



¹ ГБУЗ
«Республиканский
многопрофильный
медицинский центр»,
Южная Осетия

² ФГБОУ ВО
«Российский
университет
медицины»
Минздрава России

³ ГБУЗ
«Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова»
Департамента
здравоохранения Москвы

Морфологические изменения в тестикулах мужчины, перенесшего COVID-19

М.Р. Бероева¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{2,3}

Адрес для переписки: Моника Рамазовна Бероева, monicaberoeva@yandex.ru

Для цитирования: Бероева М.Р., Мкртумян А.М. Морфологические изменения в тестикулах мужчины, перенесшего COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-6-9

Многие эксперты констатируют неуклонное ухудшение репродуктивного здоровья мужчин, которое считается важным показателем демографического статуса страны. В настоящее время в России бесплодие среди семейных пар достигло 20%. При этом на долю мужского бесплодия приходится около 40%. Согласно статистике, в России суммарный коэффициент рождаемости составляет 1,4, что является низким показателем для стабилизации и прироста населения. Повторное рождение детей снизилось с 50 до 30%. Как следствие, отмечается снижение численности населения на 1 млн человек в год. Установлено, что за последние десять лет параметры семенной жидкости значительно ухудшились. Так, вдвое снизились количественные и качественные показатели эякулята, увеличились патологические формы сперматозоидов, что обусловлено ростом андрологических заболеваний у мужчин репродуктивного возраста, в том числе на фоне вирусных инфекций. На социально-экономической ситуации во многих странах мира, в том числе в России, негативно отразилась пандемия COVID-19. В частности, в период пандемии уменьшился показатель «потерянные годы потенциальной жизни». Мужчины по сравнению с женщинами потеряли около 45% лет жизни, что связано с наибольшей уязвимостью к COVID-19. Известно, что в результате данной инфекции умерло больше мужчин, при этом более молодого возраста. Вирусные инфекции усиливают окислительный стресс и гиперпродукцию цитокинов во всех тканях мужской половой системы, приводящие к нарушению проницаемости клеточных мембран, повреждению ДНК сперматозоидов, изменению экспрессии рецепторов андрогенных гормонов в тестикулах и разрушению антиоксидантного механизма защиты, что в дальнейшем обуславливает развитие мужской инфертильности.

Ключевые слова: COVID-19, репродуктивное здоровье мужчин, биопсия, бесплодие

Введение

Новая коронавирусная инфекция является острым вирусным респираторным заболеванием, вызванным новым высокопатогенным штаммом коронавирусов, который поражает не только

органы дыхания, вызывая двустороннюю вирусную пневмонию, а в 4% случаев острый респираторный дистресс-синдром, но и многие другие органы и системы, включая половую систему. Проникая в клетку хозяина, вирус инициирует



ряд патологических процессов, что осложняет течение сопутствующих хронических заболеваний [1, 2]. Согласно исследованиям китайских ученых 2020 г., из 416 пациентов с подтвержденным COVID-19 ишемическая болезнь сердца была выявлена у 10,6%, цереброваскулярная болезнь – у 5,3%, сердечная недостаточность – у 4,1%, повышение уровня кардиоспецифического тропонина – у 20%, при этом летальность составила 13,7% [3].

Известно, что мужчины более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции и имеют более высокую летальность по сравнению с женщинами [4]. Связывание вируса с клеткой хозяина обусловлено его экспрессией к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, который в большом количестве содержится в семенниках, клетках Лейдига и Сертоли и проникает в клетку с помощью трансмембранной протеазы серина 2, содержащейся в сперматогониях и сперматидях. Далее происходит праймирование, расщепление шиповидного S-белка коронавируса, его эндоцитоз и репликация генома [5–7].

Для нормальной жизнедеятельности сперматозоидов необходимы активные формы кислорода и цитокины в физиологических концентрациях [8]. Согласно данным литературы, инфекции усиливают перекисное окисление липидов и выработку цитокинов во всех тканях мужской половой системы, в результате нарушаются проницаемость клеточных мембран, экспрессия рецепторов андрогенных гормонов в тестикулах и антиоксидантный баланс в семенной жидкости [9, 10].

Проникая в половую клетку хозяина, коронавирус вызывает воспалительный процесс, который приводит к гиперпродукции цитокинов, и окислительный стресс, при котором в переизбытке вырабатываются активные формы кислорода. Избыточные концентрации цитокинов и активных форм кислорода губительны для сперматогенеза: снижаются активность сперматозоидов и численность нормальных форм сперматозоидов, теряется целостность ДНК сперматозоидов, что обуславливает нарушение репродуктивной функции у мужчин [11–13].

Инфекционно-воспалительные процессы в половых железах у мужчин могут быть одной из причин мужского бесплодия. Известно, что около 40% супружеских пар бездетны именно из-за мужского бесплодия. У половины бездетных пар отмечается нарушение сперматогенеза.

