

Ретроградная эякуляция и мужской фактор бесплодия (обзор литературы)

Retrograde ejaculation and male infertility: literature review

A.G. Sirkasheva, O.I. Yazikova,
E.K. Nodelman, N.P. Makarova,
N.V. Dolgushina

Retrograde ejaculation is a retrograde propulsion of seminal fluid during expulsion and often a cause of male infertility. In this review we discuss the main therapeutic options for this problem, including the assisted reproductive technologies (AST) and their efficacy for pregnancy achievement and healthy birth in patients with retrograde ejaculation.

Drawing a conclusion, the uniform algorithm of treatment for patients with retrograde ejaculation (including the AST) is nowadays absent. The strict evidence for evaluation and comparison of existing techniques is lacking. Further studies are warranted in this clinical aspect of male infertility.

**А. Г. Сыркашева¹, О. И. Языкова², Е. К. Нодельман¹,
Н. П. Макарова¹, Н. В. Долгушина¹**

¹ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

ПРИЧИНЫ РЕТРОГРАДНОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ

Ретроградная эякуляция (РЭ) – это заболевание, которое характеризуется ретроградным движением семенной жидкости во время экспульсии, следствием чего может быть развитие мужского бесплодия. В нормальном физиологическом состоянии шейка мочевого пузыря закрывается под воздействием создавшегося во время эякуляции высокого давления, способствуя антеградному прохождению семенной жидкости по мочеиспускательному каналу к отверстию уретры. При нарушении процесса закрытия шейки мочевого пузыря сперма движется ретроградно по пути наименьшего сопротивления в мочевой пузырь [1].

Ретроградная эякуляция является одним из наиболее распространенных типов эякуляторной дисфункции и распространенность данной патологии среди бесплодных мужчин составляет около 0,3-2% [2].

Предварительный диагноз РЭ часто ставится на основании тщательно собранного анамнеза, который включает сведения о наличии хронических заболеваний, постоянном приеме лекарственных средств и выполненных хирургических вмешательствах. У пациентов с РЭ часто обращает на себя внимание внешний мутный вид мочи после эякуляции. Наличие в постэякуляторной моче сперматозоидов, семенной жидкости или

фруктозы подтверждает предполагаемый диагноз [3, 4].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется вопросу определения «нормального» анализа мочи, исследуемого после эякуляции. Наличие семенной жидкости в моче является частой находкой у мужчин в общей популяции. Согласно исследованию А. Mehta и соавт. среднее содержание спермы в постэякуляторной моче фертильных мужчин составляло 24%, по сравнению с 46% в группе мужчин, страдающих бесплодием. При этом постэякуляторная моча бесплодных мужчин содержала большую часть от общего числа сперматозоидов [5]. В аналогичной работе М. Sigman и соавт. распространенность наличия сперматозоидов в постэякуляторной моче среди мужчин общей популяции сравнима с таковой среди бесплодных пациентов, что предполагает необходимость дальнейших исследований для рациональной интерпретации описанных находок у больных с бесплодием [6].

Факторы, влияющие на развитие РЭ, по этиологии можно разделить на следующие группы: фармакологические, нейрогенные, анатомические. Кроме того, в литературе описаны случаи идиопатической ретроградной эякуляции [7].

Фармакологически индуцированная РЭ в значительной степени зависит от приема психотропных препаратов и α -адреноблокаторов [8, 9]. Физиологически закрытие шейки мочевого пузыря находится под конт-

ролем симпатической нервной системы, поэтому лекарственные средства, которые ингибируют закрытие шейки мочевого пузыря, могут привести к обратимой РЭ.

Нейрогенные факторы развития включают повреждения спинного мозга (поясничная симпатэктомия, ретроперитонеальная лимфодиссекция, аортоподвздошная сосудистая хирургия, брюшно-промежностные экстирпации) и нейропатии (диабетическая нейропатия и рассеянный склероз) [1, 10].

