

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

COVID-19 и здоровье
предстательной
железы

COVID-19 и здоровье
почек

COVID-19 и
репродуктивная функция
COVID-19 и мочевого
пузыря

COVID-19 и сексуальная
функция

ТЕМА НОМЕРА:

COVID-19 и УРОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ





- »» Тема номера:
 COVID-19 и урологическое здоровье
 - » Резолюция Совета Экспертов: Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на здоровье мочеполовой системы. Нерешенные вопросы диагностики и постковидной реабилитации..... 2
 - » Совет Экспертов: Влияние новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье. Литературный обзор проблемы..... 9
- »» Новая коронавирусная инфекция и здоровье почек..... 24
- »» COVID-19 и инкрустирующий цистит..... 33
- »» Влияние COVID-19 на эректильную функцию и сексуальное здоровье..... 36
- »» Результаты проспективного исследования по оценке тестикулярной функции у пациентов с COVID-19..... 41
- »» Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на здоровье предстательной железы..... 44
- »» Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчины 54
- »» Постковидный транзиторный гипогонадизм и эректильная дисфункция..... 56

Резолюция Совета Экспертов

19.03.2022

г. Москва

«Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на здоровье мочеполовой системы. Нерешенные вопросы диагностики и постковидной реабилитации»



Участники Совета:

Председатель: Камалов А.А. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФММ МГУ им. М.В. Ломоносова, (Москва, Россия)



Эксперты-спикеры:

Шпилея Е.С. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова», заведующий урологическим отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), (Санкт-Петербург, Россия)



Саенко В.С. — доктор медицинских наук, профессор института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), врач-методист НМИЦ по профилю Урология Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, (Москва, Россия)

Локшин К.Л. — доктор медицинских наук, руководитель клиники оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS clinics & hospitals, (Москва, Россия)



Гамидов С.И. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения андрологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и урологии, (Москва, Россия)

Корнеев И.А. — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, медицинский директор Международного Центра репродуктивной медицины, (Санкт-Петербург, Россия) ■





Спивак Л.Г. — доктор медицинских наук, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья Сеченовского университета, специалист по проведению клинических исследований лекарственных препаратов (Москва, Россия)

Эксперты-участники:

Зайцев А.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)



Деревянко Т.И. — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии, Председатель Общества урологов Ставропольского края (Ставрополь, Россия)

Золотухин О.В. — уролог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой специализированных хирургических дисциплин ВГМА им. Н.Н. Бурденко, заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» (Воронеж, Россия)



Кульчавена Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии Новосибирского НИИ туберкулеза МЗ РФ, профессор кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ. (Новосибирск, Россия)

Неймарк Б.А. — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением урологии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Барнаул», профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (Барнаул, Россия)





Ергаков Д.В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА РФ (Москва, Россия)



С начала эпидемии, переросшей в последующем в пандемию, с декабря 2019 года во всем мире зафиксировано более 457 млн зараженных коронавирусом и более 6 млн погибших от этой инфекции. Двухлетний собственный опыт наблюдения за пациентами, изучение международного опыта позволяют считать, что SARS-CoV-2 проникает в организм с помощью клеточного рецептора — ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который специфически синтезируется в конкретных органах, том числе в мочеполовой системе.

SARS-CoV-2 может повреждать предстательную железу и ухудшать течение РПЖ и ДППЖ через сигнализацию АПФ2, механизмы, связанные с AP, воспаление и метаболические нарушения. Это дает основание для мониторинга ■

прогрессирования симптомов у пациентов с ДГПЖ и СНМП во время пандемии COVID-19.

Кроме того, вирус может привести к обострению симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и вызвать воспалительные процессы в предстательной железе.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (RAS) — это каскад вазоактивных пептидов, организующий ключевые физиологические процессы в теле человека. Вирусы взаимодействуют с RAS через АПФ2 — белок, физиологической функцией которого является угнетение активации RAS, но который также служит рецептором для обоих типов вирусов SARS. Некоторые короткие пептиды продемонстрировали способность замедлить репликацию белков SARS-CoV-2.

Исходя из вышесказанного, видится перспективным применение препаратов на основе цитомединов — эндогенных субстанций — комплекса биологически активных пептидов предстательной железы, обладающих иммуномодулирующими, иммуностимулирующими, антиагрегантными, антикоагулянтными, противовоспалительными свойствами. Пептиды предстательной железы стимулируют дифференцировку стволовых клеток, в результате чего происходит увеличение деления клеток и восстановление ткани, что видится полезным с клинической точки зрения для нормализации функции предстательной железы у пациентов с простатитом и/или ДГПЖ после перенесенной коронавирусной инфекции.

Становится понятной роль воздействия коронавирусной инфекции на почки и вероятность развития или усугубления течения мочекаменной болезни. Нарушение реакций иммунной системы — повышенное количество провоспалительных цитокинов в результате воздействия вируса, нарушения кровообращения в различных органах в результате тромбообразования и тромбовоспаления, развития артериальных и венозных тромбозов, повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов, гиперактивация иммунной системы, — все это приводит к инициации камнеобразования в мочевых путях. Таким образом, пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, может быть целесообразным применения комплексов для улучшения функционального состояния мочевыводящих путей.



COVID-19 и его лечение значительно влияет на уровень мужских половых гормонов и качество спермы в ходе болезни. Морфологические исследования аутопсийного материала подтверждают воспаление и присутствие вируса в ткани. Однако, как было продемонстрировано в исследовании, данное негативное влияние может нивелироваться через 3 месяца после выздоровления независимо от тяжести перенесенной инфекции. Исходя из этого факта, мужчинам, перенесшим коронавирусную инфекцию и планирующим зачатие рекомендуется проконсультироваться у андролога, особенно в первые 3 месяца после заболевания. Для поддержания репродуктивной функции и ускорения ее восстановления подобным пациентам выглядит целесообразно назначение антиоксидантных комплексов.

Нельзя не учитывать влияние COVID-19 на сексуальное здоровье мужчин, которое непосредственно зависит от влияния вируса на кавернозные тела полового члена, а также от побочного действия принимаемых препаратов для лечения коронавирусной инфекции и от психологической составляющей.