К сожалению, многие специалисты не углубляются в генез бесплодия в семейных парах, опираясь на идиопатическую этиологию проблемы [14–16]. В то же время с появлением новой коронавирусной инфекции эндокринологи, урологи и андрологи фиксируют увеличение количества обращений мужчин, переболевших COVID-19, по поводу нарушений репродуктивной функции.

Клинический случай

Описание

Пациент Н. 36 лет 30 января 2021 г. в экстренном порядке поступил в реанимационное отделение Республиканского многопрофильного медицинского центра с диагнозом «новая коронавирусная инфекция, двусторонняя вирусная пневмония, дыхательная недостаточность второй степени».

Больной предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39 °С, обильную потливость и озноб.

Из анамнеза известно, что указанные выше симптомы пациент отмечал на протяжении восьми дней, к врачам не обращался, лечение не получал. Мужчина страдает сахарным диабетом, наличие онкологических, других хронических заболеваний, туберкулеза, венерических заболеваний отрицает.

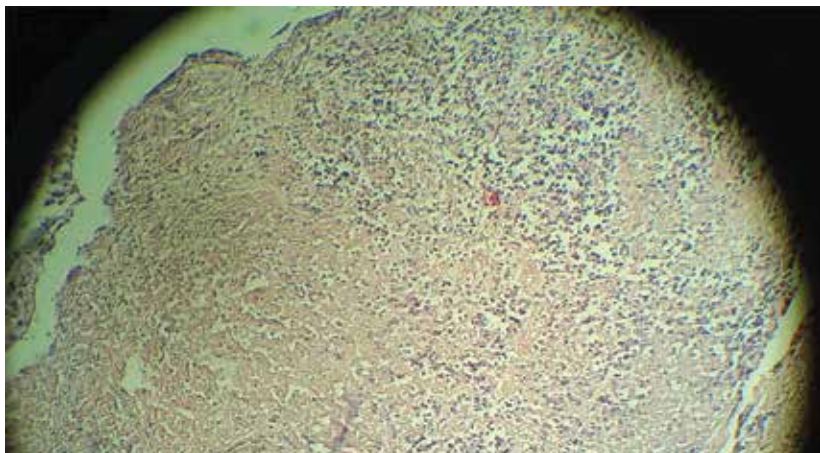
Аллергические реакции на препараты также отрицает. Не женат, детей не имеет.

Объективный статус: состояние тяжелое, сознание ясное, кожные покровы бледные, умеренной влажности, сатурация без дотации кислорода – 86%, частота дыхательных движений – 26 в минуту, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 98 в минуту, живот мягкий, безболезненный при пальпации, физиологические отправления в норме.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови отмечена лейкоцитопения – $2,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитопения – 8,2%, в биохимическом анализе крови – повышение уровня С-реактивного белка – 149 (норма 0–5) мг/л, лактатдегидрогеназы – 1010 ед/л, D-димера – 3500 нг/мл, фибриногена – 3,75 г/л. Анализ крови на интерлейкин 6 показал повышение его уровня – 25,12 (норма менее 7,0) пг/мл. Результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) содержимого из носоглотки на COVID-19 положительный.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии. КТ-2 – определяются участки уплотнения легочной ткани по типу матовых стекол, поражено 60% легких.

Больной получал оксигенотерапию: дотация увлажненного кислорода до 10 л, генно-инженерный биологический препарат олокизумаб в дозе 0,4 мл внутривенно однократно, глюкокортикоид дексаметазон в дозе 24 мг/сут внутривенно, антикоагулянт Клексан в дозе 0,4 мг два раза в день, инфузионную терапию раствором Рингера в дозе 400 мл внутривенно капельно, жаропонижающую терапию парацетамолом в дозе 500 мг перорально, гастропротекторную терапию омепразолом в дозе 20 мг три раза в день перорально, витаминотерапию аскорбиновой кислотой в дозе 500 мг/сут внутривенно.



Срез тестикул умершего больного Н. 36 лет: отек стромы яичек и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с разрушением единичных канальцев, незначительное снижение численности клеток Лейдига, набухание, разрежение цитоплазмы в клетках Сертоли

На вторые сутки пребывания в реанимационном отделении состояние больного ухудшилось. Нарастала одышка, сатурация кислорода снизилась до 45%, отмечена гипотония (артериальное давление – 60/40 мм рт. ст.). Пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

После комплекса реанимационных мероприятий 1 февраля 2021 г. была констатирована биологическая смерть.

Вскрытие умершего проводилось в течение часа после смерти с согласия родственников.

Результаты патологоанатомического вскрытия тестикул умершего от COVID-19: в биоптате тестикул обнаружены дегенеративные изменения, отражающие воспалительный процесс абактериальной этиологии. Под микроскопом выявлено повреждение паренхимы тестикул: отек стромы яичек, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с разрушением единичных канальцев. В клетках Сертоли обнаружены набухание, разрежение цитоплазмы, незначительное снижение численности клеток Лейдига в семенниках, а также безъядерные участки паренхимы тестикул (рисунок).

Посмертный диагноз: основное заболевание – новая коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР-тестом (U07.1), осложнения – двусторонняя

вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность.

