

# Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19

Д.м.н. А.В. Кузьменко, профессор В.В. Кузьменко, к.м.н. Т.А. Гяургиев

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

## РЕЗЮМЕ

За последние 20 лет доля мужского фактора в бесплодном браке выросла с 30% до 50%. Причинами развития данного состояния могут выступать различные заболевания и патологические процессы, в т. ч. обусловленные вирусными инфекциями, в частности SARS-CoV-2. В статье обсуждаются возможные механизмы влияния SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему, среди которых повреждение тканей яичка вследствие проникновения SARS-CoV-2 в клетку посредством присоединения белка S к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа, который может присутствовать в клетках ткани яичка. Кроме того, не только сам вирус, но и проводимая терапия могут негативно воздействовать на мужскую репродуктивную функцию. Обоснована оправданность назначения антиоксидантов в условиях системного воспалительного процесса, сопровождающегося лихорадкой, который может усиливать окислительный стресс и обладать гонадотоксическим эффектом. Представлены результаты исследований, подтверждающих эффективность одного из наиболее изученных антиоксидантных комплексов АндроДоз®. Он значительно улучшает качественный состав эякулята и может быть рекомендован при мужском бесплодии, обусловленном окислительным стрессом.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, мужское бесплодие, гематотестикулярный барьер, окислительный стресс, антиоксиданты.

**Для цитирования:** Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19. РМЖ. 2020;13:10–12.

## ABSTRACT

Treatment characteristics of patients with male factor infertility in COVID-19

A.V. Kuzmenko, V.V. Kuzmenko, T.A. Gyaurgiev

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

Over the past 20 years, the male factor infertility in marriage has increased from 30% to 50%. The causes of this condition can be various diseases and pathological processes, including those caused by viral infections, in particular SARS-CoV-2. The article discusses possible mechanisms of SARS-CoV-2 effect on the male reproductive system, including damage to testicular tissues due to the SARS-CoV-2 penetration into the cell by attaching the S protein to the angiotensin-converting enzyme-2, which may be present in testicular tissue cells. Besides, not only the virus itself, but also the therapy can negatively affect male reproductive function. The article justifies the use of antioxidants in the setting of a systemic inflammatory process accompanied by fever, which can increase oxidative stress and have a gonadotoxic effect. The study results confirming the efficacy of one of the most studied antioxidant complexes — AndroDoz® — are presented. It significantly improves the semen quality and can be recommended for male infertility due to oxidative stress.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, male infertility, blood-testis barrier, oxidative stress, antioxidants.

**For citation:** Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Treatment characteristics of patients with male factor infertility in COVID-19. RMJ. 2020;13:10–12.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия является одной из наиболее актуальных и значимых в современном мире [1–3]. По различным данным, в нашей стране с ней сталкиваются от 15% до 25% пар [4, 5]. Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в некоторой степени способствовало снижению количества бесплодных браков, тем не менее около 5% пар остаются бездетными даже после проведенного лечения [6]. При этом в течение последних 20 лет доля мужского фактора в бесплодном браке выросла с 30% до 50% [7–9].

Согласно данным ВОЗ, более половины мужчин с бесплодием имеют аномальные показатели эякулята [1]. При этом более чем у 80% из них репродуктивная патология связана с избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) [10–12]. АФК постоянно образуются в про-

цессе клеточного метаболизма, и в физиологических количествах они необходимы для зачатия [11]. Избыток АФК инактивируется с помощью системы антиоксидантной защиты организма [12]. В том случае, когда их продукция превышает защитные возможности организма, развивается окислительный стресс, который вызывает повреждение липидов, белков, клеточных мембран и молекул ДНК сперматозоидов [13]. Причинами развития данного состояния могут выступать различные заболевания и патологические процессы, которые затрагивают не только половую, но и другие системы организма.

Одним из значимых событий 2020 г. стала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В настоящее время выявлено уже более 16 млн заболевших, а более 640 тыс. из них умерли [14].