Эксперты согласны с тем, что ряд вопросов, на которые можно получить ответы только длительное время наблюдая пациентов и анализируя полученные результаты, остаются нерешенными и требуют продолжения научного поиска. ■

По мнению экспертов, врачам первичного звена и урологам следует рассматривать перенесенную коронавирусную инфекцию как потенциальный фактор риска развития и или/усугубления течения таких заболеваний мочеполовой сферы как воспалительные заболевания предстательной железы и обострение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочекаменная болезнь и инкрустирующий цистит. Отдельное внимание стоит уделить влиянию коронавирусной инфекции на репродуктивную функцию. ■

Резолюция прочитана, одобрена и подписана всеми участниками Совета Экспертов.

19 марта 2022 года

Совет Экспертов: Влияние новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье

Литературный обзор проблемы

Д.Д. Волосов, Ю.В. Кастрикин, В.А. Шадеркина

Спустя 2 года работы в период пандемии особенный интерес для урологов представляет влияние COVID-19 на органы мочеполовой системы, о чем на сегодняшний день имеется не так много сведений.

Многие имеющиеся исследования еще не завершены и требуют анализа отдаленных результатов. Необходимо оценить факт стойких изменений физиологических параметров мужского здоровья и анатомо-гистологических структур, и вероятность регресса этих изменений и осложнений.

Полученные достоверные результаты не только улучшат качество диагностики, лечения и профилактики коронавирусной инфекции и ее осложнений, но и дадут возможность прогнозировать те или иные исходы заболевания, что в свою очередь сформирует понимание о мероприятиях, проведение которых необходимо для полного избежания или минимизации степени этих осложнений и изменений.

1. Общие предпосылки влияния COVID-19 на мужскую мочеполовую систему

Учеными уже доказано влияние SARS-CoV-2 на уровень тестостерона и гемодинамику яичек. При проведении комплексного обследования, включающего исследование уровня общего тестостерона (Ts) в сыворотке крови и гемодинамических показателей яичек, было установлено снижение Ts по сравнению с исходным значением, а также ухудшение кровотока в яичках. Полученные данные свидетельствуют о длительном стойком влиянии коронавирусной инфекции на репродуктивную систему спустя 6 месяцев после выздоровления, более того у части пациентов наблюдается прогрессия снижения исследуемых показателей. ■

Так мы наблюдаем продолжающееся снижение уровня тестостерона сыворотки крови к 6-му месяцу после перенесенной коронавирусной инфекции [1, 2]. Другие данные получили урологи Сеченовского университета — в их исследовании приняли участие 44 мужчины, инфицированные коронавирусом. Во вторую группу (контроля) включили 44 здоровых добровольца. Уровень тестостерона заболевших ухудшался, но через три месяца после выздоровления разницы между мужчинами, которые перенесли COVID-19, и здоровыми испытуемыми заметно не было [3].

SARS-CoV-2 имеет высокое сродство к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ2). Это вызывает дисбаланс в ренин-ангиотензиновой системе и, как следствие, вазоконстрикцию и развитие провоспалительного эффекта. Мочевой пузырь, предстательная железа, почки и яички имеют АПФ2-положительные клетки, что объясняет нередко возникающее острое повреждение вышеуказанных органов при коронавирусной инфекции.

Amaro N и соавт. исследовали посмертные образцы ткани яичек путем чрескожной пункции, полученные от 11 умерших от COVID-19 мужчин. По результатам гистологического исследования в 8-ми случаях выявлен интерстициальный орхит, состоящий в основном из клеток CD68+ и TCD8+. В 5 случаях обнаружены фибриновые тромбы. Во всех случаях наблюдались гиперемия, интерстициальный отек, утолщение базальной мембраны семенных канальцев, снижение количества клеток Лейдига и Сертоли со снижением сперматогенеза. По результатам иммуногистохимического анализа во всех случаях обнаружен антиген SARS-CoV-2 в клетках Лейдига, Сертоли, сперматогониях и фибробластах. В 4х случаях по результатам электронной микроскопии выявлены вирусные частицы в цитоплазме фибробластов, эндотелии, клетках Сертоли и Лейдига, сперматиде и эпителиальных клетках сети яичка. В 3х случаях методом полимеразной цепной реакции выявлена РНК SARS-CoV-2. Таким образом, авторы делают вывод о том, что выявленные гистологические изменения яичка, связанные с COVID-19, могут вызывать нарушения гормональной функции и снижать фертильность [4].

2. COVID-19 и уровень мужских половых гормонов

В настоящее время появились сведения о взаимосвязи уровня андрогенов с тяжестью и прогрессированием течения SARS-CoV-2. Известно, что коронави-



рус проникает в клетку с помощью рецептора АПФ2 и сериновой протеазы TMPRSS2, а андрогенные рецепторы являются промоторами транскрипции TMPRSS2 и, следовательно, могут способствовать проникновению SARS-CoV-2. Так, имеются статистические данные, свидетельствующие о значительном количестве госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией, которые имели также андрогенетическую алопецию (форма мужского выпадения волос) и рак предстательной железы (пациенты, не получавшие андрогенную депривацию), и эта категория пациентов имела более тяжелое течение инфекции и осложнений. По данным М. Montopoli и соавт., проводивших статистический анализ в регионе Венето (Италия) среди инфицированных COVID-19, было установлено, что у мужчин по сравнению с женщинами развились более тяжелые осложнения, они чаще подлежали госпитализации (60% против 40%), чаще нуждались в интенсивной терапии (78% против 22%), и у них наблюдались худшие клинические исходы [5].

Ученые предполагают, что повышенная экспрессия андрогенных рецепторов может привести к более высокому риску развития тяжелого заболевания COVID-19, способствуя транскрипции TMPRSS2. Однако в то же время низкий уровень тестостерона наблюдается у многих пациентов при проведении интенсивной терапии и может предсказывать плохой прогноз и повышенную смертность.

Ma L. и соавт. отмечали достоверное повышение уровня ЛГ и снижение соотношения общего тестостерона/ЛГ у мужчин с COVID-19, что может свидетельствовать о негативном влиянии на функцию клеток Лейдига [6].

Koç E. и соавт. в своем исследовании подтвердили снижение уровня общего тестостерона после заражения COVID-19 [7], в то время как Cinislioglu AE и соавт. продемонстрировали, что подобное снижение общего тестостерона было связано с тяжестью течения COVID-19 [8].

