Мужское бесплодие, ассоциированное с цитомегаловирусной инфекцией: клинический случай

В.П. Ковалык¹, В.В. Малиновская², А.Н. Шувалов², Л.Ф. Курило³, К.И. Юрлов², М.А. Гомберг⁴, А.А. Куш²

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; Россия, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127473 Москва, ул. Селезневская, 20

Контакты: Владимир Павлович Ковалык kovalyk@mail.ru

Цель работы – представить клинический случай мужского бесплодия, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, и результаты комплексного лечения, следствием которого стали нормализация показателей эякулята и рождение двух здоровых детей.

Клиническое наблюдение. Пациент (31 год) обратился по поводу бесплодия в браке. Вел регулярную половую жизнь с супругой (27 лет) в течение 6 лет без предохранения, но беременность у нее не наступала. При обследовании у женщины патологии со стороны внутренних органов и гинекологических заболеваний не выявлено, лечение не получала. При вирусологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции у пациента выявлена ДНК цитомегаловируса в высокой концентрации: в секрете предстательной железы (8700 копий/мл) и в эякуляте (598 440 копий/мл). Верифицирован диагноз: бесплодие на фоне инфекции добавочных половых желез, ассоциированной с цитомегаловирусом. Проведено лечение: 1) валацикло-вир 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес; 2) свечи интерферон $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами (Виферон®) 1 млн МЕ на ночь – 30 дней.

Спустя 1 мес после начала лечения все показатели спермограммы улучшились: концентрация сперматозоидов и их подвижность увеличились в 1,5 и 1,4 раза соответственно, жизнеспособность сперматозоидов и концентрация лейкоцитов в эякуляте нормализовались. Количество ДНК цитомегаловируса за период последующего наблюдения снизилось: через 1 мес в секрете предстательной железы – 300 копий/мл, в эякуляте – 54 000 копий/мл; через 3 мес (к окончанию курса): в секрете предстательной железы – 0 копий/мл, в эякуляте – 6060 копий/мл; через 6 мес: в секрете предстательной железы – 0 копий/мл, в эякуляте – 3900 копий/мл. Спустя 6 мес после проведенного лечения у супруги наступила 1-я беременность, завершившаяся рождением здоровой девочки, а через 3 года – 2-я беременность и рождение здорового мальчика.

Заключение. В качестве причины бесплодия у семейной пары установлен мужской фактор; единственным вероятным этиологическим агентом патозооспермии явилась цитомегаловирусная инфекция. Использование комплексной противовирусной и иммунотерапии (интерферон $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами, Виферон®) обеспечило положительную динамику клинических, спермиологических и лабораторных показателей, что привело к зачатию и рождению двоих детей.

Ключевые слова: мужское бесплодие, патозооспермия, цитомегаловирусная инфекция, комплексное лечение с включением интерферона альфа

Для цитирования: Ковалык В.П., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. и др. Мужское бесплодие, ассоциированное с цитомегаловирусной инфекцией: клинический случай. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(1):85–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-85-89

Cytomegalovirus infection and male infertility: case report

V.P. Kovalyk¹, V.V. Malinovskaya², A.N. Shuvalov², L.F. Kurilo³, K.I. Yurlov², M.A. Gomborg⁴, A.A. Kushch²

¹Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

²N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia; 18 Gamaleya St., Moscow 123098, Russia;

³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

⁴Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Health Department; 17 Leninskiy Ave., Moscow 119071, Russia

Contacts: Vladimir Pavlovich Kovalyk kovalyk@mail.ru

Objectives. To present a case report of male infertility associated with cytomegalovirus infection and the outcome of antiviral treatment.

Clinical observation. A 31-year-old man presented with a history of 6 years of infertility. No pathology was revealed in his wife. High loads of cytomegalovirus (CMV) were detected by PCR: in expressed prostatic secretion (EPS) 8700 copies/ml, in ejaculate – 598 440 copies/ml. Sperm examination revealed necrozoospermia and leukospermia. CMV-associated accessory gland infection was verified. The patient was treated with valacyclovir 500 bid for 90 days and interferon $\alpha 2\beta$ suppository (Viferon®) 1 million IU for 30 days.