Причина смерти: тромбоэмболия легочной артерии из вен малого таза.

Обсуждение

Пандемия COVID-19 вызвала серьезную обеспокоенность в мировой системе здравоохранения, что связано с негативным влиянием на многие органы и системы, в том числе на репродуктивный потенциал, особенно у мужчин.

В последнее время представлены убедительные данные о частоте патологий тестикул при COVID-19. Исследования яичек умерших подтверждают, что COVID-19 поражает не только легочную ткань, но и тестикулы [17]. В полученном биоптате тестикул у умершего мужчины 36 лет, перенесшего новую коронавирусную инфекцию, имели место признаки воспалительного процесса небактериального генеза, такие как лимфогистиоцитарная инфильтрация и дистрофические изменения паренхимы яичек.

Подобные изменения ассоциированы со снижением фертильности и сексуальной функции у мужчин.

Заключение

Выявленные изменения в биоптате тестикул умершего от COVID-19 свидетельствуют о возможности нарушения сперматогенеза у перенесших данное заболевание. Именно поэтому необходимо выявлять риски развития нарушений половой системы у мужчин репродуктивного возраста, переболевших новой коронавирусной инфекцией. ❁

Источники финансирования

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Согласие родственников пациента

Авторы настоящей статьи получили письменное согласие от родственников пациента на публикацию фотографий и медицинских данных, упоминаемых в статье.

Литература

1. Малиникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (2): 18–32.
2. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 221–246.
3. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашгалап В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 17–28.
4. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod. Sci.* 2020; 28 (1): 23–26.



5. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3861.
6. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020; 26 (3): 248–262.
7. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. Metabolism. 2020; 108: 154252.
8. Nascimento J.M., Shi L.Z., Tam J., et al. Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping. J. Cell. Physiol. 2018; 217 (3): 745–751.
9. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе. Проблемы здоровья и экологии. 2013; 36 (2): 20–24.
10. Tsiporenko S.I. Influence of immunocorrection on the inflammatory process in the urogenital tract in men with infertility. Fiziol. Zh. 2013; 59 (6): 72–80.
11. Azenabor A., Ekun A.O., Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. J. Reprod. Infertil. 2015; 16 (3): 123–129.
12. Ji G., Gu A., Wang Y., et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese population. Free Radic. Biol. Med. 2012; 52 (4): 775–780.
13. Koçak I., Yenisey Ç., Dündar M., et al. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with semen parameters in fertile and infertile men. Urol. Res. 2002; 30 (4): 263–267.
14. Шантанова Л.Н., Осадчук Л.В., Дашиев Б.Г. и др. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин Республики Бурятия. Acta Biomedica Scientifica. 2012; 88 (6): 44–46.
15. Jan S.Z., Hamer G., Repping S., et al. Molecular control of rodent spermatogenesis. Biochim. Biophys. Acta. 2017; 1822 (12): 1838–1850.
16. Осадчук Л.В., Клещев М.А., Темников Н.Д. и др. Высокая частота субоптимального качества спермы у жителей Сибирского района (на примере г. Новосибирска). Андрология и генитальная хирургия. 2010; 67 (3): 52–55.
17. Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Новая коронавирусная инфекция 2019: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? Вестник урологии. 2022; 10 (1): 128–134.

Morphological Changes in the Testicles of a Man Who Has Survived COVID-19

M.R. Beroeva¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{2,3}

¹ State Budgetary Healthcare Institution 'Republican Multidisciplinary Medical Center', South Ossetia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Russian University of Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ State Budgetary Healthcare Institution 'A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center' Moscow Department of Health

Contact person: Monika R. Beroeva, monicaberoeva@yandex.ru

Many scientists state the steady deterioration of men's reproductive health as an important indicator of the demographic status of the country.

Infertility among married couples in Russia has reached 20%. Male infertility accounts near 40%.

According to statistics, in Russia the total fertility rate is at the level of 1.4. This is a low indicator for stabilization and population growth in the country. The birth of the second child in Russian families decreased from 50 to 30%. There is a decrease in the population by 1 million human per year.

Over the past 10 years, researchers have noted a deterioration in the parameters of seminal fluid: the quantitative and qualitative indicators of ejaculate have halved, pathological forms of spermatozoa have increased, due to the growth of andrological diseases in men of reproductive age, including those against the background of viral infections.

The COVID-19 pandemic has negatively affected the socio-economic situation in many countries of the world as well as in Russia. According to scientists, the indicator of 'lost years of potential life' decreased during the pandemic. Men have lost about 45% of their life years compared to women, which is associated with the greater vulnerability to COVID-19 infection. As a result, more men die at a younger age. It is known that viral infections increase oxidative stress and hyperproduction of cytokines in all tissues of the male reproductive system, leading to impaired permeability of cell membranes, damage to sperm DNA, impaired expression of androgen hormone receptors in testicles and destruction of the antioxidant defense mechanism, which further leads to male infertility.

Keywords: COVID-19, reproductive health of men, biopsy, infertility