Andrea Salonia и соавт. провели сравнительное исследование, оценивая показатели гормонального статуса у мужчин с подтвержденным COVID-19 ($n = 286$) по сравнению с контрольной группой ($n = 281$). В группе мужчин с COVID-19 достоверно более низкие значения по параметрам ЛГ и общий тестостерон по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Гипогонадизм был диагностирован у 257 (89,8%) пациентов в группе с подтвержденным COVID-19. Таким образом, на основании полученных данных, авторы полагают, что низкие ■

значения общего тестостерона связаны с более высоким риском госпитализации и летальных исходов от COVID-19 ($p \leq 0,05$) [9].

L. Aliberti и соавт. оценили распространенность COVID-19 у мужчин с синдромом Клайнфельтера (СК). Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди пациентов, страдающих СК составила 10%, при этом не были зарегистрированы случаи госпитализации. Уровень тестостерона у пациентов с COVID-19 достоверно ниже по сравнению с мужчинами без COVID-19 ($3,1 \pm 1,2$ нг/мл против $5,2 \pm 2$ нг/мл, $p < 0,05$) [10].

W. Vena и соавт. опубликовали данные ($n = 221$) о влиянии гипогонадизма на клиническую картину и течение вирусной пневмонии, связанной с SARS-CoV-2. Мужчины с гипогонадизмом (< 8 нмоль/л; $n = 176$) были достоверно старше ($p = 0,001$), имели более высокие показатели сывороточного ИЛ-6 ($p = 0,001$), С-реактивного белка ($p < 0,001$), ЛДГ ($p < 0,001$), ферритина ($p = 0,012$), а также более низкое соотношение артериального парциального давления кислорода (PaO_2)/фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) ($p = 0,001$). Среди мужчин с гипогонадизмом и COVID-19 зарегистрирована повышенная распространенность острой дыхательной недостаточности ($p < 0,001$), более частая потребность в ИВЛ ($p < 0,001$) и более высокий уровень смертности ($p = 0,009$). При многопараметрическом регрессионном анализе значения тестостерона сохраняли значительную связь с острой дыхательной недостаточностью (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,79–0,94; $p < 0,001$) и смертностью (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,69–0,95; $p = 0,009$), независимо от возраста, сопутствующих заболеваний. По мнению авторов исследования, наличие гипогонадизма связано с неблагоприятными исходами COVID-19 [11].

Andrea Salonia и соавт. оценивали динамику изменений общего тестостерона у мужчин в течение 7 месяцев ($n = 121$), которые перенесли COVID-19 в анамнезе. Стоит отметить, что для диагностики гипогонадизма, авторами исследования было установлено пороговое значение общего тестостерона $\leq 9,2$ нмоль/л. В 106 (87,6%) случаев уровень общего тестостерона достоверно повышался через 7 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$), в то время как показатели ЛГ и 17 β -эстрадиола значительно снизились ($p \leq 0,02$), при этом у 12 (9,9%) исследуемых было отмечено снижение уровня тестостерона, а гипогонадизм сохранялся у 66 (55%) пациентов. Исходный показатель индекса коморбидности Чарлсона (OR 0,36; $p = 0,03$ [0,14, 0,89]) был независимо связан с показателем общего тестостерона после поправки на возраст, ИМТ и ИЛ-6 на момент заражения COVID-19. Таким образом, авторы предпола-

гают, что чем выше соматическая отягощенность на момент заболевания COVID-19, тем ниже вероятность восстановления уровня тестостерона с течением времени [12]. Ahmet Emre Cinislioglu и соавт. провели проспективное исследование, где были включены 358 пациентов с диагнозом COVID-19 и 92 мужчины с отрицательным результатом на COVID-19 (контрольная группа). Пациенты с COVID-19 были разделены на группы в соответствии с прогнозом (легкая, среднетяжелая и тяжелая группа), поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки ($< 50\%$ и $> 50\%$), потребностью в отделении интенсивной терапии. Параметр общего тестостерона в группе пациентов с COVID-19 достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Значения общего тестостерона статистически значимо ниже у пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами, у которых легкая и средняя степень тяжести COVID-19 ($p < 0,001$). Уровень общего тестостерона достоверно ниже у пациентов с COVID-19, нуждающихся в интенсивной терапии, по сравнению с пациентами, которые не нуждались в данном методе лечения ($p < 0,001$). На основании полученных данных авторы делают вывод, что низкий уровень общего тестостерона может быть связан с плохим прогнозом и тяжелым течением у пациентов с COVID-19 [13].

В настоящее время недостаточно доказательств того, что SARS-CoV-2 становится прямой или косвенной причиной гипогонадизма и бесплодия, но нельзя игнорировать этот потенциальный риск. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для оценки долгосрочных исходов гипогонадизма, связанного с COVID-19, и клинического воздействия заместительной терапии тестостероном во время и после острого заболевания. Таким образом, мы имеем несколько противоречивые данные: одни исследования говорят о повышении риска заболеваемости и тяжелом течении SARS-CoV-2 у пациентов с высоким и нормальным уровнем тестостерона, другие исследования показывают, что у большинства пациентов интенсивной терапии наблюдается низкий уровень тестостерона, что можно отнести на счет нескольких причин, в том числе и не связанных с SARS-CoV-2.

3. COVID-19 и репродуктивная функция

В большинстве исследований не удалось обнаружить COVID-19 в сперме человека [14, 15]. Однако опубликованы единичные исследования об обнаружении COVID-19 в эякуляте пациентов, больных SARS-CoV-2 [16]. ■

Некоторые исследования выявили влияние COVID-19 на параметры эякулята, включая его объем, общую подвижность сперматозоидов, процент прогрессивной подвижности и морфологию сперматозоидов [17].

Hajizadeh Maleki В и соавт. провели одно из наиболее информативных исследований до настоящего времени, в котором подтвердили уменьшение объема спермы, параметра прогрессивной подвижности, морфологии, количества сперматозоидов и целостности ДНК сперматозоидов в результате заражения COVID-19. Стоит отметить, что нарушение сперматогенеза, а также повышение показателя фрагментации ДНК сперматозоидов коррелировало с маркерами окислительного стресса и воспаления [18].

Это позволяет предположить, что оксидативный стресс является важным фактором нарушения сперматогенеза, регистрируемый у пациентов, перенесших COVID-19 [19]. Gacci М и соавт. пришли к выводу, что у 25% (11/43) мужчин, перенесших COVID-19, отмечалось нарушение сперматогенеза, при этом у большинства (8/11) была азооспермия. Также авторы отмечают, что степень нарушения сперматогенеза коррелирует с тяжестью заболевания [20].