All sperm parameters improved in 1 month after initiation of antiviral treatment. Sperm concentration and motility increased $\times 1.5$ and $\times 1.4$ respectively, sperm viability and leukocyte count achieved reference values. At the same time, CMV loads decreased: EPS to 300 copies/ml, the ejaculate to 54 000 copies/ml. After 3 months (by the end of the antiviral treatment): EPS-negative, the ejaculate – 6060 copies/ml; after 6 months: EPS – negative, the ejaculate 3900 copies/ml. Within 6 months, the woman became pregnant and gave birth to a healthy baby girl. After 3 years, there was a second pregnancy and the birth of a healthy boy.

Conclusion. The male factor has been established as the cause of infertility in a married couple; the only probable etiological agent of pathozoospermia was cytomegalovirus infection. The use of complex antiviral and immunotherapy (interferon $\alpha 2\beta$ with antioxidants, Viferon®) provided positive dynamics in clinical, sperm and laboratory parameters, which led to the conception and birth of two children.

Key words: male infertility, sperm quality, cytomegalovirus infection, complex treatment with the inclusion of interferon alpha

For citation: Kovalyk V.P., Malinovskaya V.V., Shuvalov A.N. et al. Cytomegalovirus infection and male infertility: case report. Andrologiya i genital'naja khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(1):85–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-85-89

Введение

Бесплодие и нарушение фертильности – серьезная клиническая и социальная проблема. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием страдают 50–80 млн человек во всем мире, или 8–15 % пар детородного возраста [1]. Мужской фактор бесплодия встречается в 40–50 % случаев, поэтому поиск этиопатогенетических причин этой патологии является актуальной задачей [2]. Наиболее частой причиной бесплодия являются инфекционно-воспалительные заболевания органов урогенитального тракта (ОУТ). Роль вирусных инфекций изучена недостаточно, в то же время в сперме у бесплодных мужчин нередко обнаруживают вирусы, относящиеся к разным таксономическим группам, в том числе – к семейству герпесвирусов. В работах отечественных и зарубежных исследователей показано присутствие цитомегаловируса (ЦМВ), или вируса герпеса человека 5-го типа (ВГЧ-5). Первичная ЦМВ-инфекция переходит в латентную форму и сохраняется на протяжении всей жизни в организме хозяина. Подобно всем герпесвирусам, ЦМВ способен

реактивироваться и вызывать острое и хроническое воспаление ОУТ. Механизмы поддержания латентности и реактивации ЦМВ до конца не выяснены и остаются предметом интенсивного изучения [3, 4]. Так, описаны вызванные ЦМВ интерстициальная пневмония, колит, гепатит, инфекции ОУТ [5, 6]. Было показано, что при иммуносупрессии реактивация ЦМВ может привести к опасному для жизни заболеванию и даже к смерти [5–8].

Присутствие и персистенцию ЦМВ в сперме описывали многие исследователи [9–11]. Следует отметить, что данные о распространении этой инфекции в сперме сильно варьируют – от 0 до 62,5 % [12, 13]. Частота обнаружения ЦМВ в эякуляте здоровых доноров обычно колеблется в пределах 3–5 % [14].

Помимо ЦМВ, в эякулятах обнаруживали и другие герпесвирусы. Так, в ранее проведенном нами исследовании эякулятов 180 пациентов с инфекцией добавочных половых желез методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были обнаружены все 3 герпесвируса. Их определение проводили с помощью наборов

