

Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности?

А.Ю. Попова^{1,2}, С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹, Т.В. Шатылко¹, Р.С. Гамидов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]alina-dock@yandex.ru

Аннотация

Новое коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), вызванное SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом-2), вызывает серьезную обеспокоенность 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 повышает ли присутствие вирусов в сперме вероятность того, что болезнь может передаваться половым путем? В настоящее время много вопросов возникает у специалистов, занимающихся бесплодием. Но, к сожалению, на сегодняшний день достоверных данных нет. В этой статье анализируются имеющиеся работы по влиянию COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, бесплодие, ткань яичка, ангиотензинпревращающий фермент-2.

Для цитирования: Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. и др. Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности? Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 73–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200355

Review

Impact of COVID-19 on fertility. What prerequisites and risks will arise in the new reality?

Alina Iu. Popova^{1,2}, Safar I. Gamidov^{1,2}, Ruslan I. Ovchinnikov¹, Taras V. Shatyloko¹, Ruslan S. Gamidov²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]alina-dock@yandex.ru

Abstract

2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 (Acute Respiratory Syndrome associated with Coronavirus-2) is a major public health concern worldwide. The question of whether SARS-CoV-2 can penetrate testicular tissue and/or sperm is currently unanswered. Also, does not the mere presence of viruses in semen mean that the disease can be sexually transmitted? Currently, a sufficient number of questions arise from specialists dealing with infertility. Unfortunately, there is no reliable data for today. This article analyzes the available publications on the impact of COVID-19 on male reproductive function.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, infertility, testicular tissue, angiotensin-converting enzyme 2.

For citation: Popova A.Iu., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. et al. Impact of COVID-19 on fertility. What prerequisites and risks will arise in the new reality? Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 73–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200355

В канун Нового 2020 года мир охватила новость – город Ухань, столица китайской провинции Хубэй, стал эпицентром вспышки острого респираторного синдрома – коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Позже Всемирная организация здравоохранения заявила, что это новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), и объявила пандемию. На сегодняшний день насчитывается уже 15,7 млн заболевших и примерно 640 тыс. погибших (WHO COVID-19 Dashboard, 2020).

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) – семейство, включающее на январь 2020 г. 40 видов РНК-содержащих сложноорганизованных вирусов, имеющих суперкапсид. Название связано со строением вируса: из суперкапсида выдаются большие шиповидные отростки в виде булав, которые напоминают корону.

SARS-CoV-2 является 7-м идентифицированным членом семейства коронавирусов, поражающим людей, и 3-м коронавирусом, появившимся в человеческой популяции за последние два десятилетия. Многие детали, связанные с его происхождением и способностью распространяться среди людей, остаются неизвестными [1]. Как известно, коронавирусы заражают не только людей, но и других млекопитающих, и птиц, приводя к респираторным, печеночным, желудочно-кишечным и неврологическим заболеваниям [2, 3].

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол в результате резкого нарушения газообмена, и развивается острый респираторный дистресс-синдром. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта. Патогенез новой коронавирусной инфекции недостаточно изучен, и почти вся информация получена из предыдущих исследований тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и гриппа.

За последние 20 лет были две пандемии, связанные с коронавирусом, включая SARS (2002 и 2003) и ближневосточный респираторный синдром – MERS (2012), которые, с одной стороны, не вызвали такого количества случаев смерти, но с другой – именно данные о предыдущих пандемиях ускорили наше понимание эпидемиологии и патогенеза SARS-CoV-2 [4], и появилось некоторое количество исследований, связанных уже с настоящим заболеванием в первые сроки пандемии. Кроме того, по состоянию на 21 апреля 2020 г. было зарегистрировано более 500 клинических исследований в различных нацио-