Анатомические факторы можно разделить на врожденные (экстрофия мочевого пузыря, утрикулярные кисты) и приобретенные. Приобретенные факторы более распространены и чаще обусловлены механическим повреждением шейки мочевого пузыря [11]. Согласно исследованию В. Hill и соавт. симптомы РЭ в течение 5 лет появляются у 30% мужчин после трансуретральной вапоризации предстательной железы и у 40% мужчин – после трансуретральной резекции предстательной железы [12].

Несмотря на многочисленные этиологические факторы РЭ, около 80% случаев составляют пациенты с сахарным диабетом, а также пациенты после резекции предстательной железы, оперативных вмешательств на шейке мочевого пузыря или ретроперитонеальной лимфодиссекции в анамнезе [13].

МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ И ОБРАБОТКИ ПОСТЭЯКУЛЯТОРНОЙ МОЧИ И СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ

Кислая среда мочи вызывает иммобилизацию и повреждение сперма-

тозоидов. Морфологически это проявляется ультраструктурными изменениями, а также разрушением цитоплазматической мембраны [14].

Согласно рекомендациям ВОЗ, если фармакологическое лечение РЭ не приводит к восстановлению антеградной эякуляции, возможным становится применение методов получения сперматозоидов из предварительно подготовленной мочи, выделенной после эякуляции [15]. Подготовка постэякуляторной мочи может осуществляться двумя способами: 1) пациенту назначают препараты, которые повышают pH мочи, после чего мужчина вызывает эякуляцию, затем собирает постэякуляторную мочу. В лабораторных условиях из мочи выделяют сперматозоиды. 2) в случае гибели сперматозоидов в моче можно собирать сперму непосредственно в мочевом пузыре. Суть процедуры заключается в том, что через мочеиспускательный канал в мочевой пузырь вводится тонкий катетер, удаляется моча. После промывания мочевого пузыря заполняется культуральной средой, необходимой для сохранения жизнеспособности сперматозоидов. Далее пациент вызывает эякуляцию, после чего опорожняет мочевой пузырь. Полученную различными способами мочу центрифугируют, затем осадок, содержащий сперматозоиды, помещают в культуральную среду с целью последующего использования для внутриматочной инсеминации (ВМИ) или экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) [16].

В 2012 году Y. Barazani и соавт. предложили клинический протокол по подготовке пациентов с ретроград-

ной эякуляцией к сбору постэякуляторной мочи. Данный протокол включал в себя прием симпатомиметиков, муколитиков, а также карбоната натрия в течение трех дней перед сбором мочи. В день процедуры проводилась катетеризация мочевого пузыря, удаление остаточной мочи и инстилляционная транспортная среда сперматозоидов, а затем как эякулят, так и постэякуляторная моча, собранная при помощи катетера, подвергаются спермиологическому анализу.

Следует отметить, что Т. Aust и соавт. было проведено экспериментальное исследование, целью которого было определение режима приема бикарбоната натрия, хлорида натрия и воды для оптимизации параметров pH и осмолярности мочи. Исследователи, проанализировав многочисленные источники литературы по данной проблеме, в качестве целевых значений постэякуляторной мочи выбрали осмолярность – 280-285 мОсм/л и кислотность (pH) – 7,35-7,45, поскольку при данных показателях наблюдается максимальная подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Авторами был предложен новый режим подготовки постэякуляторной мочи под названием «The Liverpool solution» (табл. 1). Метод включает в себя конкретный протокол приготовления раствора, а также алгоритм его приема (перорально в течение двух часов порциями по 250-500 мл). Достоинствами такой методики являются неинвазивность, невысокая стоимость и простота использования [17].

