

Консервативные возможности коррекции андрологических нарушений после перенесенного COVID-19

А.Ю. Попова^{1,2}, С.И. Гамидов^{1,2}, Т.В. Шатылко¹, Н.Г. Гасанов¹, Р.И. Овчинников¹, Р.С. Гамидов³

¹Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Алина Юрьевна Попова alina-dock@yandex.ru

Новое коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), вызываемое SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом-2), привело к серьезной обеспокоенности в области общественного здравоохранения во всем мире. Вопрос о том, может ли SARS-CoV-2 проникать в ткань яичка и/или сперму, в настоящее время остается без ответа. Также много вопросов по поводу профилактики и лечения пациентов, перенесших COVID-19, возникает у специалистов, занимающихся проблемами бесплодия. Появляется все больше публикаций, которые демонстрируют противовоспалительную, противовирусную, антиоксидантную активность растений, называемых адаптогенами. Это послужило поводом для анализа имеющихся работ по влиянию антиоксидантов и адаптогенов на репродуктивную функцию мужчин, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, бесплодие, адаптогены, антиоксиданты, сперматогенез

Для цитирования: Попова А.Ю., Гамидов С.И., Шатылко Т.В. и др. Консервативные возможности коррекции андрологических нарушений после перенесенного COVID-19. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(1):71–5. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-71-75

Possibilities of conservative treatment for andrological conditions in men with history of COVID-19

A. Yu. Popova^{1,2}, S. I. Gamidov^{1,2}, T. V. Shatyloko¹, N. G. Gasanov¹, R. I. Ovchinnikov¹, R. S. Gamidov³

¹Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Alina Yuryevna Popova alina-dock@yandex.ru

Novel coronavirus infection 2019 (COVID-19), which is caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome related coronavirus-2), leads to a growing concern for public healthcare worldwide. Question about whether SARS-CoV-2 is able to penetrate into testicular tissue and/or seminal fluid remains unanswered. Fertility specialists also encounter many issues regarding prevention and treatment of infertility in patients with a history of COVID-19. There is an increasing number of publications which demonstrate anti-inflammatory, antiviral and antioxidant properties of so-called adaptogenic plants. This was the reason to analyze published articles on the effects of antioxidants and adaptogens on reproductive function in males with a history of COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, infertility, adaptogens, antioxidants, spermatogenesis



For citation: Popova A.Yu., Gamidov S.I., Shatylo T.V. et al. Possibilities of conservative treatment for andrological conditions in men with history of COVID-19. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(1):71–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-71-75

Новое коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), вызванное возбудителем SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом-2), с декабря 2019 г. находится в эпицентре всемирной паники и является предметом глобальной обеспокоенности в отношении здоровья. По состоянию на 31 декабря 2020 г., по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире подтверждено 102 964 429 случаев заражения и 2 227 900 случаев смерти, пандемия охватила 197 стран мира (ВОЗ, 2020). В борьбе с вирусом ВОЗ разработала стратегию, направленную на прерывание контактов между людьми, изоляцию пациентов на ранних этапах, выявление и сокращение возможностей передачи вируса от источника заболевания и ускорение исследований, направленных на поиск средств профилактики и лечения. На данном этапе чрезвычайно важно понять основной механизм поражения вируса для разработки конкретных лекарств. В настоящее время нет четких и согласованных протоколов лечения, хотя число заболевших постоянно растет. Лечение, предоставляемое заболевшим людям, главным образом, основано на симптомах, а тяжелобольным предоставляется поддержка в виде искусственной вентиляции легких [1]. В настоящее время только некоторые препараты одобрены для использования против SARS-CoV-2.

Патогенез и прогрессирование вирусной инфекции — это многоэтапный процесс [2, 3], который требует соответствующей терапевтической стратегии, начиная с инициации общего защитного ответа на патоген [4–7]. В этот процесс включены многочисленные внеклеточные и внутриклеточные взаимодействия между компонентами защиты хозяина и системами регуляции жизненного цикла на всех уровнях — геномном, транскриптомном, протеомном, метаболомном и микробиотическом [8]. Следовательно, эффективная профилактика или лечение как данной, так и других вирусных инфекций требует фармацевтического вмешательства, влияющего на врожденную и адаптивную иммунные системы, ферменты, метаболизирующие фазы I–III систем детоксикации и восстановления, а также на жизненный цикл и распространение вируса. Этого можно достичь также с помощью травяных препаратов, которые обладают поливалентным и плейотропным действием на системы защиты хозяина. Например, было обнаружено, что более половины субъектов, инфицированных SARS-CoV-2, не имели симптомов на момент тестирования [9], что указывает на способность врожденной иммунной системы сдерживать прогрессирование COVID-19 на ранней

стадии — стадии инвазии возбудителя. Активация и угнетение различных компонентов врожденной иммунной системы [5, 6, 10] многочисленными природными соединениями растительного мира хорошо документированы во многих публикациях. В частности, сложные смеси природных соединений (или экстрактов трав), синергетически воздействующие на несколько элементов молекулярных сетей, участвующих в воспалительной защитной реакции, предположительно более эффективны, чем монолекарства, нацеленные только на один рецептор [11, 12].

Адаптогены — это природные стресс-защитные соединения или экстракты растений, которые повышают адаптивность, устойчивость и выживаемость организмов [13]. Адаптогены формируют «состояние неспецифической устойчивости» организмов [14] к вредным воздействиям [15, 16], в том числе к бактериальным и вирусным патогенам. Неспецифические защитные реакции на патогены зависят от способности организма распознавать консервативные признаки патогенов эволюционно древней врожденной иммунной системой, группой белков и фагоцитирующих клеток, которые активируются в критические 1-е часы и дни инфекции для уничтожения патогенов [10]. Ключевым критерием работы адаптогенов — проявление разнонаправленного воздействия на нейроэндокринно-иммунную систему, вызывающего адаптивные реакции на стресс. Это воздействие подразумевает стимуляцию систем защиты клеток и организма, активацию внутриклеточных и внеклеточных адаптивных сигнальных путей и экспрессию активируемых стрессом белков для изменения защитной или репарационной способности и повышения неспецифической устойчивости и адаптации к стрессу [12, 13].