нальных и международных реестрах клинических исследований, целью которых является оценка возможных вариантов лечения [5]. Тем не менее до настоящего времени нет никаких конкретных и эффективных терапевтических стратегий для снижения уровня смертности от COVID-19, и кажется, что карантин, изоляция и социальное дистанцирование остаются лучшими стратегиями для борьбы с этой новой пандемией [6]. Таким образом, в результате вспышки COVID-19 возникли серьезные проблемы для общественного и частного здравоохранения, научных исследований и медицинских сообществ [7]. Некоторые из этих проблем связаны с возможным неблагоприятным воздействием SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье мужчин. Кроме того, были высказаны опасения относительно того, может ли вспышка COVID-19 повлиять на рождаемость во всем мире [8]. Тем более что почти всеми международными репродуктивными сообществами было принято решение не проводить новых программ вспомогательных репродуктивных технологий в период пандемии. Поскольку сбор данных занимает время, уроки, извлеченные из других вирусов, могут предоставить много информации о возможном влиянии SARS-CoV-2 на фертильность мужчин.

Что известно о влиянии вируса на репродуктивную функцию мужчин?

Наиболее важным аспектом этого заболевания является необычайная продолжительность заболеваемости, в среднем 22 дня (Yang и соавт., 2020), и высокая степень иммунного ответа, который может повлиять на все органы и системы, вызывая необратимые последствия. В настоящее время уже многие специалисты высказали свои опасения за системное негативное воздействие данного вируса.

До сих пор неизвестно, может ли SARS-CoV-2 влиять на репродуктивное здоровье мужчин и в какой степени [9–11].

SARS-CoV-2 содержит четыре 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 [12]. Основным путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку является присоединение белка S к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ-2), 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 [13]. АПФ-2 также присутствует в клетках ткани яичка, так как он высоко экспрессируется в клетках Лейдига и Сертолли [14]. Таким образом, предполагается, что SARS-CoV-2 может связываться с АПФ-2 в ткани яичка, приводя к патологическим изменениям ввиду проникновения вирусной инфекции [8]. Исследования SARS-CoV демонстрировали, что именно орхит может быть возможной клинической картиной этого вируса, и есть доказательства негативного воздействия на яичко, полученные в посмертных гистологических образцах ткани яичка [15, 16]. Это послужило поводом для предположения, что яичко может быть уязвимо для инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, жаловались на боли в яичке (орхит) 19% пациентов в исследовании [17]. Однако в другой работе, в которой оценивали параметры эякулята пациентов с COVID-19, было продемонстрировано полное отсутствие SARS-CoV-2 в сперме и яичках инфицированных мужчин [18]. Поэтому необходимы дополнительные исследования с большим числом пациентов, чтобы подтвердить, присутствует ли вирус в яичках.

Считается, что основной путь передачи SARS-CoV-2 от человека к человеку – воздушно-капельный или аэрозольный [19]. Однако мы уделяли особое внимание тому,

может ли происходить передача половым путем. Опубликованное исследование по оценке образцов спермы 38 мужчин с COVID-19 показало, что у 6 (15,8%) из этих пациентов SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах спермы, даже среди тех, кто выздоравливал. Тем не менее исследование не смогло оценить выделение вируса, время выживания и концентрацию вируса в сперме. Это исследование ставит вопрос о том, может ли SARS-CoV-2 передаваться половым путем, поскольку это может представлять собой критический фактор в профилактике передачи [20].

Клиническая картина

Наиболее часто встречающиеся симптомы COVID-19: лихорадка, кашель, одышка, образование мокроты, головная боль и миалгия. Пациенты могут также жаловаться на рвоту, диарею, аносмию, а также на офтальмологические и кожные проявления [21]. Пациенты с COVID-19 были классифицированы как бессимптомные, легкие, тяжелые и критические. Легкие пациенты имеют тенденцию испытывать легкую пневмонию, в то время как тяжелые пациенты проявляют одышку и увеличенную частоту дыхания в течение 24–48 ч. Критические пациенты страдают от дыхательной недостаточности, острого повреждения сердца, септического шока и полиорганной недостаточности [2]. Интересно, что в недавно опубликованном исследовании, оценивающим присутствие коронавируса в сперме инфицированных пациентов, было отмечено, что хотя SARS-CoV-2 не был идентифицирован в образцах спермы, ≈18% инфицированных мужчин сообщили о мошончном дискомфорте во время инфекции [17].