Коронавирусная инфекция представляет собой острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Оно вызывается РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 рода *Betacoronavirus* из семейства *Coronaviridae*, который является седьмым членом данного семейства, передающимся от человека к человеку [15]. В течение последних 20 лет были объявлены три пандемии, связанные с коронавирусом, среди которых SARS в 2002 г. и в 2003 г., а также ближневосточный респираторный синдром MERS в 2012 г. Данные об этих пандемиях позволили ускорить понимание эпидемиологии и патогенеза SARS-CoV-2 [16]. Однако, несмотря на то, что за прошедший год было проведено более 500 клинических исследований, посвященных оценке различных вариантов лечения, четкой и обоснованной терапевтической стратегии, позволяющей снизить уровень смертности от COVID-19, в настоящее время еще не разработано [14].

Пандемия COVID-19 вызвала серьезные проблемы для здравоохранения, научных исследований и медицинских сообществ на всех уровнях [17]. Одной из этих проблем стала возможность неблагоприятного воздействия SARS-CoV-2 на мужское репродуктивное здоровье. Кроме того, ряд авторов высказывали опасение в отношении влияния пандемии COVID-19 на рождаемость в мире [18].

Распространение SARS-CoV-2 привело к остановке работы клиник, реализующих программы BPT. Рекомендации избегать участия в данных программах в период пандемии были даны потенциальным пациентам и донорам почти всеми международными репродуктивными сообществами в первую очередь с целью разгрузки медицинских служб. Однако позднее был поднят вопрос о неотъемлемом праве человека на размножение, в связи с чем были опубликованы соответствующие рекомендации профессиональных организаций по наилучшей практике анализа рисков и использования средств индивидуальной защиты и мер социального дистанцирования [19, 20]. По мнению ряда исследователей, демографические последствия прекращения работы репродуктивных служб могут оказаться сопоставимыми с потерями, связанными с самой пандемией [21].

Тем не менее до настоящего времени нет подтвержденных данных о влиянии SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему [22–24].

## Влияние SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему

Известно, что в SARS-CoV-2 содержится четыре основных структурных белка: нуклеокапсид (N), спайк (S), мелкие мембраны (SM) и мембраны (M). Основным путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку является присоединение белка S к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (АПФ-2), который может присутствовать в клетках ткани яичка. Он в большом количестве продуцируется в клетках Лейдига и Сертолли и может приводить к патологическим изменениям [25]. Присутствие вируса в крови рассматривается как одна из основных причин положительных образцов спермы. Гематотестикулярный барьер не является совершенной преградой, особенно в условиях системного или местного воспаления. Как минимум 11 из известных вирусов, вызывающих виремию, обнаруживаются в яичках. Некоторые из них размножаются в муж-

ском репродуктивном тракте, другие могут сохраняться в клетках или секретах в виде свободных частиц в течение длительного периода времени. Однако, как и в случае с ВИЧ, вероятно, существует определенный вирусный порог, который должен быть преодолен, для выявления SARS-CoV-2 в эякуляте [26].

Также открыт вопрос ассоциированного с вирусом воспалительного повреждения ткани яичка (иммунного орхита) и появления антиспермальных антител (АСАТ), приводящих к иммунологическому мужскому бесплодию. Согласно данным ряда исследований SARS-CoV, в которых было выявлено негативное воздействие вируса на яичко в посмертных гистологических образцах ткани, именно орхит может быть одним из проявлений этой вирусной инфекции [27, 28]. В одном из исследований 19% пациентов жаловались на боли в яичке (орхит) [29]. Однако в другой работе было продемонстрировано полное отсутствие вируса в образцах спермы и в яичках инфицированных мужчин [30]. Безусловно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Кроме того, не только наличие самого вируса, но и вызванные им патологические изменения, а также проводимая терапия могут негативно сказываться на репродуктивной функции. Системный воспалительный процесс, сопровождающийся лихорадкой, которая при SARS-CoV-2 может сохраняться до 20 сут, может влиять на сперматогенез за счет усиления окислительного стресса и обладать гонадотоксическим эффектом. Подобный эффект может возникнуть также и на фоне терапии антибиотиками и другими средствами, применяемыми при SARS-CoV-2.