Li Н. и соавт. обнаружили, что в 39% (9/23) случаев после COVID-19 развивалась олигозооспермия [21].

А.В. Сивков и соавт. сообщили о возможном присутствии коронавируса в эякуляте и привели результаты исследования, опубликованного в мае 2020 года, включавшего 38 мужчин старше 15 лет с подтвержденным SARS-CoV-2, 23 из которых (60,5%) находились в стадии выздоровления, а 15 (39,5%) – в острой фазе. Было определено, что вирусные компоненты присутствовали в эякуляте шести больных в острой фазе и двух – в стадии выздоровления. Однако полученные результаты не доказывают инфекционную опасность вирусных компонентов, обнаруженных в исследуемых образцах. Исходя из полученных данных, авторы делают вывод, что, даже если коронавирус не может размножаться в мужской репродуктивной системе, он способен сохраняться в ней определенное время. Таким образом, если это найдет свое подтверждение в дальнейших исследованиях, то целесообразно будет рассматривать барьерные методы контрацепции в качестве профилактики распространения коронавирусной инфекции. Также, учитывая возможность обсеменения репродуктивных органов COVID-19, возникают вопросы не только о наличии вирусных компонентов в эякуляте и возможности полового пути передачи инфекции, но и влияние вируса на другие

параметры эякулята, в том числе и на фрагментацию ДНК сперматозоидов [22]. Так Мельников И.А. и соавт. провели исследование спермы у 73 мужчин, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, с предварительными показателями нормоспермии. Они были поделены на две группы: I группа (35 мужчин, не перенесших SARS-CoV-2 и с отсутствием IgG, определяемых методом ПЦР) и II группа (38 мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию, с определенными методом ПЦР IgG). Сравнительный анализ спермограммы показал, что во II группе достоверно уменьшилось общее количество сперматозоидов в исследуемом материале ($p < 0,05$). Также достоверно уменьшились количество прогрессивно-подвижных ($p < 0,05$) и общее количество подвижных сперматозоидов ($p < 0,05$). Таким образом, авторы показали, что COVID-19 является значимым фактором снижения фертильности мужчин [23].

Pallav Sengupta и соавт. провели систематический обзор, в который включены 25 исследований, изучающих наличие вирусной РНК в эякуляте ($n = 12$), качество эякулята ($n = 2$), гистологию яичек ($n = 5$), наличие болевого симптома в яичках ($n = 2$) и андрогенный статус ($n = 4$). Результаты опубликованных исследований указывают на недостаточное количество данных, подтверждающих присутствие вирусной РНК в эякуляте, несмотря на то, что COVID-19 может оказывать негативное влияние на параметры спермы, вызывать орхит и гипогонадизм. В случаях летального исхода были получены гистологические данные о нарушении архитектуры яичка, вероятно, из-за системной и местной воспалительной реакции репродуктивного тракта и повреждения, вызванного окислительным стрессом. Авторы делают заключение о том, что мужчинам с COVID-19 или с указанием в анамнезе на перенесенный COVID-19 стоит проводить исследование по оценке эякулята и гормонального статуса [24].

Mustafa Zafer Temiz и соавт. проводили исследование, в которое были включены 30 мужчин, рандомизированные на три группы: 1 группа мужчин с COVID-19 до начала лечения, 2 группа — после лечения и контрольная группа. Параметры морфологии сперматозоидов и уровни половых гормонов достоверно различались между группами. Так, процент морфологически нормальных сперматозоидов был значительно ниже в группах с COVID-19. В 1-ой группе параметры ФСГ, ЛГ и общего тестостерона были значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Однако у пациентов в группе после лечения ■

(2я группа) значения ФСГ, ЛГ и общего тестостерона были сходны с контрольной группой. По мнению авторов, у мужчин с COVID-19 до начала лечения снижение показателей общего тестостерона, ФСГ и ЛГ соответствовало острому стрессу пациентов, связанному с COVID-19, а снижение параметра морфологии сперматозоидов связано с повышением температуры тела [25].

4. SARS-COV-2 и нижние мочевые пути

Не менее актуальной темой считается влияние коронавирусной инфекции на мочевыводящие пути.

В последних исследованиях появились данные о возможном выделении коронавируса с мочой. По результатам, полученным L. Peng, PHK SARS-CoV-2 присутствовала во всех типах исследованных образцов (кровь, моча, анальный соскоб, соскобы верхних дыхательных путей). Другие исследователи также подтверждали наличие коронавируса в моче в своих работах. Однако в более крупном исследовании (72 образца мочи больных коронавирусом) ни один тест не дал положительного результата. Таким образом, вопрос о наличии вируса в моче требует дальнейшего изучения [26].

Уже не раз говорилось об имеющемся средстве COVID-19 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Также было установлено, что сердце, подвздошная кишка, пищевод, мочевой пузырь, почки и яички имеют АПФ2-положительные клетки, что объясняет нередко возникающее острое повреждение вышеуказанных органов при коронавирусной инфекции. L.E. Lamb и соавт. наблюдали развитие у пациентов с COVID-19 *de novo* тяжелых мочеполювых симптомов — частоту мочеиспусканий более 13 эпизодов за 24 часа и ноктурии более 4 эпизодов за ночь. Часть исследуемых также отмечала боль или дискомфорт, связанные с мочеиспусканием. Причем эти симптомы наблюдались без инфекции мочевыводящих путей при посеве мочи, также в анамнезе у пациентов отсутствовали инфекции мочевыводящих путей, острые или хронические повреждения почек, предстательной железы, мочевого пузыря [27]. Похожее исследование было проведено N. Dhar и соавт., в ходе которого были получены схожие результаты [28]. В связи с полученными данными L.E. Lamb и соавт. провели исследование экспрессии воспалительных цитокинов в моче этих пациентов, поскольку достоверно известно, что тяжесть коронавирусной ин-

фекции напрямую связана с воспалением и повышением уровня воспалительных цитокинов. Результатом явилось определение повышенного уровня воспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и IL-10 в моче по сравнению с контрольной группой. Таким образом авторы подтверждают возможность развития COVID-19 ассоциированного цистита [29].

5. COVID и здоровье предстательной железы

Авторы из авторитетного журнала Nature провели анализ 89 публикаций, посвященных влиянию коронавирусной инфекции на рак предстательной железы (РПЖ) и ее воспалительные заболевания.