SARS-CoV-2 является высокопатогенным вирусом, который может быть связан с неконтролируемым выбросом цитокинов, известным как «цитокиновый шторм», который может привести к утечке капилляров, токсичности тканей, отекам, недостаточности органов и шоку [13]. У COVID-19 наблюдается значительное повышение цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6, 10, 2, 1 и др.). Принимая это во внимание, у пациентов-мужчин, инфицированных SARS-CoV-2, существует вероятность того, что вирус размером 70–90 нм может разрушить гематоэнцефалический барьер. Это, в свою очередь, может привести к разрушению иммунного барьера и вызвать аутоиммунные реакции против яичка и сперматозоидов. Однако в настоящее время нет подтвержденных данных по влиянию SARS-CoV-2. Мы имеем только доказательство, что ряд вирусов, таких как эпидемический паротит, ВИЧ, вирусы герпеса человека, вирусы Эбола и Зика, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, вызывая иммунный ответ в яичке (Чжао и соавт., 2014; Salam и соавт., 2017). В случае паротита у мужчин может развиться орхит, который связан с атрофией яичек и азооспермией (Philips, 2006). Существует также сообщение, касающееся инфекции SARS и орхита [15].

На самом деле не только присутствие самого вируса, но и клинические проявления и применяемая терапия могут оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию мужчин. Всем известно, что при повышении температуры не рекомендуется сдавать спермограмму ввиду возможного ее ухудшения из-за оксидативного стресса, вызванного лихорадкой. Тем более лихорадка при SARS-CoV-2 может продолжаться в течение 20 и более дней и повышение температуры тела в течение такого длительного времени само по себе может обладать гонадотоксичным эффектом. Также предлагаемая терапия (антибиотики, гидроксихлорохин) для лечения данной инфекции может негативно влиять на сперматогенез. Нами был встречен ряд работ, которые демонстрируют гонадотоксичность этих препаратов, а следовательно, снижение репродуктивного

потенциала мужчин (Das Roy и соавт., 2008). Также стоит обратить внимание на то, что в физиологических условиях окислительно-восстановительный баланс поддерживается ферментативными и неферментативными системами и способствует регуляции некоторых функций клеток. Вирусы нарушают это равновесие и вызывают окислительный стресс (ОС), который, в свою очередь, облегчает определенные этапы жизненного цикла вируса и активирует воспалительную реакцию. Индукция ОС посредством различных механизмов типична как для ДНК-, так и для РНК-вирусов. Избыточное накопление активных форм кислорода регистрируется при многих вирусных инфекциях (гепатит В и С, лихорадка денге, грипп, ВИЧ и др.). К ОС-опосредованным механизмам мужского бесплодия относят изменения основных параметров эякулята, нарушение функции и морфологии сперматозоидов, повреждение мембран и ДНК, а также индукцию апоптоза половых клеток. Как уже отмечено выше, вирус может вызывать орхит, который также может индуцировать ОС. Стимулируют высвобождение активных форм кислорода и усугубляют последующую фрагментацию ДНК лекарственные препараты, например рибавирин, и даже психологический стресс. Сообщается, что ОС и нарушение функционирования антиоксидантных систем связаны с патогенезом и тяжестью новой коронавирусной инфекции.

Также в условиях новой пандемии внимание исследователей должно быть обращено не только на параметры эякулята, но и на фрагментацию ДНК сперматозоидов, которая должна быть исследована для оценки фертильности пациентов. В свою очередь, снижение ОС и фрагментации ДНК может улучшить шансы пары на зачатие либо естественным путем, либо посредством вспомогательной репродукции. Ввиду этих данных появляется необходимость назначения антиоксидантов (АндроДоз) для коррекции оксидативных нарушений сперматозоидов, что может быть предложено пациентам, планирующих реализовывать свою репродуктивную функцию после перенесенной инфекции COVID-19.