реагентов «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва, Россия). При этом вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) обнаружили в эякуляте у 6 пациентов, ЦМВ — у 9 пациентов, и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — у 12 пациентов. Кроме того, у части больных были обнаружены сочетанные герпесвирусные инфекции: ВЭБ + ЦМВ — у 1 пациента, ВЭБ + ВГЧ-6 — у 2 пациентов и ЦМВ + ВГЧ-6 — у 2 пациентов. Всего инфицированный герпесвирусами эякулят выявлен у 17,8 % пациентов. Присутствие ВЭБ в эякуляте не было ассоциировано с нарушениями фертильности. ВГЧ-6 чаще обнаруживали у фертильных мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли IIIA. ЦМВ в основном выявляли у инфертильных мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой системы; при этом ДНК ЦМВ была обнаружена в клеточной фракции эякулята, что ассоциировано со снижением количества сперматозоидов и нарушениями морфологии половых клеток. Полученные результаты позволили заключить, что моноинфекция ЦМВ и сочетанная инфекция ЦМВ и ВГЧ-6 могут способствовать развитию инфекции добавочных половых желез, приводящей к мужскому бесплодию [11].

Данные о влиянии ЦМВ на параметры эякулята неоднозначны. Так, G. Bezold и соавт. при ЦМВ-инфекции наблюдали тенденцию к снижению подвижности сперматозоидов в эякуляте, но не выявили достоверной связи ЦМВ с концентрацией сперматозоидов. Авторы сделали вывод о том, что влияние этой инфекции на качество эякулята при поражении придатка яичка невелико [15]. W. Eggert-Kruse и соавт. также не выявили значимой связи между присутствием ЦМВ и качеством эякулята [10].

К другому выводу пришли M. Mohseni и соавт., которые определяли ДНК ЦМВ у 100 мужчин с идиопатическим бесплодием и низкими показателями эякулята. В контрольную группу вошли 100 здоровых доноров эякулята [16]. Частота выявления ЦМВ в исследуемой группе оказалась достоверно выше (23 %), чем в группе контроля (7 %), $p < 0,01$. Авторы считают, что эта инфекция играет значимую роль в возникновении бесплодия у мужчин, и предлагают определять ЦМВ при мужской инфертильности, а доноров эякулята с выявленным ЦМВ исключать из списка доноров [16]. B.N. Jahromi и соавт. обследовали эякуляты 150 мужчин и показали значительное нарушение морфологии сперматозоидов в сперме, содержащей ЦМВ. Авторы заключили, что данная инфекция негативно влияет на мужскую фертильность [17].

В связи с имеющимися расхождениями данных относительно влияния ЦМВ-инфекции урогенитального тракта на мужскую фертильность представляет интерес история болезни пациента П., обратившегося в Клинико-диагностический центр ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России.

Клинический случай

Пациент П. 1982 г.р., на момент обращения 31 год, офис-менеджер московской компании, обратился за медицинской помощью по поводу бесплодия. Из других жалоб: периодически возникающий дискомфорт в области промежности и мошонки.

Из анамнеза: регулярная половая жизнь с супругой без предохранения в течение 6 лет. Ужены: отсутствие беременностей, соматически неотягощена, проходила подробное гинекологическое обследование, не выявившее у нее каких-либо заболеваний, препятствующих наступлению беременности, лечение не получала. Пациент клинически без признаков патологии со стороны наружных половых органов. Объективно: наружные половые органы без патологии. Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа умеренно болезненная при пальпации, $3,5 \times 3,0$ см, асимметрия за счет увеличения левой доли, поверхность пастозная, очаговые образования не обнаружены, слизистая над железой подвижна.

Трансректальное ультразвуковое исследование: объем предстательной железы 21 см^3 , множественные кальцинаты в левой доле, эхоструктура умеренно неоднородная.

Ультразвуковое исследование органов мошонки: без эхопатологии.

Секрет предстательной железы при микроскопии: лейкоциты — до 80 в поле зрения, лецитиновые зерна в скудном количестве. Микроскопия соскоба из уретры: лейкоциты — до 5 в поле зрения, кокковая флора — умеренно. Общий анализ мочи без изменений.

Бактериологическое исследование до- и постмассажной проб мочи: *Str. agalactiae*, концентрация в обеих пробах — 10^4 КОЕ/мл.