Другие исследователи считают, что инстилляционная стерильной культуральной среды в мочевой пузырь перед эякуляцией является более безопасной и эффективной методикой обеспечения и сохранения качества

Таблица 1. Алгоритм подготовки пациентов с ретроградной эякуляцией к сбору эякулята «The Liverpool solution»

Метод приготовления раствора для перорального приема	Инструкции
<ol style="list-style-type: none"> 125 мл раствора бикарбоната натрия 8,4% добавить в 2-л сосуд. Добавить в сосуд стерильную воду до 1000 мл. Отмерить и добавить 1000 мл физиологического раствора хлорида натрия в сосуд. Равномерно смешать. 	<ol style="list-style-type: none"> Рекомендован обычный завтрак, исключая кофеин (чай или кофе) Исключить физическую нагрузку утром в день проведения процедуры Выпить 500 мл воды за 1 час до старта подготовки Прием 500 мл раствора, затем по 250 мл каждые 30 минут (90 минут, 2000 мл)

сперматозоидов у мужчин, страдающих ретроградной эякуляцией. J. Pegg и соавт. провели проспективное исследование с целью оценки подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, собранных из мочи двумя методами: 1) после перорального приема средств, корректирующих химические свойства мочи, в частности, осмолярность и pH; 2) после предварительной инстиляции в мочевого пузыря стерильной культуральной среды для сперматозоидов перед эякуляцией. Жизнеспособность и подвижность сперматозоидов улучшились в обоих случаях (в среднем на 56,7%). Кроме того, исследователи оценили устойчивость сперматозоидов к криоконсервации. У всех 8 пациентов, использующих первую методику, отмечался отрицательный тест на криотолерантность. У 7 пациентов из 8 пациентов, использующих вторую методику, отмечался положительный тест на криотолерантность, что свидетельствовало о сохранении возможности применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в дальнейшем при использовании данной методики [18].

Предметом специального исследования является изучение влияния различных режимов центрифугирования на свойства сперматозоидов. S. Jagrooprol и соавт. показали, что использование различных режимов центрифугирования (350g и 700g) значительно снижало процентное содержание сперматозоидов с измененной морфологией. Однако доля сперматозоидов с высокой подвижностью была значительно выше после использования режима 700g [19].

МЕТОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЭ

Медикаментозное лечение ретроградной эякуляции может способствовать восстановлению антеградной эякуляции, тем не менее, частота наступления самопроизвольной бере-

менности на фоне приема альфа-адреномиметиков и холинолитиков остается низкой [20]. Для большинства пациентов с РЭ целью лечения является не просто достижение антеградной эякуляции, но и восстановление фертильности. Однако, несмотря на возобновление антеградной эякуляции, на фоне приема лекарственных средств частота наступления спонтанной беременности не превышает 11,5% [20]. В случае если пациент остается рефрактерен к проведению лекарственной терапии, следующим этапом лечения рекомендуется использование методов ВРТ [16, 20].

Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия у супружеских пар с ретроградной эякуляцией включает в себя проведение внутриматочной инсеминации или ЭКО/ИКСИ [21, 22]. На сегодняшний день в литературе отсутствуют результаты полномасштабных клинических исследований по изучению сравнительной эффективности различных методик подготовки эякулята в циклах ВРТ. Мы представляем описания клинических случаев, опубликованных различными авторами с применением разнообразных методик обработки постэякуляторной мочи и семенной жидкости.

Согласно данным литературы, все авторы предпочитают использовать методы защелачивания мочи в качестве подготовки к сбору сперматозоидов. Однако в дальнейшем тактика ведения пациентов и обработки спермы отличается.

R. Leiva и соавт. в 2007 году предложили наиболее простую методику, которая включает проведение внутриматочной инсеминации полученной смесью постэякуляторной мочи и семенной жидкости, исключая дополнительные процедуры. Авторы провели 3 цикла внутриматочной инсеминации, в результате которых наступило 2 беременности, которые завершились живорождением. Преимуществами данного метода являются невысокая стоимость и простота выполнения, не требующая наличия дополнительной аппаратуры [21].

Другие исследователи считают необходимым как использование процедур центрифугирования и последующего ресуспендирования во время подготовки эякулята для проведения как ВМИ, так и оплодотворения ооцитов *in vitro* методом ИКСИ [23, 24].