Более того, в условиях растущего глобального числа погибших от пандемии COVID-19 данные Национального статистического управления Великобритании показывают, что уровень смертности среди мужчин в два раза выше, чем у женщин (ONS, 2020). Поскольку этот вирус затрагивает людей всех возрастов, в том числе детей до пубертатного периода, его влияние на фертильность остается серьезной проблемой.

Вывод

Существует теоретическая возможность того, что в результате инфекции COVID-19 могут возникнуть повреждение яичка и последующее бесплодие, а также возможность передачи половым путем, так как SARS-CoV-2 был идентифицирован в сперме инфицированных пациентов. Тем не менее имеющиеся данные и результаты исследований являются недавними, основаны на небольших размерах выборки и содержат противоречивую информацию. Таким образом, до настоящего времени нет достаточных данных, подтверждающих необходимость предохранения бессимптомных пар, чтобы избежать передачи вируса половым путем. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять долгосрочное влияние SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию мужчин, включая его потенциальное влияние на фертильность и эндокринную функцию яичек, прежде чем прийти к окончательному пониманию воздействия потенциальных вирусных атак на яички. В связи с этим необходимо уделять особое внимание пациентам, обращающимся по поводу репродуктивных нарушений после перенесенной инфекции COVID-19, а также придерживаться утвержденных рекомендаций по подготовке мужчин к беременности партнерши.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N et al. A Novel Coronavirus Emerging in China – Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* 2020; 382: 692–4. DOI: 10.1056/NEJMp2000929
- Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Novel Coronavirus: Current Understanding of Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Options. *Pathogens* 2020; 9: E297. DOI: 10.3390/pathogens9040297
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Jin Y, Yang H, Ji W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: E372. DOI: 10.3390/v12040372
- Thorlund K, Kron L, Park J et al. A Real-Time Dashboard of Clinical Trials for COVID-19. *Lancet Digit Health* 2020. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30086-8
- Hick JL, Biddinger PD. Novel Coronavirus and Old Lessons – Preparing the Health System for the Pandemic. *N Engl J Med* 2020; 382: e55. DOI: 10.1056/NEJMp2005118
- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 – Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382: 1268–9. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
- Cardona Maya WD, Du Plessis SS, Velilla PA. SARS-CoV-2 and the Testis: Similarity with Other Viruses and Routes of Infection. *Reprod Biomed Online* 2020. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.009. S1472648320301887
- 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: 920. DOI: 10.3390/cells9040920
- Esteves SC, 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* 2020. DOI: 10.1111/andr.12809
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus Disease (COVID-19) and Fertility: Viral Host Entry Protein Expression in Male and Female Reproductive Tissues. *Fertil Steril* 2020. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
- Monteleone PA, 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: 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: 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.
- Xu J, Qi L, Chi X et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)1. *Biol Reprod* 2006; 74: 410–6.
- Zhao J, Zhou G, Sun Y. SARS coronavirus could cause multi-organ infection. *Med J Chinese People's Liberation Army* 2003; 28: 697–8.
- Pan F, Xiao X, Guo et al. No Evidence of SARS-CoV-2 in Semen of Males Recovering from COVID-19. *Fertil Steril* 2020. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. S0015028220303848
- Song C, Wang Y, Li W et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod* 2020. DOI: 10.1093/biolre/iaaa050
- Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Li D, Jin M, Bao P et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
- Segars J, Katler Q, McQueen DB et al. for the ASRM Coronavirus/COVID-19 Task Force. *Fertil Steril* 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попова Алина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alina-dock@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1163-5602

Гамидов Сафар Исраилович – д-р мед. наук, рук. отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9128-2714

Овчинников Руслан Игоревич – канд. мед. наук, зав. отд-нием андрологии и урологии по клинике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: riododc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

Шатылко Тарас Валерьевич – канд. мед. наук, врач-уролог отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: dialectic.law@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3902-9236

Гамидов Руслан Сафар Оглы – студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1765-4874

Alina Iu. Popova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alina-dock@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1163-5602

Safar I. Gamidov – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9128-2714

Ruslan I. Ovchinnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: riododc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

Taras V. Shatylo – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dialectic.law@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3902-9236

Ruslan S. Gamidov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1765-4874

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020