РПЖ — распространенное заболевание, чаще поражающее пожилых мужчин. SARS-CoV-2 инфицирует клетку-хозяина, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2). Гиперактивированная система RAS во время инфекции SARS-CoV-2 может привести к активации провоспалительных путей и повышенному выбросу цитокинов. Таким образом, этот вирус может привести к обострению симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и вызвать воспалительные процессы в предстательной железе. Поскольку андрогенные рецепторы (АР) играют важную роль в патофизиологии РПЖ, а инфекция SARS-CoV-2 может быть андроген-опосредованной, прогрессирование РПЖ и связанные с ним симптомы могут быть осложнением COVID-19 через вовлечение АР и метаболические нарушения [30].

Исходя из полученных данных, SARS-CoV-2 может повреждать предстательную железу и ухудшать течение РПЖ и ДГПЖ через сигнализацию АПФ2, механизмы, связанные с АР, воспаление и метаболические нарушения. Исследователи призывают к проведению дополнительных исследований для изучения возможной роли COVID-19 в прогрессировании СНМП, связанного с ДГПЖ, и изучения состояния предстательной железы у предрасположенных пациентов с помощью соответствующих опросников (IPSS) и биомаркеров сыворотки крови (ПСА).

Поскольку РПЖ имеет высокую распространенность и чаще встречается у пожилых мужчин, которые более предрасположены к COVID-19, авторы предлагают более тщательное наблюдение за пожилыми пациентами, которые более восприимчивы как к СНМП, связанным с РПЖ, так и к инфекции COVID-19. ■

В целом, РПЖ и связанные с ним СНМП прогрессируют медленно в течение длительного времени. Доказано, что вероятность возникновения острой задержки мочи (ОЗМ) у мужчин с умеренной и тяжелой СНМП составляет около 0,6 — 1,8% в год с аналогичным риском развития инфекции мочевых путей и образованием камней мочевого пузыря. Таким образом, это дает основание для мониторинга прогрессирования симптомов у пациентов с ДГПЖ и СНМП во время пандемии COVID-19, а также определения ПСА и периодического анкетирования IPSS [30].

В настоящее время нет исследований, изучающих возможность прогрессирования РПЖ как осложнения инфекции SARS-CoV-2, и лишь в нескольких исследованиях предложено лечение РПЖ во время пандемии SARS-CoV-2. Однако обзор литературы показал, что различные механизмы, такие как изменение сигнала АПФ2, механизмы, связанные с AP, воспаление и метаболические нарушения, могут привести к усугублению симптомов со стороны нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, и осложнений (например, острой задержки мочи) во время и после инфекции SARS-CoV-2 [30].

В целом, поскольку инфекция SARS-CoV-2 представляется неразрешимой проблемой для человека, более глубокое исследование возможности того, что COVID-19 приводит к ухудшению симптомов ДГПЖ и общего состояния, может помочь ученым и клиницистам открыть новые механизмы инфекции этого заболевания в дополнение к лучшему управлению.

6. Воздействие SARS-CoV-2 на почки и мочевыводящие пути

SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную структуру белка, которая определяет его сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). В этом случае клетки человека, экспрессирующие АПФ2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2. X. Zou и соавт. использовали порог 1% АПФ2-позитивных клеток (основанный на экспрессии АПФ2 в альвеолярных клетках II типа в легких) для определения органов с высоким риском вирусной инвазии. Авторы сообщили, что сердце, подвздошная кишка, пищевод, мочевой пузырь (АПФ2-положительные клетки в уротелии мочевого пузыря составили 2,4%) и почки (АПФ2-положительные клетки в про-





ксимальных извитых канальцах — 4%) могут быть подвержены высокому риску вирусной инвазии, что объясняет нередко возникающее острое повреждение почек при COVID-19 [31].

Кроме того, острая почечная недостаточность у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть результатом повреждений вследствие синдрома «цитокинового шторма», или иммунно-опосредованным поражением почек. Острая почечная недостаточность (ОПН) при COVID-19 встречается в 5-15% случаев и ассоциирована с высокой смертностью. По данным группы исследователей под руководством Y. Cheng, из 710 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, у 44% выявили протеинурию и гематурию, а у 26,7% гематурию отмечали уже при поступлении. Повышение уровней креатинина и азотистых шлаков в сыворотке крови наблюдали у 15,5% и 14,1% больных, соответственно [32].

Это коррелирует с данными L. Zhen и соавт., проанализировавших данные около 200 пациентов с COVID-19, у 59% которых уже при госпитализации была протеинурия, у 44% — гематурия, у 14% — повышение азотистых шлаков и у 10% — креатинина. При этом, на этапе поступления данных за ОПН не было, она развивалась позже. При многофакторном регрессионном анализе авторы выяснили, что протеинурия, гематурия, рост уровня азотистых шлаков, а также D-димера, ассоциированы с повышенной летальностью. Кроме того, смертность у пациентов с развившейся ОПН была в 5,3 раза выше, чем у лиц без ее проявлений [33]. Стоит отметить, что о токсическом воздействии коронавируса на почки известно уже достаточно давно. В публикации K.H. Chu и соавт. от 2005 г. описано возникновение ОПН в большой группе больных с SARS, вызванным коронавирусом. При развитии ОПН летальность составила более 90% [34].

Еще один важный аспект — лечение пациентов с почечными трансплантатами, а также готовящихся к трансплантации. Опубликованных данных по таким больным немного и, в основном, они представлены описаниями клинических случаев [35, 36, 37]. То, что пациенты находятся на иммуносупрессивной терапии, переводит их в группу риска, однако, при этом, единая тактика ведения этой когорты не сформирована. Описаны схемы лечения, как с частичной отменой иммуносупрессивной терапии, так и без модификации стандартной схемы. ■

Несмотря на отсутствие каких-либо доказательств передачи COVID-19 с донорскими органами, этим нельзя пренебрегать, так как вирус примерно в 15% случаев обнаруживают в крови инфицированных пациентов [38].

Пациенты на программном гемодиализе — важная и непостоянная группа больных, характеризующаяся повышенным риском инфицирования. Однако Y. Xiao и соавт. отметили интересную особенность течения COVID-19 в наблюдаемой ими группе: заболевание протекало без типичной симптоматики — лихорадки, кашля и слабости, а диагноз был установлен на основании данных компьютерной томографии [39].