Многие авторы уделяют внимание персонализации лечебной тактики для каждой конкретной пары. Y. Zhao и соавт. рекомендуют выбирать метод лечения каждого пациента индивидуально, тем не менее, используя общий алгоритм использования ВМИ и ЭКО. Исследователями отмечено, что внутриматочная инсеминация является методом выбора на начальных этапах лечения из-за его простоты и низкой стоимости. Средством лечения второй линии авторами рекомендуется метод ЭКО/ИКСИ, как наиболее эффективный. Тем не менее, при сниженной фертильности женщины авторы рекомендуют на начальных этапах лечения использовать ЭКО/ИКСИ. Y. Zhao и соавт. провели 6 циклов ВМИ у молодых фертильных женщин (была получена 1 беременность, завершившаяся живорождением), а также 1 цикл ЭКО/ИКСИ у женщины старшего репродуктивного возраста (аспирировано 6 ооцитов, 2 эмбриона перенесено в полость матки, наступила одноплодная беременность, завершившаяся живорождением) [24].

Кроме того, показанием к применению ЭКО/ИКСИ является наличие сочетанной патологии. В частности, T. Ebner и соавт. описали клинический случай применения теофиллина в цикле ЭКО/ИКСИ у мужчины с сочетанием ретроградной эякуляции и абсолютной астенозооспермии [25]. При проведении овариальной стимуляции было получено 3 ооцита, которые были оплодотворены методом ИКСИ отобранными при проведении теста с теофилином сперматозоидами. После переноса одного морфологически нормального эмбриона наступила беременность и рождение живого ребенка.

V. Yakas и соавт. также опубликовали описание клинического случая применения ЭКО/ИКСИ у пары с ретроградной эякуляцией: в цикле было

получено 5 ооцитов, после переноса 3-х эмбрионов в полость матки наступила беременность дихориальной двойней, которая завершилась рождением двух живых детей.

Также, согласно результатам исследования N. Nikolettos и соавт., в котором участвовали 16 пар и было проведено 35 циклов ЭКО-ИКСИ, частота наступления беременности в группе супружеских пар с ретроградной эякуляцией у мужчин составила 51,2%. В исследовании использовались

различные методы подготовки сперматозоидов. Авторы отметили, что выбор метода обработки сперматозоидов не оказывал существенного влияния на их итоговые характеристики [23]. Следует отметить, что применение описанных методик дополнительно предполагает возможность криоконсервации сперматозоидов и последующего их использования, что может устранить необходимость проведения дальнейших травматических и инвазивных процедур, в случае, если

пациент планирует в будущем повторное лечение.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого протокола ведения пациентов с ретроградной эякуляцией, в том числе в программах ВРТ. Имеющихся в литературе результатов исследований недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методик. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте диагностики и лечения мужского бесплодия. ■

Резюме:

Ретроградная эякуляция (РЭ) характеризуется ретроградным движением семенной жидкости во время экспульсии, и часто становится причиной развития мужского бесплодия.

В данном обзоре литературы рассмотрены основные методы терапии данной патологии, в том числе особенности методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Приведены данные об эффективности различных методик ВРТ для достижения беременности и живорождения у супружеских пар с ретроградной эякуляцией.

Сделаны выводы, что на сегодняшний день не существует единого протокола ведения пациентов с ретроградной эякуляцией, в том числе в программах ВРТ. Имеющихся в литературе данных исследований недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методик. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте диагностики и лечения мужского бесплодия.

Ключевые слова: ретроградная эякуляция, мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочная инсеминация, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Key words: retrograde ejaculation, male infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, intracervical insemination, intracytoplasmic sperm injection.