Противовоспалительная, противовирусная, антиоксидантная и другая родственная активность растений, называемых адаптогенными, была продемонстрирована в многочисленных доклинических исследованиях.

В настоящее время ведется множество исследований, направленных на оценку влияния SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье мужчин, а также на поиск возможных путей защиты от повреждения [17, 18]. Данные опасения вызваны патогенезом вируса SARS-CoV-2, который содержит 4 ключевых структурных белка, а именно: нуклеокапсид (N), спайк (S), мелкие мембраны (SM) и мембраны (M). Белок S необходим для того, чтобы вирус слился с клеткой-хозяином через рецептор-связывающий домен [19]. Основным путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку является присоединение белка S к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (АПФ2),



который может присутствовать в альвеолярных клетках типа II, клетках миокарда, клетках проксимальных канальцев почки, эпителиальных клетках подвздошной кишки и пищевода, а также в уротелиальных клетках мочевого пузыря [20]. АПФ2 также присутствует в клетках ткани яичка, так как высоко экспрессируется в клетках Лейдига и Сертоли [21]. Исходя из этого, предполагают, что SARS-CoV-2 может связываться с АПФ2 в ткани яичка, приводя к патологическим изменениям ввиду проникновения вирусной инфекции [22], и, таким образом, яичко может быть уязвимо для инфекции SARS-CoV-2. Однако в некоторых работах, где оценивали параметры эякулята пациентов с COVID-19, было продемонстрировано полное отсутствие SARS-CoV-2 в эякуляте и яичках инфицированных мужчин [23]. Поэтому необходимы дополнительные исследования с участием большего числа пациентов, чтобы выяснить, присутствует ли вирус в яичках. Тем не менее существующие вопросы уже диктуют необходимость профилактики и реабилитации репродуктивной функции пациентов, перенесших COVID-19. Вышеизложенные данные говорят о целесообразности назначения антиоксидантов для коррекции оксидативного нарушения сперматозоидов, и это особенно важно для пациентов, планирующих реализовывать свою репродуктивную функцию после перенесенной инфекции COVID-19.

Женьшень уже давно является одним из наиболее распространенных лекарственных средств растительного происхождения (адаптоген), используемых для лечения людей. В экспериментальных работах сообщалось, что экстракт женьшеня снижает выработку воспалительных цитокинов (интерлейкинов 6 и 8) и увеличивает выработку противовирусного цитокина (интерферона γ) при инфицировании вирусом гриппа [24, 25]. Было показано, что ферментированные продукты женьшеня проявляют различную биологическую активность, в том числе антиоксидантную и антибактериальную.

Положительное влияние L-карнитина продемонстрировано в ряде исследований, использование данного компонента стало, пожалуй, самым популярным в андрологии и репродуктологии. L-карнитин, продуцируемый придатком яичка, участвует в переносе ацил-группы и окислительном фосфорилировании жирных кислот в митохондриях и, как следствие, дает энергию, необходимую сперматозоидам для созревания и приобретения подвижности. Также установлено, что L-карнитин

и ацетил-L-карнитин обладают антиоксидантной активностью за счет удаления токсичного внутриклеточного ацетил-кофермента А и стабилизации клеточной мембраны сперматозоидов под действием активных форм кислорода. Что касается других антиоксидантов, применяемых в терапии мужского бесплодия, то здесь недавний мета-анализ продемонстрировал, что коэнзим Q10, омега-3-ненасыщенные жирные кислоты, цинк и селен могут оказывать положительное влияние на мужскую фертильность [26]. Эффект применения пероральных антиоксидантов и микроэлементов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамины E, C, каротиноиды, селен, цинк, фолиевая кислота, ацетилцистеин, L-карнитин, коэнзим Q10 (убихинон)), оценивался в базе данных (Cochrane) мужчин из 2876 пар, проходящих программы вспомогательных репродуктивных технологий, и данная оценка показала, что употребление в пищу антиоксидантов и микроэлементов способствует повышению шансов на зачатие для субфертильных пар, прибегающих к использованию вспомогательных репродуктивных технологий [27].

В настоящее время на российском рынке есть антиоксидантный комплекс «Бест Фертил», в состав которого входят не только все необходимые компоненты с известным антиоксидантным действием, но и адаптогены, лечение которыми может представлять особый интерес для пациентов, перенесших COVID-19.