Спермиологическое исследование: объем эякулята — 2,7 мл ($N 1,5$ –6,8 мл), концентрация сперматозоидов — $17 \times 10^6/\text{мл}$ ($N \geq 15 \times 10^6/\text{мл}$), вязкость до 2 см (N до 2 см), pH 7,3 ($N 7,2$ –7,8) подвижность (a + b) — 37 % ($N \geq 40$ %), подвижность (a) — 23 % ($N \geq 32$ %), жизнеспособность — 55 % ($N \geq 58$ %), морфологически нормальные сперматозоиды — 5 % ($N \geq 4$ %), лейкоциты — $2,4 \times 10^6/\text{мл}$ ($N < 1 \times 10^6/\text{мл}$), агглютинация сперматозоидов — не обнаружена, агрегация сперматозоидов — на слизи выражена. Заключение: некрозооспермия, лейкооспермия.

При анализе часто встречающихся микроорганизмов *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* методом ПЦР в сперме не обнаружено.

При вирусологическом исследовании методом ПЦР вирусы простого герпеса ВПГ-1 и ВПГ-2 не обнаружены; выявлен ЦМВ: в соскобе из уретры — 0 копий/мл, в секрете предстательной железы — 8700 копий/мл, в эякуляте — 598 440 копий/мл.

Показатели урофлоуметрии: Q_{max} — 24 мл/с; Q_{av} 15,2 мл/с; V — 245 мл.

Диагноз: бесплодие на фоне инфекции добавочных половых желез, ассоциированной с ЦМВ.

Проведено комплексное лечение: валацикловир 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес; свечи интерферон $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами (Виферон®) 1 млн МЕ на ночь — 30 дней.

Спустя 1 мес после начала лечения при пальцевом ректальном исследовании предстательная железа 3×3 см, безболезненная, мягко-эластической консистенции, умеренно асимметричная, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна. В секрете предстательной железы содержание лейкоцитов — 15–25 в поле зрения, лецитиновые зерна в умеренном количестве.

При спермиологическом исследовании основные изменения произошли в следующих параметрах эякулята: концентрация сперматозоидов — 26×10^6 /мл (до лечения 17×10^6 /мл), подвижность (a + b) — 51 % (до лечения — 37 %), жизнеспособность — 58 % (55 %), аномальные формы — 91 % (95 %), лейкоциты — $0,3 \times 10^6$ /мл ($2,4 \times 10^6$ /мл), агрегация сперматозоидов — не обнаружена (до лечения — выражена). Заключение: нормозооспермия.

При вирусологическом исследовании концентрация ДНК ЦМВ составила: в урине — 0 копий/мл, в секрете предстательной железы — 300 копий/мл, в эякуляте — 54 000 копий/мл.

Последующий контроль содержания ЦМВ через 3 мес (сразу после окончания лечения): в урине — 0 копий/мл, в секрете предстательной железы — 0 копий/мл, в эякуляте — 6060 копий/мл; через 6 мес: в урине — 0 копий/мл, в секрете предстательной железы — 0 копий/мл, в эякуляте — 3900 копий/мл.

Спустя 6 мес после проведенного лечения у супруги пациента наступила 1-я беременность, завершившаяся рождением здоровой девочки. Спустя 3 года — 2-я беременность и рождение здорового мальчика.