В физиологических условиях окислительно-восстановительное равновесие поддерживается ферментативными и неферментативными системами. Вирусы нарушают это равновесие, вызывая окислительный стресс, который облегчает определенные этапы жизненного цикла вируса и активирует воспалительную реакцию. Данные механизмы характерны как для ДНК-, так и для РНК-вирусов [26]. Следствием окислительного стресса могут быть изменения основных параметров эякулята, нарушения функции и морфологии сперматозоидов, повреждение мембран и ДНК. Таким образом, оправданным с точки зрения сохранения и поддержания репродуктивной функции может быть применение антиоксидантов.

## Возможности коррекции нарушений, вызванных SARS-CoV-2

Одним из наиболее изученных антиоксидантных комплексов является АндроДоз®, в состав которого входят L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q10, глицирризиновая кислота, цинк, селен, витамин А, витамин Е. Компоненты АндроДоза® проявляют синергизм — в комбинации они действуют значительно сильнее и достигают выраженного эффекта в более низких дозах, чем при применении по отдельности [31–34].

Эффективность данного комплекса была подтверждена многими клиническими исследованиями [35–39].

Так, Е.С. Дендеберов и соавт. [35] в результате исследования, в которое входили 104 пациента, принимавшие АндроДоз® в течение 3 мес., выявили увеличение объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов на 18,5%, общей подвижности на 33,7%, активной подвижности

на 38,4% и количества сперматозоидов с нормальной морфологией на 50%.

А.А. Проскурин и соавт. [36] отметили увеличение концентрации в 1,53 раза, подвижности в 7,43 раза, доли морфологически нормальных форм в 6,75 раза и объема эякулята в 1,95 раза у мужчин, принимавших АндроДоз® [36].

Согласно данным, полученным А.А. Камаловым и соавт. [37], у 64 (88%) пациентов с нарушением сперматогенеза и иммунологическим фактором infertilityности через 3 мес. после начала приема АндроДоза® выявили повышение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества жизнеспособных и прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также доли сперматозоидов, имеющих нормальную морфологию. Положительный эффект терапии сохранялся и через 3 мес. после ее завершения, при этом было зафиксировано 8 (11%) случаев наступления беременности [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в условиях пандемии COVID-19 и существующих демографических проблем следует уделять особое внимание пациентам, обращающимся по поводу репродуктивных нарушений после перенесенной инфекции COVID-19. Несмотря на противоречивые данные, представленные в литературе, и отсутствие исследований с большим размером выборки, позволяющих точно определить механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему мужчин, существует теоретическая возможность повреждения яичка и развития в последующем бесплодия. Также необходимы дальнейшие исследования для уточнения долгосрочного влияния SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию. Тем не менее развивающийся на фоне заболевания окислительный стресс может негативно влиять на фертильность мужчин. В этих условиях оправданным с точки зрения сохранения и поддержания репродуктивной функции может быть применение антиоксидантов. Комплекс АндроДоз® зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство, которое может быть использовано в качестве антиоксидантной терапии. Он значительно улучшает качественный состав эякулята, что подтверждается результатами многочисленных исследований, и может быть рекомендован при мужском бесплодии, обусловленном окислительным стрессом.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию STADA за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Литература

- Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;(13):37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
- Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Шеплева. М.: Медфорум; 2016. [Clinical recommendations for andrological urology. P.A. Scheplev, ed. M.: Medforum; 2016 (in Russ.).]
- Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646–659. DOI: 10.1093/humupd/dmx022.
- Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S., eds. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. DOI: 10.1007/978-3-540-78355.
- Punab M., Poolamets O., Paju P. et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18–31. DOI: 10.1093/humrep/dew284.

- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий. *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;3:28–36. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A. Yu. et al. The role of the male factor of infertility in the program of assisted reproductive technologies. *Andrology and genital surgery.* 2017;3:28–36 (in Russ.).]
- Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтерра; 2006. [Alyayev Yu.G., Grigoryan V.A., Chaly M.E. Violation of sexual and reproductive function in men. M.: Litterra; 2006 (in Russ.).]
- Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B. et al. For European Association of Urology. Guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005;48:703–711.
- Shabana W., Teleb I., Dawod T. et al. Predictors of improvement in semen parameters after varicocele surgery for male subfertility: A prospective study. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(9–10):E579–E582. DOI: 10.5489/auaj.2808.
- Громенко Д.С., Галимов Ш.Н., Шемагонов Д.В. Роль активных форм кислорода в формировании мужской infertilityности. *Казанский медицинский журнал.* 2007;88(4):23–24. [Gromenko D.S., Galimov Sh.N., Shemagonov D.V. Role of reactive oxygen species in the formation of male infertility. *Kazan Medical Journal.* 2007;88(4):23–24 (in Russ.).]
- Plessis S.D., Agarwal A., Halabi J., Tvrda E. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(4):509–520. DOI: 10.1007/s10815-014-0425-7.
- Griveau J.F., Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl.* 1997;20(2):61–69.
- Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231–240. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
- Thorlund K., Dron L., Park J. et al. A Real-Time Dashboard of Clinical Trials for COVID-19. *Lancet Digit Health* 2020;2(6):e286–e287. DOI: 10.1016/S2589-7500(20) 30086-8.
- Munroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel Coronavirus: Current Understanding of Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Options. *Pathogens* 2020;9:297. DOI: 10.3390/pathogens9040297.
- Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12:E372. DOI: 10.3390/v12040372.
- Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382:1268–1269. DOI: 10.1056/NEJMe2002387.
- 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. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.009. S1472648320301887.
- COVID-19 Working group. G. ESHRE guidance on recommending ART treatments. (Electronic resource.) [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COVID19/ESHRE-Guidance-on-Recommend-ART-treatments\\_update-04052020.pdf](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COVID19/ESHRE-Guidance-on-Recommend-ART-treatments_update-04052020.pdf) (access date: 19.09.2020).
- ASRM patient management and clinical recommendations during the Coronavirus (COVID-19) pandemic update #5. (Electronic resource.) <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate5.pdf> (access date: 19.09.2020).
- 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;24:219–225. DOI: 10.5935/1518-0557.20200030.
- 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 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* 2020;10.1111/andr.12809. DOI: 10.1111/andr.12809. Online ahead of print.
- Stanley K.E., 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;114(1):33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
- Fan C., Li K., Ding Y. et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. Preprint from medRxiv. 2020.
- Salam A.P., Horby P.W. The breadth of viruses in human semen. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(11):1922–1924. DOI: 10.3201/eid2311.171049.
- Xu J., Qi L., Chi X. et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) 1. *Biol Reprod.* 2006;74:410–416.
- Zhao J., Zhou G., Sun Y. SARS coronavirus could cause multi-organ infection. *Med J Chinese People's Liberation Army.* 2003;28:697–698.
- Pan F., Xiao X., Guo et al. No Evidence of SARS-CoV-2 in Semen of Males Recovering from COVID-19. *Fertil Steril* 2020;113(6):1135–1139. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
- 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.
- Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. Медицинский совет. 2019;(13):99–104. [Korneev I.A. Male infertility treatments: clinical overview. *Medical Council.* 2019;(13):99–104 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104.
- Почерников Д.Г. Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет (обзор литературы). *PMJ. Медицинское обозрение.* 2018;2(1):26–29. [Pochernikov D.G. Experience of the treatment of the idiopathic form of male infertility for the last five years (literature review). *RMJ. Medical Review.* 2018;2(1):26–29 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>