Из представленных данных можно сделать вывод, что адаптогены могут играть потенциально важную роль на всех стадиях вирусной инфекции. Они обеспечивают базовую поддержку за счет своего иммуномодулирующего, иммуностимулирующего и антиоксидантного эффекта [28] на всех 4 этапах, борются с инфекцией благодаря своим специфическим и неспецифическим противовирусным свойствам, уменьшают нарастающее воспаление за счет своего противовоспалительного действия, а также способности останавливать окислительный стресс, особенно в сочетании с антиоксидантами. Ввиду этого комбинированные антиоксидантные препараты, такие как «Бест Фертил», содержащие адаптогены и антиоксиданты, могут иметь преимущество при COVID-19, так как оказывают направленное положительное влияние на репродуктивную функцию. Безусловно, данные выводы требуют дополнительных исследований для возможности использования полученных результатов в клинической в практике врача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zumla A., Chan J.F.W, Azhar E.I. et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(5):327–47. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
- Azkar A.K., Akdis M., Azkur D. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75(7):1564–81. DOI: 10.1111/all.14364.
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 2020;217(6):e20200678. DOI: 10.1084/jem.20200678.
- Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92(4):424–32. DOI: 10.1002/jmv.25685.
- Schijns V., Lavelle E.C. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. *Eur J Immunol* 2020;50(7):932–8. DOI: 10.1002/eji.202048693.
- Lega S., Naviglio S., Volpi S., Tommasini A. Recent Insight into SARS-CoV2 Immunopathology and Rationale for Potential Treatment and Preventive Strategies in COVID-19. *Vaccines (Basel)* 2020;8(2):224. DOI: 10.3390/vaccines8020224.
- Yang R., Liu H., Bai C. et al. Chemical composition and pharmacological mechanism of Qingfei Paidu Decoction and Ma Xing Shi Gan Decoction against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): In silico and experimental study. *Pharmacol Res* 2020;157:104820. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104820.
- Sakurai A., Sasaki T., Kato S. et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;383(9):885–6. DOI: 10.1056/NEJMc2013020.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science, 2002.
- Efferth T., Koch E. Complex Interactions between Phytochemicals. The Multi-Target Therapeutic Concept of Phytotherapy. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):122–32. DOI: 10.2174/138945011793591626.
- Panossian A., Seo E.-J., Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine* 2018;50:257–84. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.204.
- Panossian A. Understanding adaptogenic activity: Specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1401(1):49–64. DOI: 10.1111/nyas.13399.
- Lazarev N.V., Ljublina E.I., Rozin M.A. [State of nonspecific resistance] [Article in Russian]. *Patol Fiziol Experim Ter* 1959;3:16–21. PMID: 14414794.
- Brekhman I., Dardymov I. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu Rev Pharmacol* 1969;9:419–30. DOI: 10.1146/annurev.pa.09.040169.002223.
- Wagner H., Nörr H., Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine* 1994;1(1):63–76. DOI: 10.1016/S0944-7113(11)80025-5.
- Wang Z., Xu X. ScRNA-Seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020;9(4):920. DOI: 10.3390/cells9040920.
- Esteves S.C., Lombardo F., Garrido N. et al. SARS-CoV-2 Pandemic and Repercussions for Male Infertility Patients: A Proposal for the Individualized Provision of Andrological Services. *Andrology* 2021;9(1):10–18. DOI: 10.1111/andr.12809.
- Monteleone P.A., Nakano M., Lazar V. et al. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assist Reprod* 2020;24(2):219–25. DOI: 10.5935/1518-0557.20200030.
- Zhou G., Chen S., Chen Z. Advances in COVID-19: The Virus, the Pathogenesis, and Evidence-Based Control and Therapeutic Strategies. *Front Med* 2020;14(2):117–25. DOI: 10.1007/s11684-020-0773-x.
- Fan C., Li K., Ding Y. et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv*, 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1>. DOI: 10.1101/2020.02.12.20022418.
- Cardona Maya W.D., Du Plessis S.S., Velilla P.A. SARS-CoV-2 and the Testis: Similarity with Other Viruses and Routes of Infection. *Reprod Biomed Online* 2020;40(6):763–4. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.009.
- Song C., Wang Y., Li W. et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod* 2020;103(1):4–6. DOI: 10.1093/biolre/iaaa050.
- Lee J.S., Hwang H.S., Ko E.J. et al. Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection. *Nutrients* 2014;6(2):517–29. DOI: 10.3390/nu6020517.
- Yoo D.G., Kim M.C., Park M.K. et al. Protective effect of ginseng polysaccharides on influenza viral infection. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33678. DOI: 10.1371/journal.pone.0033678.
- Salas-Huetos A., Rosique-Esteban N., Becerra-Tomás N. et al. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2018;9(6):833–48. DOI: 10.1093/advances/nmy057.
- Lipovac M., Bodner F., Schütz A. et al. Increased hyaluronan acid binding ability of spermatozoa indicating a better maturity, morphology, and higher DNA integrity after micronutrient supplementation. *EMJ Urol* 2014;1(1):60–65.
- Yanuck S.F., Pizzorno J., Messier H.J., Fitzgerald K.N. Evidence Supporting a Phased Immuno-physiological Approach to COVID-19 from Prevention through Recovery. *Integr Med* 2020;19(Suppl 1): 8–35. PMID: 32425712.

Вклад авторов

А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Р.С. Гамидов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Н.Г. Гасанов, Р.И. Овчинников: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Popova, S.I. Gamidov, T.V. Shatyloko: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

R.S. Gamidov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

N.G. Gasanov, R.I. Ovchinnikov: reviewing of publications of the article's theme.



ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Попова / A.Yu. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>

С.И. Гамидов / S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>

Т.В. Шатылко / T.V. Shatylo: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

Н.Г. Гасанов / N.G. Gasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4695-9789>

Р.С. Гамидов / R.S. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-1765-4874>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Реконструкция опорно-связочного аппарата малого таза при робот-ассистированной радикальной простатэктомии как этап кривой обучения

Я.А. Светочева, Р.И. Слусаренко, Д.Г. Цариченко, Р.Б. Суханов, Е.А. Безруков, Л.М. Рапопорт

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Роман Иванович Слусаренко slusarenco.roman@gmail.com

Цель исследования – оценить результаты робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии в рамках кривой обучения одного хирурга; оценить влияние реконструкции опорно-связочного аппарата малого таза на раннее восстановление удержания мочи.

Материалы и методы. В зависимости от даты операции 246 пациентов разделены на 3 группы. Анализируемые данные собирались проспективно и ретроспективно. Оценивались предоперационные показатели (стадия по TNM, ISUP, простатический специфический антиген), интраоперационные показатели (длительность операции, объем кровопотери, вид и характер операции, тип реконструкции опорно-связочного аппарата малого таза) и послеоперационные показатели (длительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, степень и сроки восстановления удержания мочи и эректильной функции). Реконструкции опорно-связочного аппарата малого таза осуществлялись путем восстановления фасции Денонвиллье (шов Рокко), а также путем сшивания мышечных волокон шейки мочевого пузыря с периуретральными тканями и остатками пубопростатических связок для стабилизации таким образом уретровезикального комплекса.

Результаты. Все операции были успешно завершены без конверсий или переливаний. Медиана длительности операции составила 160 мин ($p = 0,0001$). Медиана кровопотери составила 173,3 см³ ($p = 0,0002$). Средний объем предстательной железы – 36 см³ (29–47,5 см³), а общая частота положительного хирургического края составила 12,82 %. Общая частота восстановления удержания мочи: 51,6 % – через 3 мес, 63,7 % – через 6 мес ($p > 0,05$). В группе пациентов с реконструкцией опорно-связочного аппарата малого таза частота восстановления удержания мочи была выше по сравнению с группой без реконструкции: 64,1 % vs 45,3 % (через 3 мес, $p = 0,041$) и 74,7 % vs 62,3 % (через 6 мес, $p = 0,034$).