Заключение

Проведенное исследование установило, что у обследованной семейной пары имелся мужской фактор бесплодия, а единственным вероятным этиологическим агентом патозооспермии явилась ЦМВ-инфекция. На фоне специфической противовирусной и иммунотерапии валацикловиром и Вифероном® (интерферон $\alpha 2\beta$ с антиоксидантами) отмечалась положительная динамика клинических, спермиологических и лабораторных показателей, что привело к зачатию и рождению двоих здоровых детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kumar N., Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. J Hum Reprod Sci 2015;8(4):191–6. DOI: 10.1016/j.jhrc.2014.10.002.
- Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Cheng S., Caviness K., Buehler J. et al. Transcriptome-wide characterization of human cytomegalovirus in natural infection and experimental latency. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114:E10586–95. DOI: 10.1126/mBio.00013–18.
- Shnayder M., Nachshon A., Krishna B. et al. Defining the Transcriptional Landscape during Cytomegalovirus Latency with Single-Cell RNA Sequencing. mBio 2018;9(2):e00013–8. DOI: 10.1128/mBio.00013–18.
- Kotton C.N. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. Am J Transplant 2013;13 Suppl 3:24–40. DOI: 10.1111/ajt.12006.
- Travi G., Pergam S.A. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. J Intensive Care Med 2014;29(4):200–12. DOI: 10.1177/0885066613476454.
- Frantzeskaki F.G., Karampi E.S., Kottaridi C. et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers. J Crit Care 2015;30(2):276–81. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.10.002.
- Yoon J.H., Lee S., Kim H.J. et al. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. Oncotarget 2016;7(13):17230–41. DOI: 10.18632/oncotarget.7347.
- Aynaud O., Poveda J.D., Huynh B. et al. Frequency of herpes simplex virus, cytomegalovirus and human papillomavirus DNA in semen. Int J STD AIDS 2002;13(8):547–50. DOI: 10.1258/095646202760159666.
- Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection-related to male and/or female infertility factors? Fertil Steril 2009;91(1):67–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014.
- Naumenko V., Tyulenev Y., Kurilo L. et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. Andrology 2014;2(5):687–94. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x.
- Bantel-Schaal U., Neumann-Haefelin D., Schieferstein G. Cytomegalovirus is absent from semen of a population of men seeking fertility evaluation. J Infect Dis 1993;168(2):518–9. DOI: 10.1093/infdis/168.2.518.
- Neofytou E., Sourvinos G., Asmarianaki M. et al. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. Fertil Steril 2009;91(6):2487–94. DOI: doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.074.
- Kaspersen M.D., Höllsberg P. Seminal shedding of human herpesviruses. Virol J 2013;10:226. DOI: 10.1186/1743-422X-10-226.
- Bezold G., Schuster-Grusser A., Lange M. et al. Prevalence of human herpesvirus types 1–8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. Fertil Steril 2001;76(2):416–8. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01920-3.
- Mohseni M., Mollaei H.R., Arabzadeh S.A. Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study. Int J Reprod Biomed (Yazd) 2018;16(7):443–6.
- Jahromi B.N., Yaghobi R., Matlub N. et al. Prevalence of Cytomegalovirus in Semen of Male Partners of Infertile Couples and the Virus Impact on Sperm Parameters. J Reprod Infertil 2020;21(2):124–9.

Вклад авторов

В.П. Ковалык: проведение клинических и диагностических исследований, курирование пациента, обзор публикаций и написание текста статьи;
В.В. Малиновская: научное консультирование;
А.Н. Шувалов: научное редактирование;
Л.Ф. Курило: проведение спермиологических исследований;
К.И. Юрлов: количественный анализ ДНК вирусов герпеса в реальном времени;
М.А. Гомберг: обзор публикаций и написание текста статьи, научное консультирование;
А.А. Куш: проведение количественных исследований на вирусы герпеса 4–6-го типов, научное консультирование.

Authors' contributions

V.P. Kovalyk: conducting clinical and diagnostic studies, following the patient, reviewing of publications and writing the text of case report;
V.V. Malinovskaya: scientific advice;
A.N. Shuvalov: scientific editing;
L.F. Kurilo: carrying out sperm studies;
K.I. Yurlov: real time polymerase chain reaction of herpes viruses;
M.A. Gomberg: reviewing of publications and writing the text of case report, scientific advice;
A.A. Kushch: carrying out quantitative studies for herpes viruses, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.П. Ковалык / V.P. Kovalyk: <https://orcid.org/0000-0002-0453-2771>
В.В. Малиновская / V.V. Malinovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1856-8924>
А.Н. Шувалов / A.N. Shuvalov: <https://orcid.org/0000-0003-0972-9001>
Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>
К.И. Юрлов / K.I. Yurlov: <https://orcid.org/0000-0002-4694-2445>
М.А. Гомберг / M.A. Gomberg: <https://orcid.org/0000-0002-1070-5229>
А.А. Куш / A.A. Kushch: <https://orcid.org/0000-0002-3396-5533>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

Статья поступила: 24.01.2021. Принята к публикации: 11.03.2021.

Article submitted: 24.01.2021. Accepted for publication: 11.03.2021.