Важно учитывать особенности фармакологической терапии COVID-19 у подобных пациентов — в фармакодинамике многих препаратов почки играют значительную роль, поэтому дозировка и режим применения лекарственных препаратов должны тщательно подбираться. Кроме того, препараты могут быстрее выводиться при гемодиализе, что также необходимо учитывать.

Подытоживая приведенные данные, необходимо отметить их противоречивость, отсутствие отдаленных результатов, и, как следствие, единой тактики в ведении урологических пациентов с COVID-19 и/или пациентов, перенесших COVID-19 с возникшими урологическими осложнениями [40]. Продолжающаяся пандемия COVID-19 позволяет надеяться на получение новых знаний по ее лечению, а в дальнейшем и профилактике. ■

Литература

1. Kh. S. Ibishev, E. A. Mamedov, Z. R. Gusova, A. I. Palenyi, Y. O. Prokop. *Serum testosterone and testicular hemodynamics before and after infection with SARS-COV-2 (pilot study)*. *Urologiia*. 2021 Nov;(5):5-9
2. Pallav Sengupta, Kristian Leisegang, Ashok Agarwal. *The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review*. *Arab J Urol*. 2021 Aug 9;19(3):423-436. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1955554>
3. D. Enikeev, M. Taratkin, A. Morozov, Leonid Spivak et al. *Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19* *Andrology*. 2022 Feb 6. <https://doi.org/10.1111/andr.13159>
4. Duarte-Neto A.N., Teixeira T.A., Caldini E.G., et al. (2021). *Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study*. *Andrology*. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>
5. M Montopoli et al. *Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study* (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>



6. Ma L, Xie W, Li D, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(1):456-462.
7. Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 worsen the semen parameters? Early results of a tertiary healthcare center. *Urol Int.* 2021. <https://doi.org/10.1159/000517276>
8. Cinislioglu AE, Cinislioglu N, Demirdogen SO, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: a prospective study. *Andrology.* 2021. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>
9. Salonia, A., Pontillo, M., Capogrosso, P., Gregori, S., Tassara, M., Boeri, L., ... Montorsi, F. (2021). Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*, 9(4), 1043–1052. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>
10. Salonia, A., Pontillo, M., Capogrosso, P., Gregori, S., Tassara, M., Boeri, L., ... Montorsi, F. (2021). Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*, 9(4), 1043–1052. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>.
11. W Vena, A Pizzocaro, G Maida, M Amer, A Voza, A Di Pasquale, F Reggiani, M Ciccarelli, C Fedeli, D Santi, E Lavezzi, A G Lania, G Mazziotti. Low testosterone predicts hypoxemic respiratory insufficiency and mortality in patients with COVID-19 disease: another piece in the COVID puzzle. *J Endocrinol Invest.* 2021 Nov 18;1-10. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01700-7>
12. Salonia, A., Pontillo, M., Capogrosso, P., Gregori, S., Careni, C., Ferrara, A. M., ... Montorsi, F. (2021). Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology.* <https://doi.org/10.1111/andr.13097>
13. Ahmet Emre Cinislioglu, Nazan Cinislioglu, Saban Oguz Demirdogen, Emre Sam, Fatih Akkas, Mehmet Sefa Altay, Mustafa Utlu, Irem Akin Sen, Fatih Yildirim, Seyfi Kartal, Hasan Riza Aydin, Ibrahim Karabulut, Isa Ozbey. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022 Jan;10(1):24-33. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>.
14. Guo L, Zhao S, Li W, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology.* 2021;9(1):42-47.
15. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: a cross-sectional, pilot study. *Andrologia.* 2021;53(2):e13912.
16. 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(5):e208292
17. Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 worsen the semen parameters? Early results of a tertiary healthcare center. *Urol Int.* 2021. <https://doi.org/10.1159/000517276>

18. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction*. 2021;161(3):319-331.
19. Falahieh FM, Zarabadipour M, Mirani M, et al. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod Fertil Dev*. 2021. <https://doi.org/10.1071/rd211153>
20. Gacci M, Coppi M, Baldi E, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1520-1529
21. Li H, Xiao X, Zhang J, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100604.
22. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А., Аполюхин О.И., Каприн А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):18-23
23. Мельников И.А., Салехов С.А., Гайдуков С.Н., Безруков П.В., Керималы кызы М. Патогенетические особенности влияния COVID-19 на морфологические изменения спермы *Вестник Новгородского государственного университета*. 2021,1(122):50-53
24. Pallav Sengupta, Kristian Leisegang, Ashok Agarwal. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021 Aug 9;19(3):423-436. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1955554>.
25. Temiz, M. Z., Dincer, M. M., Hacıbey, I., Yazar, R. O., Celik, C., Kucuk, S. H., ... Muslimanoglu, A. Y. (2020). Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia*, 53(2). <https://doi.org/10.1111/and.13912>
26. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, Huang Z, Li X, Deng K, Lin B, Gao Z. SARS- CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol*. 2020;92(9):1676-1680. <https://doi.org/10.1002/jmv.25936>
27. Lamb LE, Dhar N, Timar R, Wills M, Dhar S, Chancellor MB. COVID-19 inflammation results in urine cytokine elevation and causes COVID-19 associated cystitis (CAC). *Med Hypotheses*. 2020;145:110375. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110375>
28. Dhar N, Dhar S, Timar R, Lucas S, Lamb LE, Chancellor MB. De Novo Urinary Symptoms Associated With COVID-19: COVID-19-Associated Cystitis. *J Clin Med Res*. 2020;12(10):681-682. <https://doi.org/10.14740/jocmr4294>
29. Lamb LE, Dhar N, Timar R, Wills M, Dhar S, Chancellor MB. COVID-19 inflammation results in urine cytokine elevation and causes COVID-19 associated cystitis (CAC). *Med Hypotheses*. 2020;145:110375. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110375>
30. Haghpanah, A., Masjedi, F., Salehipour, M., Hosseinpour, A., Roozbeh, J., & Delghani, A. (2021). Is



COVID-19 a risk factor for progression of benign prostatic hyperplasia and exacerbation of its related symptoms?: a systematic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00388-3>

31. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor APФ2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

32. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., ... Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

33. Xizi Zheng, Hongyu Yang, Xiaolong Li, Haichao Li, Lingyi Xu, Qi Yu, Yaping Dong, Youlu Zhao, Jinwei Wang, Wanyin Hou, Xin Zhang, Yang Li, Feng Hu, Hong Gao, Jicheng Lv, Li Yang. Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov 6;15(11):1549-1556. <https://doi.org/10.2215/CJN.04780420>.