Заключение. Время операции, объем кровопотери значительно снизились с увеличением количества проведенных оперативных пособий. Отмечено значимое улучшение показателей раннего восстановления удержания мочи в группе с выполнением реконструкции опорно-связочного аппарата малого таза.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия, кривая обучения, реконструкция опорно-связочного аппарата

Для цитирования: Светочева Я.А., Слусаренко Р.И., Цариченко Д.Г. и др. Реконструкция опорно-связочного аппарата малого таза при робот-ассистированной радикальной простатэктомии как этап кривой обучения. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(1):76–84. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-76-84

Reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis in robot-assisted radical prostatectomy as a stage of the learning curve

Ya.A. Svetочева, R.I. Slusarenko, D.G. Tsarichenko, R.B. Suhanov, E.A. Bezrukov, L.M. Rapoport

Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Roman Ivanovich Slusarenko slusarenco.slusarenco.roman@gmail.com

Objective of the study. To evaluate results of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the framework of a surgeon's learning curve; to evaluate the effect of reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis on early recovery of urine retention.

Materials and methods. 246 patients were divided into 3 groups depending on the surgery date. The analyzed data was accumulated prospectively and retrospectively. Preoperative characteristics (TNM stage, PSA, ISUP), intraoperative characteristics (surgical time, blood loss volume, surgery type and character, type of reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis) and postoperative characteristics (duration of bladder drainage with a urethral catheter, level and time of recovery for urine retention and erectile function) were evaluated. Reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis was performed through reconstruction of the Denonvillier fascia (Rocco stitch), as well as through suturing fibers of the bladder neck with periurethral tissues and residual puboprostatic ligaments for stabilization of the urethrovesical complex.

Results. All operations were successfully completed without conversions or transfusions. Median surgical time was 160 minutes ($p = 0.0001$). Median blood loss was 173.3 cm³ ($p = 0.0002$). Mean prostatic volume was 36 cm³ (29–47.5 cm³), and overall frequency of positive surgical margin was 12.82 %. Overall frequency of urine retention recovery was 51.6 % after 3 months, 63.7 % after 6 months ($p > 0.05$). In the patient group with reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis, frequency of urine retention recovery was higher than in the group without reconstruction: 64.1 % vs 45.3 % (after 3 months, $p = 0.041$) and 74.7 % vs 62.3 % (after 6 months, $p = 0.034$).

Conclusion. Surgical time, blood loss were significantly decreased with the number of performed operative interventions. Significant improvement of early urine retention recovery was observed in the patient group with reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, robot-assisted radical prostatectomy, learning curve, reconstruction of the ligamentous apparatus

For citation: Svetocheva Ya.A., Slusarenko R.I., Tsarichenko D.G. et al. Reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis in robot-assisted radical prostatectomy as a stage of the learning curve. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;22 (1):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-1-76-84

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по распространенности видом рака среди мужского населения, а по смертности среди онкологических заболеваний занимает 5-е место [1]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) является стандартным методом хирургического лечения местно-распространенного РПЖ [2]. Традиционно эта операция выполняется через открытый позадилоновый доступ и чаще всего сопровождается значительной кровопотерей, требует дополнительного обезболивания и увеличения сроков нахождения пациента в стационаре [3]. В настоящее время повсеместно применяются малоинвазивные подходы, такие как лапароскопическая РПЭ и робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия (РАРП), позволяющие уменьшить сроки госпитализации и вероятность развития осложнений. В Европе и США РАРП стала самым частым хирургическим пособием при РПЖ, вытесняя позадилоновую РПЭ, которая до последнего времени являлась «золотым стандартом» хирургического лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ [2]. РАРП стала ведущим методом лечения РПЖ, по своим клиническим результатам превосходя позадилоновую и лапароскопическую РПЭ. Однако в развивающихся странах с ограниченным бюджетом и стратегией рационального распределения ресурсов здравоохранения доступность робот-ассистированных технологий низка, так как требует больших прямых затрат на оборудование

и обучение [4]. Одной из главных причин популярности РАРП является короткая кривая обучения. Хирурги, не имеющие большого опыта использования лапароскопических методик, выполняя минимально инвазивную простатэктомию с помощью робота, достигают оптимальных результатов на более ранних сроках обучения, чем при использовании лапароскопической техники [5]. Однако для достижения адекватных функциональных результатов и уменьшения частоты отрицательного хирургического края необходимо большее количество случаев [6]. На скорость освоения хирургической техники выполнения РАРП влияет множество факторов, среди которых исходные хирургические навыки врача, тип программы обучения и личный опыт выполнения лапароскопических операций [7, 8]. Для достижения более коротких сроков полного восстановления удержания мочи хирурги применяют различные методики восстановления опорно-связочного аппарата малого таза у мужчин при выполнении уретровезикального анастомоза. Данные методики (задняя реконструкция по Рокко, передняя реконструкция или передняя суспензия) стабилизируют уретровезикальный комплекс и тем самым влияют на сроки восстановления удержания мочи [9]. В нашем исследовании мы хотим выяснить, какова будет скорость освоения РАРП хирургом с большим опытом лапароскопической РПЭ, как будет меняться хирургическая техника и отразится ли это на сроках восстановления удержания мочи.

Цель настоящего исследования – оценить результаты РАРП в рамках кривой обучения одного хирурга; оценить влияние реконструкции опорно-связочного аппарата малого таза на раннее восстановление удержания мочи.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование, объектом которого стали 246 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ. Данным пациентам за период с июня 2015 г. по сентябрь 2019 г. одним хирургом выполнялась РАРП на роботической системе «Да Винчи Си» (da Vinci Si) компании Intuitive Surgical (США) (рис. 1).

