвижность и количество, регулирует осмолярность и объем семенной жидкости, повышая процент подвижных сперматозоидов за счет увеличения митохондриального мембранного потенциала, местное применение суппозитория Экоксинал создает оптимальные условия для оплодотворения ооцитов, увеличивает растяжимость цервикальной слизи и семенной жидкости, способствуя миграции сперматозоидов к ооциту.

Таким образом, использование интравагинально суппозитория Экоксинал вместе с четким планированием условий (показатели спермограммы и овуляторный цикл) для естественного зачатия в 4,5 раза увеличивает частоту наступления беременности. Никаких побочных эффектов во время применения Экоксонала или после этого не наблюдалось.

Несмотря на внутренние ограничения данного исследования (небольшое количество партнеров несколько снижает статистическую мощь исследования), общие приведенные здесь данные являются обнадеживающими и указывают на целесообразность клинического применения суппозитория Экоксинал у женщин с целью положительного влияния на подвижность и оплодотворяющую способность сперматозоидов их партнеров, что позволит повысить процент успешных зачатий.

Таким образом, использование суппозитория Экоксинал у пациенток с проходимыми маточными трубами и умеренной олигоастеноспермией у их мужей позволяет достоверно увеличить частоту наступления беременности,

Таблица. Показатели спермограммы супругов в исследуемых группах

Группа	Возраст, лет	Объем, мл	Концентрация сперматозоидов, млн/мл	Активно подвижные, %	Подвижные, %	Нормальные формы, %	Концентрация после флотации, млн/мл
Контроль (n = 30)	$36,5 \pm 5,4$	$3,7 \pm 1,2$	$38,0 \pm 12,7$	$9,5 \pm 3,7$	$8,7 \pm 2,4$	$30,0 \pm 6,7$	$51,2 \pm 12,8$
Группа 1 (n = 40)	$34,0 \pm 5,2$	$3,2 \pm 1,5$	$18,0 \pm 3,5$	$2,7 \pm 1,8$	$3,7 \pm 2,1$	$10,5 \pm 1,2$	$14,5 \pm 2,3$
Группа 2 (n = 40)	$37,0 \pm 6,2$	$3,0 \pm 2,1$	$16,2 \pm 2,9$	$3,7 \pm 2,1$	$3,1 \pm 1,8$	$11,2 \pm 1,8$	$13,3 \pm 3,7$
p			< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

избежать необходимости дальнейшего лечения бесплодия методами ВРТ, что имеет несомненный социальный и экономический эффект и может быть широко использовано акушерами-гинекологами в амбулаторной практике.

ВЫВОДЫ

Интравагинальное применение суппозиторий Экосинал у фертильных женщин, чьи мужья страдают бесплодием (олигоастеноспермия), достоверно повышает частоту наступления беременности в сравнении с искусственной инсеминацией.

Условия для интравагинального использования суппозиторий Экосинал:

- проходимость маточных труб с сохраненными фимбриальными отделами;
- показатели спермограммы активно подвижных сперматозоидов должны составлять не менее $3,7 \pm 2,1$ млн/мл, а в случае обработки методом swim up – не менее 10 млн/мл.

Использование данного подхода позволит избежать применения технологий ВРТ у пациенток, чьи мужья имеют в спермограмме умеренную олигоастеноспермию, и даст существенный экономический и психологический эффект.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher, J.R.W., Hammarberg, K.

“Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research.” *Asian Journal of Andrology* 14.1 (2012): 121–9.

2. Singh, K., Jaiswal, D.

“Human male infertility: a complex multifactorial phenotype.” *Reproductive Sciences* 18.5 (2011): 418–25.

3. Aitken, R.J.

“Sperm function tests and fertility.” *International Journal of Andrology* 29.1 (2006): 69–108.

4. Artini, P.G., Casarosa, E., Carletti, E., et al.

“In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization.” *Gynecol Endocrinol* 33.2 (2017): 109–12.

5. Calogero, A.E., Gullo, G., Vignera, S., et al.

“Myo-inositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study.” *Andrology* 3.3 (2015): 491–5.