34. Chu, K. H., Tsang, W. K., Tang, C. S., Lam, M. F., Lai, F. M., To, K. F., ... Lai, K. N. (2005). Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*, 67(2), 698–705. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x>

35. Justin C Lacey, Benjamin A Miko, Marcus R Pereira. The solid organ transplant recipient with SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021 Aug 1;26(4):412-418. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000888>.

36. Napoli, C., Benincasa, G., Criscuolo, C., Faenza, M., Liberato, C., & Rusciano, M. (2021). Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunology Letters*, 231, 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.001>

37. Abdolreza Esmaeilzadeh, Davood Jafari, Safa Tahmasebi, Reza Elahi, Elnaz Khosh. Immune-Based Therapy for COVID-19. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1318:449-468. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_26

38. Azzi, Y., Bartash, R., Scalea, J., Loarte-Campos, P., & Akalin, E. (2020). Covid-19 and Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000352>

39. Xiao, Y., & Torok, M. E. (2020). Taking the right measures to control COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 523–524. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30152-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30152-3)

40. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Малхасян В.А., Сазонова Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации.

Новая коронавирусная инфекция и здоровье почек



В.С. Саенко

Д.м.н., профессор института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), врач-методист НМИЦ по профилю Урология Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, (Москва, Россия)

В своем выступлении профессор Владимир Степанович Саенко рассказал о механизме поражения почек при инфекции COVID-19.

Коронавирусная инфекция протекает путём взаимодействия рецептор-связывающего домена (RBD) вирусного шиповидного белка с поверхностным ангиотензинпревращающим ферментом II (АПФ2). Вирус взаимодействует со спайс-белком CD147, экспрессируемым в проксимальных извитых канальцах (ПКТ) нефрона и в инфильтрующих воспалительных клетках, что приводит к острому канальцевому некрозу, просачиванию белка в капсулу Боумена, коллапсирующей гломерулопатии и митохондриальной недостаточности. Одновременно активированные лимфоциты из воспалительных инфильтратов (лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы) в почечном интерстиции разрушают почечные клетки и вызывают цитокиновый шторм перфорина, гранулизина и провоспалительных цитокинов.

В свою очередь, цитокиновый шторм:

- активирует макрофаги, что приводит к эритрофагоцитозу и анемии,
- индуцирует синдром капиллярной утечки и тромбоз, связанные с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром),
- способствует повреждению почечных клеток, также вызванному прямой почечной инфекцией.

В то же время повышенная секреция ключевого цитокина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), активирует:

- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF);
- снижает экспрессию Е-кадгерина;
- увеличивает сосудистую проницаемость и запускает микроциркуляторную дисфункцию.

Таким образом, имеет место ряд потенциальных патофизиологических путей развития острого почечного повреждения (ОПП):

- как результат системной гемодинамической нестабильности;
- риск почечных нарушений возрастает в зависимости от тяжелой острой инфекции и напрямую связан с воспалением и повышением уровня воспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и IL-10 в моче;
- воспаление тканей и местная инфильтрация иммунными клетками может играть критическую роль в повреждении почек, равно как и повреждение эндотелия и микрососудистые тромбы.

Отмечаются значительные изменения в лабораторных тестах, которые указывают на повреждение почек: протеинурия и гематурия выявлены у 44% пациентов с COVID-19, повышение уровней креатинина и азотистых шлаков в сыворотке крови наблюдали у 15,5% и 14,1% больных соответственно.

После острой фазы заболевания (30 дней) у выживших после COVID-19 наблюдались более высокие риски развития ОПП, снижение СКФ, ХПН, серьёзных неблагоприятных почечных событий (MAKE) и более крутого продольного снижения СКФ. Также отмечается, что выжившие после COVID-19 подвергаются более высокому риску любого заболевания почек. Таким образом, высокие риски неблагоприятных исходов для почек подчёркивают необходимость интеграции помощи почкам в качестве компонента междисциплинарной пост-острой помощи при новом коронавирусе [Bowe B. et al., JASN, 2021].

В 2019 и 2020 годах на территории РФ было отмечено резкое снижение заболеваемости мочекаменной болезнью (11,4%), которое, однако, обусловлено снижением доступности и качества первичной медицинской помощи в период пандемии, в особенности в течение её первого года. Кризис здравоохранения, вызванный распространением коронавируса, привел к перестройке урологической деятельности [Korkes F. et al., Int Braz J Urol, 2022].

Так, пандемия напрямую повлияла на количество посещений и выборы метода лечения пациентов с мочекаменной болезнью и особенно камнями мочеточника. Во время COVID-19 большинство урологов изменили свою рутинную клиническую практику и подходы к плановому хирургическому лечению. Рекомендации ■

и приоритетность эндоурологических хирургических вмешательств варьируются в зависимости от региона. В России опубликованы временные методические рекомендации под руководством академика Дмитрия Юрьевича Пушкаря, согласно которым целесообразно перенести сроки оперативного лечения для пациентов с неонкологическими заболеваниями, не угрожающими жизни, до восстановления благоприятной эпидемиологической обстановки [Zhenhua L., Libo M. et al., *Urologia*, 2021].

Нужно заметить, что пандемия COVID-19 не привела к уменьшению количества пациентов с почечной коликой. В период пандемии ее преимущественно следует лечить с помощью медикаментозной экспульсивной терапии при наличии надлежащего контроля боли с тщательным последующим наблюдением. У пациентов отмечаются более выраженный лейкоцитоз, уровень креатинина, увеличение степени гидронефротической трансформации и более высокая частота осложнений. Во время пандемии отмечен рост неотложных процедур по сравнению со средним показателем за соответствующий период трех предыдущих лет [F. Korkes et al. *Int Braz J Urol*. 2022 Jan-Feb;48(1):101-109].

При наличии нескольких тревожных признаков МКБ вмешательство должно быть выполнено в течение 24 часов, чтобы предотвратить необратимое повреждение почек, прогрессирование заболевания или даже смерть. Радикальное лечение камней предпочтительно временному дренированию, чтобы уменьшить число госпитализаций, за исключением случаев наличия инфекции или планируемого этапного лечения. Если же риски пособия перевешивают преимущества для пациента, рекомендуется отложить операцию [Raheem A. A. et al., *Afr J Urol*, 2020].