Данные были собраны ретроспективно, все пациенты были поделены на 3 равные группы (по 82 пациента) в зависимости от даты операции. Использовалась стандартная

трансперитонеальная техника выполнения РАРП. Решение о выполнении тазовой лимфаденэктомии принималось исходя из вероятности поражения лимфатических узлов по данным номограмм РООУ и Бриганти [10]. Нервосбережение проводилось в случае локализованного РПЖ низкого онкологического риска по классификации D’Amico и сохраненной сексуальной функции пациента (более 17 баллов по шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5)). Послеоперационный уровень общего простатического специфического антигена (ПСА), а также качество удержания мочи регистрировались каждые 3 мес после операции. Биохимический рецидив, согласно рекомендациям, считался в случае превышения уровня общего ПСА выше 0,2 нг/мл, следующего за 2-м подтверждающим уровнем [11]. Как показала практика, пациенты не всегда корректно отвечают на вопросы опросников, оценивающие функцию удержания мочи. Поэтому полное восстановление удержания мочи определяли как отсутствие необходимости пользоваться прокладками или использование 1 страховочной прокладки. Состояние эректильной функции оценивалось через 6 мес и далее в соответствии со шкалой МИЭФ-5, а также по объективной способности пациента к половому акту как без медикаментозной поддержки, так и с применением ИФДЭ-5. Начальные результаты включали: время операции (в мин), положительный хирургический край (ПХК), объем кровопотери, длительность катетеризации мочевого пузыря, изменение степени раннего восстановления удержания мочи и половой функции по мере повышения хирургом собственного опыта. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 23. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.



Рис. 1. Операция с помощью хирургической системы «Да Винчи Си»

Fig. 1. Surgery using the da Vinci Si surgical system

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Показатель Parameter	Всего Total (n = 246)	1-я группа 1 st group (n = 82)	2-я группа 2 nd group (n = 82)	3-я группа 3 rd group (n = 82)	p
Возраст, лет Age, years					
Среднее ± СО Mean ± SD	62,23 ± 7,07	62,35 ± 6,94	62,02 ± 7,04	62,32 ± 6,96	0,45
Медиана Median	62,0	62,5	62,0	62,0	
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²					
Среднее ± СО Mean ± SD	27,80 ± 4,06	26,95 ± 4,12	27,96 ± 3,46	28,51 ± 4,45	0,26
Медиана Median	27,3	27,1	27,0	27,8	
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml					
Среднее ± СО Mean ± SD	9,56 ± 7,49	8,68 ± 5,96	9,57 ± 7,47	10,43 ± 8,77	0,47
Медиана Median	7,50	7,18	7,26	8,30	

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Всего Total (n = 246)	1-я группа 1 st group (n = 82)	2-я группа 2 nd group (n = 82)	3-я группа 3 rd group (n = 82)	p
Объем предстательной железы, см ³ Prostatic volume, cm ³					
Среднее ± СО Mean ± SD	43,24 ± 21,86	39,98 ± 19,26	39,98 ± 15,02	49,78 ± 28,07	0,59
Медиана Median	40,0	33,5	40,00	43,5	
Клиническая стадия, n (%) Clinical stage, n (%)					
cT1	165 (67,1)	52 (68,3)	61 (74,4)	61 (74,4)	0,52
cT2	50 (20,3)	23 (28,0)	15 (18,3)	6 (7,3)	
cT3	31 (12,6)	7 (8,5)	9 (7,3)	15 (18,3)	
Группа по ISUP, n (%) ISUP group, n (%)					
1	134 (54,7)	55 (67,1)	43 (52,4)*	36 (44,4)*	0,029
2	77 (31,4)	24 (29,3)	26 (31,7)	27 (33,3)	
3	16 (6,5)	2 (2,4)	4 (4,9)	10 (12,3)*	
4	11 (4,5)	1 (1,2)	6 (7,3)	4 (4,9)	
5	7 (2,9)	0 (0)*	3 (3,7)	4 (4,9)	
Риск по D'Amico, n (%) D'Amico risk, n (%)					
Низкий Low	108 (43,9)	53 (64,6)	31 (37,8)	24 (29,3)	0,005
Умеренный Moderate	83 (33,7)	17 (20,7)	31 (37,8)	35 (42,7)	
Высокий High	55 (22,4)	12 (14,6)	20 (24,4)	23 (28,0)	
Процент поражения лимфоузлов по Briganti, n (%) Percentage of lymph node involvement per Briganti, n (%)					0,33
<5 %	157 (63,8)	55 (67,1)	52 (63,4)	50 (61,0)	
≥5 %	89 (36,2)	27 (32,9)	30 (36,6)	32 (39,0)	

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

Примечание. СО – стандартное отклонение; ПСА – простатический специфический антиген; ИМТ – индекс массы тела; p – уровень значимости различий.

Note. SD – standard deviation; PSA – prostate specific antigen; BMI – body mass index; p – significance level.

Результаты

Статистически достоверных различий между группами по возрасту, индексу массы тела, сумме баллов по шкале МИЭФ-5, уровню ПСА, объему предстательной железы, группе по ISUP, клинической стадии, вероятности поражения лимфатических узлов по данным Briganti не выявлено (см. табл. 1). Медиана срока наблюдения всех пациентов составила 18 мес. Средний возраст пациентов составил 62,23 ± 7,07 года. Средний уровень общего ПСА – 9,56 ± 7,49 нг/мл. По классификации прогностических факторов D'Amico пациенты распределились на категории низкого (43,9 %), умеренного (33,7 %) и высокого (22,4 %) риска. Среди пациентов с низким риском отличались 1-я и 3-я, 2-я и 3-я группы (64,6 и 29,3 %; 37,8 и 29,3 %

соответственно) (p = 0,005). Таким образом, в 3-й группе доля пациентов с высоким онкологическим риском по сравнению с 1-й и 2-й группами была значительно выше (рис. 2).

Медиана времени операции составила 160 мин. Время учитывалось от разреза до конца ушивания раны, включая время на докинг. Длительность операции существенно снизилась от группы 1 к группе 3 (p = 0,0001) (табл. 2, рис. 3). Ни одному пациенту не выполнялась конверсия. Средний объем кровопотери составил 173,35 мл. По мере приобретения опыта хирургом объем кровопотери значимо уменьшался (p = 0,0002). Ни один пациент не нуждался в переливании крови.