6. Montanino Oliva, M., Poverini, R., Lisi, R., et al.

“Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility.” *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology* (2016): 5 p.

7. Condorelli, R.A., La Vignera, S., Di Bari, F., et al.

“Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in vitro.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15 (2011): 129–34.

8. Marchetti, P., Ballot, C., Jouy, N., et al.

“Influence of mitochondrial membrane potential of spermatozoa on in vitro fertilisation outcome.” *Andrology* 44 (2012): 136–41.

9. World Health Organization.

WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition). WHO. Geneva, Switzerland (2010).

РОЛЬ ЭКОСИНАЛА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

А.М. Феськов, д. мед. н., профессор, директор Центра планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед», г. Харьков

И.М. Безпечная, врач-репродуктолог, заведующая отделением ЭКО Центра планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед», г. Харьков

І.А. Феськова, к. мед. н., врач-репродуктолог, медицинский директор Центра планирования семьи и репродукции человека «Сана-мед», г. Харьков

В.В. Лазуренко, д. мед. н., профессор, и. о. заведующего кафедрой акушерства и гинекологии №2 Харьковского национального медицинского университета

Эффективное лечение бесплодия и увеличение результативности вспомогательных репродуктивных технологий является актуальной проблемой современной репродуктологии, в связи с чем актуальной задачей является выяснение возможности использования препаратов, содержащих в своем составе мио-инозитол для лечения бесплодия, обусловленного пониженной подвижностью сперматозоидов, является.

Целью исследования стало определение роли суппозиторий Экосинал в лечении бесплодия естественным путем.

Было обследовано 80 супружеских пар с необъяснимым бесплодием, длительность которого составила от 1 года до 4 лет (основная группа). Контрольную группу составили 30 супружеских пар, не страдающих бесплодием.

Рандомизированным методом пациентки основной группы были разделены на две клинические группы по 40 женщин в каждой. Пациентки первой клинической группы старались забеременеть без использования мио-инозитола. Пациентки второй клинической группы получали Экосинал (содержит 2 мг мио-инозитола) интравагинально в виде суппозиторий в перiovуляторный период (с 11 по 16 день при 28-дневном менструальном цикле) при достижении диаметра доминантного фолликула более 16 мм. Всем пациенткам обследование и лечение проводилось на фоне естественного или индуцированного овуляторного цикла.

В результате проведенного исследования было выяснено, что интравагинальное применение суппозиторий Экосинал у фертильных женщин, чьи мужья страдают бесплодием (олигоастеноспермия), достоверно повышает частоту наступления беременности до 22,5%.

Условиями для интравагинального использования суппозиторий Экосинал являются проходимость маточных труб с сохраненными фимбриальными отделами и показатели спермограммы активно подвижных сперматозоидов не менее $3,7 \pm 2,1$ млн/мл, а в случае обработки методом swim up – не менее 10 млн/мл.

Использование данного подхода позволит избежать применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, чьи мужья имеют в спермограмме умеренную олигоастеноспермию, и будет иметь существенный экономический и психологический эффект.

Ключевые слова: бесплодие, мио-инозитол, Экосинал.

РОЛЬ ЭКОСИНАЛУ В ЛІКУВАННІ БЕЗПЛОДДЯ

О.М. Феськов, д. мед. н., професор, директор Центру планування сім'ї та репродукції людини «Сана-мед», м. Харків

І.М. Безпечна, лікар-репродуктолог, завідувачка відділенням ЕКЗ Центру планування сім'ї та репродукції людини «Сана-мед», м. Харків

І.А. Феськова, к. мед. н., лікар-репродуктолог, медичний директор Центру планування сім'ї та репродукції людини «Сана-мед», м. Харків

В.В. Лазуренко, д. мед. н., професор, в. о. завідувача кафедрою акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету

Ефективне лікування безпліддя і збільшення результативності допоміжних репродуктивних технологій є актуальною проблемою сучасної репродуктології, через що актуальним завданням є з'ясування можливості використання препаратів, що містять в своєму складі міо-інозитол, для лікування безпліддя, обумовленого зниженою рухливістю сперматозоїдів.