ЛИТЕРАТУРА

- Barazani Y, Stahl P J, Nagler H M, Stember D S. Management of ejaculatory disorders in infertile men. // Asian J Androl. 2012. Vol. 14, N 4. P. 525-529.
- Холодный В. А. Симптоматические сексуальные дисфункции в практике врача-уролога. // Экспериментальная и практическая урология. 2013. N 4. С. 58-64.
- Rowland D, McMahon C G, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn T Y. Disorders of orgasm and ejaculation in men. // J Sex Med. 2010. Vol. 7, N 4. P. 1668-1686.
- Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomeroy J, Papp G, Hargreave T, Dohle G. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. // Eur Urol. 2004. Vol. 46, N 5. P. 555-558.
- Mehta A, Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. // Fertil Steril. 2015. Vol. 104, N 5. P. 1074-1081.
- Sigman M, Boyle K, Jarow J P. Prevalence of sperm in the post-ejaculatory urine of fertile and subfertile Men. // Urology. 2008. Vol. 71, N 1. P. 110-112.
- Sandler B. Idiopathic retrograde ejaculation. // Fertil Steril. 1979. Vol. 32, N 4. P. 474-475.
- Kaplan SA. Side effects of alpha-blocker use: retrograde ejaculation. // Rev Urol. 2009. Vol. 11, N. Suppl 1. P. S14-S18.
- Michel. Фармакологический профиль антагониста 1A-адренорецепторов силодозина. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 1. С. 36-40.
- Fedder J, Kaspersen M D, Brandslund J, Hojgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: A prospective, controlled study. // Andrology. 2013. Vol. 1, N 4. P. 602-606.
- Мартов А. Г., Андронов А. С., Дутов С. В., Байков Н. А. Эякуляторно-протективная трансуретральная резекция предстательной железы. // Урология. 2014. N 4. С. 69-75.
- Hill B, Belleville W, Bruskwitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. // J Urol. 2004. Vol. 171, N 6. P. 2336-2340.
- Kamisckhe A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. // Inter J Androl. 2002. Vol. 25, N 6. P. 333-344.
- Vijayakumar R, Ndubisi B, Prien S, De Leon F, Heine W. Quantitative ultramorphological evaluation of swim-up spermatozoa used in human in vitro fertilization and transcervical intrauterine insemination. // Arch Androl. 1986. Vol. 17, N 3. P. 223-230.
- Edition F Examination and processing of human semen. // World Health. 2010. Vol. Edition F, N 10. P. 286.
- Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: A systematic review and update. // Fertil Steril. 2012. Vol. 97, N 2. P. 306-312.
- Aust TR, Brookes S, Troup SA, Fraser WD, Lewis-Jones DI. Development and in vitro testing of a new method of urine preparation for retrograde ejaculation; the Liverpool solution. // Fertil Steril. 2008. Vol. 89, N4. P. 885-891.
- Perrin J, Saias-Magnan J, Lanteaume A, Thiry-Escudie I, Serment G, Bladou F, Gannerre M, Grillo JM, Karsenty G. Initial results of a novel technique for sperm retrieval in male infertility due to refractory retrograde ejaculation. // Prog Urol. 2011. Vol. 21, N 2. P. 134-138.
- Jarupoonpol S, Choktanasiri W, Wongkularb A, Rattanasiri S, Sukprasert M. Sperm motility and DNA integrity affected by different g-forces in the preparation of sperm in urine specimens. // Andrologia. 2014. Vol. 46, N 4. P. 391-398.
- Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. // J Sex Med. 2008. Vol. 5, N 1. P. 194-198.
- Leiva R. Retrograde ejaculation: simpler treatment. // Fertil Steril. 2007. Vol. 88, N 1. P. 2006-2007.
- Yakass MB, Woodward B, Otoo MA, Hiadz EK. Live birth with retrograde ejaculation case report : a healthy live birth following ICSI with retrograde ejaculated sperm. // Afr J Reprod Heal. 2014. Vol. 18. P. 123-125.
- Nikolettos N, Al-Hasani S, Baukloh V, Schöpper B, Demirel LC, Baban N, Sturm R, Rudolf K, Tomalak K, Tinneberg HR, Diedrich K. The outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with retrograde ejaculation. // Hum Reprod. 1999. Vol. 14, N 9. P. 2293-2296.
- Zhao Y, Garcia J, Jarow J P, Wallach EE. Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: a report of two cases. // Syst Biol Reprod Med. 2004. Vol. 50, N 6. P. 391-394.
- Ebner T, Shebl O, Mayer RB, Moser M, Costamoling W, Oppelt P. Healthy live birth using theophylline in a case of retrograde ejaculation and absolute asthenozoospermia. // Fertil Steril. 2014. Vol. 101, N 2. P. 340-343.