Отмечается снижение частоты нервосберегающих РАРП с приобретением хирургом опыта и увеличение

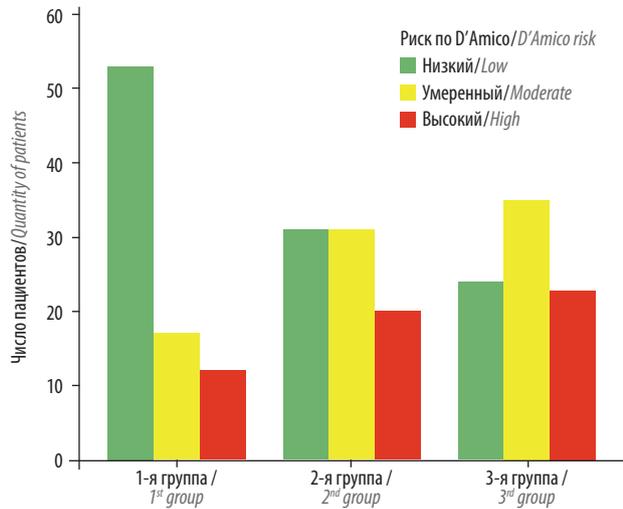


Рис. 2. Распределение пациентов согласно онкологическому риску по D'Amico среди групп

Fig. 2. Distribution of patients according to cancer risk by D'Amico among groups

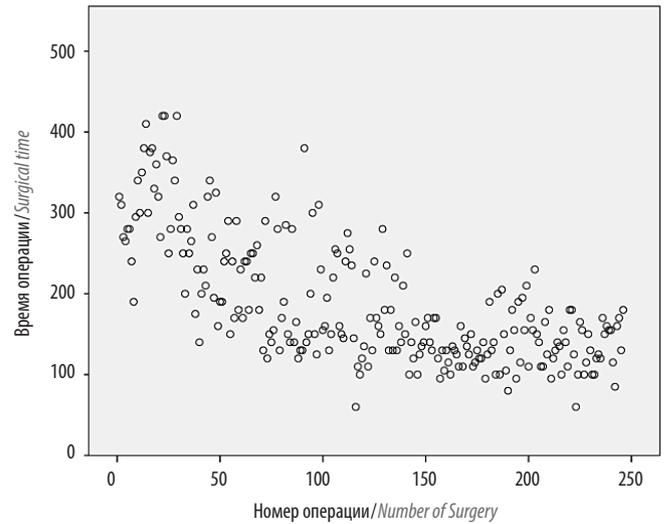


Рис. 3. Кривая обучения для длительности операции

Fig. 3. Learning curve for surgical time

Таблица 2. Периоперационные клинические характеристики групп

Table 2. Groups' perioperative clinical characteristics

Показатель Parameter	Всего Total (n = 246)	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	p
Время операции, мин Surgical time, min					
Среднее ± CO Mean ± SD	188,61 ± 77,97	260,30 ± 75,53	166,59 ± 58,11	138,33 ± 31,97	0,0001
Медиана Median	160	262,5	150	130	
Объем кровопотери, мл Blood loss volume, ml					
Среднее ± CO Mean ± SD	173,35 ± 150,96	257,56 ± 202,17	125,31 ± 87,01	136,59 ± 97,19	0,0002
Медиана Median	100	200	100	100	
Длительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, дни Duration of bladder draining with a urethral catheter, days					
Среднее ± CO Mean ± SD	7,15 ± 3,36	8,66 ± 4,59	6,74 ± 2,24	5,81 ± 1,46	0,005
Медиана Median	7	7	6	6	

Примечание. CO – стандартное отклонение; p – уровень значимости различий.

Note. SD – standard deviation; p – significance level.

частоты тазовой лимфаденэктомии (24 % – в 1-й группе и 35 % – в 3-й) (табл. 3). Данные отличия между группами соотносятся со степенью онкологического риска по D'Amico (в 1-й группе преобладают пациенты низкого онкологического риска, в 3-й – умеренно и высокого онкологического риска).

Неотъемлемой частью прохождения хирургом кривой обучения РАРП является освоение хирургических техник, направленных на более раннее восстановление удержания мочи. Речь идет о следующих хирургических

техниках: максимальное сохранение опорно-связочного аппарата малого таза, максимальное сохранение длины мембранозной части уретры, задняя реконструкция по Рокко, передняя реконструкция. Реконструкция опорно-связочного аппарата малого таза осуществлялась путем выполнения задней и передней реконструкции. Задняя реконструкция выполнялась путем восстановления фасции Денонвилле (шов Рокко, Rocco stitch). После формирования непрерывного уретровезикального анастомоза выполнялась передняя реконструкция путем

Таблица 3. Особенности техники операции
Table 3. Features of surgical technique

Показатель Parameter	Всего Total (<i>n</i> = 246)	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	<i>p</i>
Нервосбережение, <i>n</i> (%) Nerve-sparing, <i>n</i> (%)					
Без нервосбережения No nerve-sparing	132 (53,7)	29 (35,4)	39 (47,6)	64 (78,0)	0,035
Нервосберегающая Nerve-sparing	114 (46,3)	53 (64,6)	43 (52,4)	18 (22,0)	
Тазовая лимфаденэктомия, <i>n</i> (%) Pelvic lymph node resection, <i>n</i> (%)					
Не выполнялась Not performed	174 (70,7)	62 (75,6)	59 (72,0)	53 (64,6)	0,023
Выполнялась Performed	72 (29,3)	20 (24,4)*	23 (28,0)	29 (35,4)*	
Реконструкция опорно-связочного аппарата малого таза, <i>n</i> (%) Reconstruction of the ligamentous apparatus of the lower pelvis, <i>n</i> (%)					
Не выполнялась Not performed	145 (58,9)	82 (100)	63 (76,8)	0 (0)	0,034
Выполнялась Not performed	101 (41,1)	0 (0)	19 (23,2)	82 (100)	

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

Примечание. СО – стандартное отклонение; *p* – уровень значимости различий.

Note. SD – standard deviation; *p* – significance level.

сшивания мышечных волокон шейки мочевого пузыря с периуретральными тканями и остатками пубопростатических связок с формированием таким образом искусственных пубовезикальных связок. Данная техника играет важную роль в стабилизации уретровезикального комплекса и способствует раннему восстановлению удержания мочи в послеоперационном периоде.