Метою дослідження було визначення ролі супозиторіїв Екоксинал у лікуванні безпліддя природним шляхом.

Було обстежено 80 подружніх пар із нез'ясованим безпліддям, тривалість якого складала від 1 року до 4 років (основна група). Контрольну групу склали 30 подружніх пар, які не страждали на безпліддя. Рандомізованим методом пацієнтки основної групи були розділені на дві клінічні групи по 40 жінок у кожній. Пацієнтки першої клінічної групи намагалися завагітніти без використання міо-інозитола. Пацієнтки другої клінічної групи отримували Екоксинал (містить 2 мг міо-інозитола) вагінально у вигляді супозиторіїв у періовуляторний період (з 11 до 16 дня при 28-денному менструальному циклі) при досягненні діаметра домінуючого фолікула більше 16 мм. Всім пацієнткам обстеження і лікування проводилося на тлі природного або індукованого овуляторного циклу.

У результаті проведеного дослідження було з'ясовано, що інтравагінальне застосування супозиторіїв Екоксинал у фертильних жінок, чий чоловік страждає на безпліддя (олігоастеноспермія), достовірно підвищує частоту настання вагітності до 22,5%.

Умовами для інтравагінального використання супозиторіїв Екоксинал є прохідні маткові труби зі збереженими фімбріальними відділами та показники спермограми активно рухливих сперматозоїдів не менше $3,7 \pm 2,1$ млн/мл, а в разі обробки методом swim up – не менше 10 млн/мл.

Використання даного методу дозволить уникнути застосування допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок, чий чоловік має у спермограмі помірну олигоастеноспермію, і буде мати суттєвий економічний і психологічний ефект.

Ключові слова: безпліддя, міо-інозитол, Екоксинал.

THE ROLE OF EKOXINAL IN THE TREATMENT OF INFERTILITY

O.M. Feskov, MD, professor, director of human reproduction center «Sana-Med», Kharkiv

I.M. Bezpechna, reproductologist, head of IVF department of human reproduction center «Sana-Med», Kharkiv

I.A. Feskova, PhD, reproductologist, medical director of human reproduction center «Sana-Med», Kharkiv

V.V. Lazurenko, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology department №2, Kharkiv National Medical University

The effective treatment of infertility and an increase in the effectiveness of ART is a current problem of modern reproductive medicine, and therefore, is the important task is to clarify the possibility of using drugs containing myo-inositol to treat infertility caused by sperm hypomotility.

The purpose of study was to define the role of Ecoxinal suppositories in infertility treatment in a natural way.

We examined 80 married couples with unexplained infertility, that lasted from 1 to 4 years (main group). The control group consisted of 30 married couples who do not suffer from infertility. The patients of the main group were divided into two clinical groups of 40 women in each group by the randomized method. Patients of the first clinical group tried to get pregnant without taking myo-inositol. Patients of the second clinical group received Ecoxinal (contains 2 mg of myo-inositol) intravaginally in the form of suppositories during the periovulatory period (from 11 to 16 days with a 28-day menstrual cycle) when the diameter of the dominant follicle is more than 16 mm. All female patients were examined and treated on the background of a natural or induced ovulation cycles.

As a result of the study, it was found that intravaginal use of Ecoxinal suppositories in fertile women whose husbands suffer from infertility (oligoasthenospermia) significantly increases the pregnancy rate to 22.5%.

The conditions for intravaginal use of Ecoxinal suppositories are passable fallopian tubes with preserved fimbrial sections and spermograms of actively motile spermatozoa of at least 3.7 ± 2.1 million/ml, and in the case of treatment using the swim up method, they should be at least 10 million/ml.

Using this approach will avoid the use of assisted reproductive technologies in patients whose husbands have moderate oligoasthenospermia in the sperm and will have a significant economic and psychological effect.

Keywords: infertility, myo-inositol, Eloxinal.