В случае низкого/умеренного онкологического риска по D'Amico пациентам выполнялась РАРП без рассечения эндопельвикальной фасции. Дорсальный венозный комплекс пересекался ближе к шейке мочевого пузыря, что позволило сохранить целостность лоннопростатических связок. Этап апикальной диссекции с приобретением опыта также претерпел изменения в сторону диссекции без использования электрохирургии с максимальным сохранением длины мембранозного отдела уретры. Задняя реконструкция по Рокко выполнялась или путем ушивания остатков ректоуретральной мышцы к остаткам фасции Денонвиллье (в случае экстрафасциальной диссекции), или путем формирования дубликатуры фасции Денонвиллье в случае ее полного сохранения (интра- и интерфасциальной диссекции). Передняя реконструкция выполнялась путем подшивания передней поверхности детрузора к остаткам дорсального венозного комплекса, к лоннопростатическим связкам, к эндопельвикальной фасции в случае ее сохранения. Благодаря преимуществам роботической системы da Vinci Si

и использованию шовного материала с насечками период освоения данных методик был весьма коротким. Данная техника была применена почти у половины пациентов 2-й группы и у всех пациентов 3-й группы (*n* = 101).

Восстановлением удержания мочи считалось использование максимум 1 прокладки в сутки. Таким образом, через 3 мес после операции общая частота восстановления удержания мочи составила 51,6 %, а через 6 мес – 63,7 %. При сравнении восстановления удержания мочи между 2 группами пациентов (первым 145 пациентам не выполнялась передняя и задняя реконструкция, остальным 100 пациентам выполнена и передняя, и задняя реконструкция) частота удержания мочи через 3 мес: 45,3 и 64,1 % соответственно (*p* = 0,041), а после 6 мес мочу удерживали 62,3 и 74,7 % пациентов соответственно (*p* = 0,034).

Восстановлением эректильной функции считалась возможность совершить половой акт без использования ИФДЭ-5 или с его использованием. Через 6 мес у пациентов, которым выполнена нервосберегающая РАРП, этот показатель достиг 50,9 %. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Результаты патоморфологического исследования представлены в табл. 4.

Группа по ISUP и патоморфологические стадии pT и pN при изучении гистологического материала не отличались между группами (*p* = 0,2). Экстрапростатическое прорастание наблюдалось в 6,2 % случаев,

Таблица 4. Результаты патоморфологического исследования

Table 4. Results of pathomorphological examination

Показатель Parameter	Всего Total (n = 246)	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	p
Патоморфология (pT), n (%) Pathomorphology (pT), n (%)					
pT2	206 (83,8)	69 (84,2)	69 (84,1)	68 (82,9)	0,53
pT3a	17 (6,9)	7 (8,5)	4 (4,9)	6 (7,3)	
pT3b	23 (9,3)	6 (7,3)	9 (11,0)	8 (9,8)	
Патоморфология (pN), n (%) Pathomorphology (pN), n (%)					
pN0	243 (95,1)	79 (96,3)	78 (95,1)	77 (78,0)	0,53
pN1	12 (4,9)	3 (3,7)	4 (4,9)	5 (6,1)	
ISUP после операции, n (%) Postoperative ISUP, n (%)					
1	112 (45,5)	43 (52,4)	33 (40,2)	36 (43,9)	0,2
2	90 (36,6)	28 (34,1)	32 (39,0)	30 (36,6)	
3	24 (9,8)	6 (7,3)	9 (11,0)	9 (11,0)	
4	9 (3,9)	1 (1,2)*	4 (4,9)	5 (6,1)*	
5	10 (10,4)	4 (4,9)	4 (4,9)	2 (2,4)	

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

Примечание. p – уровень значимости различий.

Note. p – significance level.

в семенные пузырьки – в 9,3 %. Общее значение ПХК обнаружено в 12,82 %. Значение ПХК значимо не изменялось от группы к группе ($p > 0,05$).

Обсуждение

За последнее время РАРП стала самым частым хирургическим пособием в лечении локализованного РПЖ. Хирурги предпочитают именно РАРП другим хирургическим методам РПЭ из-за малоинвазивности и короткой кривой обучения [2]. Основными преимуществами роботической системы «Да Винчи» являются: тщательная диссекция тканей благодаря трехмерному бинокулярному видению с 10-кратным увеличением и манипуляторам с 7 степенями свободы движений, программы подавления тремора при движении инструментами. Обучение начинающих консольных хирургов на роботической системе «Да Винчи» становится значительно проще и быстрее при наличии 2-й консоли хирурга. V.R. Patel и соавт. в своем исследовании обнаружили, что требуется выполнить лишь 25 операций, чтобы завершить обучение РАРП [12]. Впрочем, у каждого хирурга своя кривая обучения, и каждому требуется разное количество случаев для достижения оптимальных результатов.

Основной интраоперационный показатель, который меняется с освоением хирургом техники РАРП – это длительность операции. Длительные операции могут быть сопряжены с техническими трудностями и отражать недостаточное совершенствование навыков хирурга [13].

В нашем исследовании медиана длительности операции (skin to skin) составила 160 мин, значительно сократившись от исходного уровня после 88 случаев. N. Doumerc и соавт. сообщают, что требуется 110 случаев для хирурга с предыдущим опытом открытых простатэктомий, чтобы время РАРП составило 180 мин [14]. Полученный результат подтверждается и исследованиями, проведенными E. Haglund и соавт., в которых медиана времени операции в группе РАРП составила 236 (210–270) мин.

Медиана объема кровопотери составила 100 мл, значительно снижалась на протяжении всей кривой обучения, достигнув медианы 100 мл во 2-й группе после 100 случаев. По данным мировой литературы, показатели кровопотери при выполнении РАРП варьируют в диапазоне 142–230 мл, являясь еще одним преимуществом перед открытой РПЭ [15]. В нашем исследовании средняя продолжительность катетеризации мочевого пузыря составила $7,15 \pm 3,36$ дня. Согласно В. Россо и соавт., длительность катетеризации мочевого пузыря составляла в среднем 5 дней [16].

Конечно, главными целями хирургического лечения являются достижение оптимального онкологического результата, в связи с чем ПХК рассматривается как наиболее важный показатель. По данным систематического обзора, проведенного O. Yossepowitch и соавт., общие значения ПХК у разных исследователей колеблются от 6,5 до 32 % [17]. В нашем исследовании общее значение ПХК составило 12,82 %, что сравнимо с данными, приведенными выше. Статистически значимо ПХК

не менялся по мере кривой обучения, что говорит в пользу продолжения обучения хирурга после 150 операции. Некоторые исследователи связывают это с тем, что «переломная точка» (tipping point) еще бывает не пройдена [18]. Интересными представляются и данные V.R. Patel и соавт., которые показали, что ПХК может значительно меняться после 1500 случаев: 12,2 % — от 1 до 300 случаев, 6,6 % — для 301–600 операций, 13,6 % — для 601–900 случаев, 11 % — для 901–1200 случаев и 1,8 % — для 1201–1500 случаев [19].

G. Ploussard и соавт. установили, что общий показатель удержания мочи (1009 случаев), оцениваемый как отсутствие необходимости в прокладках, после РАРП через 3 мес составил 50 %, а через 6 мес — 72 % [20]. Это было сравнимо с нашими результатами удержания мочи в группе без реконструкции опорно-связочного аппарата малого таза: через 3 мес — 45,3 %, а через 6 мес — 62,3 %. Следует отметить, что в группе пациентов, где проводилась реконструкция опорно-связочного аппарата малого таза, показатели раннего

восстановления удержания мочи были гораздо лучше: через 3 мес — 64,1 %, а через 6 мес — 74,7 % ($p = 0,034$).

Другой важный показатель качества жизни — состояние эректильной функции. В нашем исследовании оно оценивалось по шкале МИЭФ-5 и по способности пациента вести половую жизнь. Общий показатель восстановления эректильной функции через 6 мес после операции составил 50,9 %. Согласно G. Ploussard и соавт., восстановление достаточной для проведения полового контакта функции возникло у 42 % пациентов [20].

Заключение

Таким образом, следует отметить, что робот-ассистированная радикальная простатвезикулэктомия имеет короткую кривую обучения, низкий уровень кровопотери, способствует сокращению периода нахождения пациента в стационаре. Для более раннего восстановления удержания мочи необходимо выполнять реконструкцию опорно-связочного аппарата малого таза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
3. Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1831–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32396-0.
4. Bolenz C., Freedland S.J., Hollenbeck B.K. et al. Costs of radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65(2):316–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.059.
5. Ahlering T.E., Skarecky D., Lee D., Clayman R.V. Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170(5):1738–41. DOI: 10.1097/01.ju.0000092881.24608.5e.
6. Ko Y.H., Ban J.H., Kang S.H. et al. Does robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy enable to obtain adequate oncological and functional outcomes during the learning curve? From the Korean experience. *Asian J Androl* 2009;11(2):167–75. DOI: 10.1038/aja.2008.52.
7. Volpe A., Ahmed K., Dasgupta P. et al. Pilot Validation Study of the European Association of Urology Robotic Training Curriculum. *Eur Urol* 2015;68(2):292–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.025.
8. Lovegrove C., Novara G., Mottrie A. et al. Structured and Modular Training Pathway for Robot-assisted Radical Prostatectomy (RARP): Validation of the RARP Assessment Score and Learning Curve Assessment. *Eur Urol* 2016;69(3):526–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.048.
9. Urkmez A., Ranasinghe W., Davis J.W. Surgical techniques to improve continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Transl Androl Urol* 2020;9(6):3036–48. DOI: 10.21037/tau.2020.03.36.
10. Briganti A., Larcher A., Abdollah F. et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61(3):480–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.044.
11. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018, in European Association of Urology Guidelines. 2018 Ed. 2018, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands. p. 54.
12. Patel V.R., Tully A.S., Holmes R., Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting — the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005;174(1):269–72. DOI: 10.1097/01.ju.0000162082.12962.40.
13. Vickers A.J., Savage C.J., Hruza M. et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(5):475–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70079-8.
14. Doumerc N., Yuen C., Savdie R. et al. Should experienced open prostatic surgeons convert to robotic surgery? The real learning curve for one surgeon over 3 years. *BJU Int* 2010;106(3):378–84. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09158.x.
15. Trinh Q.D., Sammon J., Sun M. et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol* 2012;61(4):679–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.12.027.
16. Rocco B., Matei D.V., Melegari S. et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009;104(7):991–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08532.x.
17. Yossepowitch O., Briganti A., Eastham J.A. et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol* 2014;65(2):303–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.039.



18. Hong Y.M., Sutherland D.E., Linder B., Engel J.D. "Learning curve" may not be enough: assessing the oncological experience curve for robotic radical prostatectomy. *J Endourol* 2010;24(3):473–7. DOI: 10.1089/end.2009.0121.
19. Patel V.R., Palmer K.J., Coughlin G., Samavedi S. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008;22(10):2299–305. DOI: 10.1089/end.2008.9711.
20. Ploussard G., de la Taille A., Moulin M. et al. Comparisons of the perioperative, functional, and oncologic outcomes after robot-assisted versus pure extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(3): 610–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.049.

Вклад авторов

Я.А. Светочева: получение данных для анализа, написание текста статьи;
Р.И. Слусаренко: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
Д.Г. Цариченко, Р.Б. Суханов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, научное консультирование;
Е.А. Безруков: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;
Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

Ya.A. Svetocheva: obtaining data for analysis, article writing;
R.I. Slusarenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical analysis), article writing;
D.G. Tsarichenko, R.B. Suhanov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing, scientific consulting;
E.A. Bezrukov: developing the research design, scientific editing, scientific consulting;
L.M. Rapoport: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.И. Слусаренко / R.I. Slusarenko: <http://orcid.org/0000-0002-8111-9446>
Р.Б. Суханов / R.B. Suhanov: <http://orcid.org/0000-0002-3664-6108>
Е.А. Безруков / E.A. Bezrukov: <http://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

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. Куц²

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 — 17×10^6 /мл ($N \geq 15 \times 10^6$ /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 — $2,4 \times 10^6$ /мл ($N < 1 \times 10^6$ /мл), агрегация сперматозоидов — не обнаружена, агрегация сперматозоидов — на слизи выражена. Заключение: некрозооспермия, лейкооспермия.

При анализе часто встречающихся микроорганизмов *S. 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: Qmax — 24 мл/с; Qav 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: 10.1128/mBio.00013–18.
- Shnyder 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: 10.1258/0956462020760159666.
- 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. *Virology* 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.