В 2022 году опубликованы данные по консенсусу (позиции 53 ключевых лидеров общественного мнения в Эндоурологическом обществе из 36 стран). Он достигнут по 64 из 84 (76%) вопросов [K. B. Scotland, *J of Endourol*, 2022].

Выводы консенсуса:

- по возможности, консультации должны проводиться дистанционно;
- инвазивные хирургические вмешательства у пациентов с мочекаменной болезнью следует проводить в ситуациях высокого риска (инфекция, почечная недостаточность и т. д.);

- для предотвращения аэрозолизации спинальная анестезия предпочтительнее общей;
- лечение бессимптомных камней в почках следует отложить;
- первичное окончательное лечение обструктивных или симптоматических камней (как почечных, так и мочеточниковых) предпочтительнее временного дренирования;
- экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию следует применять при обструктивных камнях мочеточника.

Также выделяется ряд факторов риска развития мочекаменной болезни на фоне коронавирусной инфекции [Brown C. M. et al., *Urol Res*, 1994; Robertson W. G., *Urolithiasis*, 2015; Asplin J. R., *Invest Urol*, 1978].

- пресыщение мочи литогенными ионами и анионами, приводящее к оксидативному стрессу, повреждению канальцевого эпителия и базальной мембраны петли Генле, прямых кровеносных или лимфатических сосудов, может обеспечить условия для образования мочевых кристаллов;
- нарушение интраренального кровотока и транспорта мочи — чем дальше перенасыщенный раствор находится в покое, тем выше вероятность осаждения кристаллов;
- дефицит ингибиторов кристаллизации и агрегации кристаллов (эффект сомнителен, поскольку может быть подавлен высокими концентрациями минералов в перенасыщенной моче), присутствие активаторов камнеобразования (мочевая кислота, уромодулин);
- стойкие изменения рН мочи;
- локальные анатомические и функциональные изменения.

Одной из наиболее опасных особенностей COVID-19 является цитокиновый шторм — реакция иммунной системы, при которой наблюдается повышенное количество провоспалительных цитокинов. Также при вирусной инфекции наблюдается склонность системы гемостаза больных к гиперкоагуляции крови и избыточному тромбообразованию и тромбовоспалению, приводящему к развитию артериальных и венозных тромбозов. Вместе с тем характерны гиперактивация иммунной системы, повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 [Terpos E. et al., *Obst Gyn Reproduct*, 2020; Connors J. M. et al., *J Thromb Haemost*, 2020; Бурячковская Л. И. и соавт., *Consillium Medicum*, 2021]. ■

Пресыщение мочи камнеобразующими ионами и анионами (Ca, Oх, ГАП) может вызвать травму клеток почечных канальцев и базальной мембраны, в результате митохондриальной дисфункции — развивается оксидативный стресс.

Как следствие, вспышки COVID-19 могут создавать экономические проблемы, ограниченная доступность или проблемы с санитарией способны стать причинами нежелательных изменений в диете. Также характерное изменение некоторых питьевых и пищевых привычек пациентов может способствовать снижению потребления соли, белка, фруктов и овощей. Следовательно, важность качественной диеты нужно по возможности обсуждать со всеми пациентами [Bagga H. S. et al., *Urol Clin North Am*, 2013; Воробьева Е. Н., *Атеросклероз*, 2010; Tavasoli S., *Environ Health Prev Med*, 2021].

В исследовании Stroller V. L. et al. от 2004 года предполагалась этиологическая связь сосудистого компонента vasa recta с образованием камней в почках [Stoller V. L., *J Urol*, 2004]. Как следствие, турбулентность потока крови в основании почечного сосочка предрасполагает к развитию воспаления, стимулированию атеросклероза и кальцификации. Гиперосмолярная микросреда может привести к накоплению воспалительных цитокинов.

Характерно уменьшение градиента кислородной емкости от коры почки до окончания сосочка [Edwards A. et al., *Am J Physiol, Renal Physiol*, 2011; Welch W. J. et al., *Kidney Int*, 2001].

Как подчеркнул Владимир Степанович, эндотелиальная дисфункция (системная патология состояния эндотелия) — это ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и их осложнений, таких как сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, заболевания почек и печени, воспалительные и инфекционные заболевания. Общеизвестно, что основным фактором повреждения эндотелия сосуда является активизация процесса воспаления в интиме сосудов, и этот процесс сопровождается образованием свободных радикалов [Bagga H. S. et al., *Urol Clin North Am*, 2013]. Нарушение кровотока может привести к атеросклеротическим изменениям и кальцификации в стенке сосуда и базальной мембране петель Генле с последующим разрастанием глубоко в интерстиций сосочка и формированием бляшки.

На сегодня задокументирована связь между эндотелиальной дисфункцией и мочекаменной болезнью. В исследовании 2010 года, проведенного под руководством Петра Витальевича Глыбочко, авторы указали на значительное повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови, свидетельствующее о сосуществовании эндотелиальной дисфункции у пациентов при МКБ [Glybochko P. V. et al., *Urologiia*, 2010]. В 2017 году Yencilek E. и соавторы продемонстрировали и подтвердили наличие эндотелиальной дисфункции у людей с МКБ [Yencilek E. et al., *Urolithiasis*, 2017].

Особенность строения vasa recta — их стенка состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, роль их адвентиции выполняет интерстициальная ткань. Пульсация внутривисцеральных сосудов создает пульсовую волну в канальцах, способствуя продвижению мочи в сторону наименьшего сопротивления (из нисходящего отдела петли Генле в восходящий, из канальцев в собирательные трубочки, дальше — в канальцы Беллини и почечные чашечки) [Robertson W. G., *Urolithiasis*, 2015].

Также отмечается характерная гиперактивация иммунной системы. Предполагается, что отложение гидроксипатита в почке происходит в качестве защитного механизма для уменьшения почечного воспаления, при вторичной гипероксалурии или многократном воздействии кристаллурии CaOx, вызывающих сильный иммунологический ответ. Таким образом, можно сделать несколько выводов:

- камни CaOx образуются и рецидивируют из-за активации воспалительных промоторов в почке;
- воспалительные (M1) макрофаги являются важным модулятором образования CaOx-камня;
- противовоспалительные, заживляющие (M2) макрофаги предотвращают CaOx-индуцированное воспалительное повреждение;
- макрофаги M1 и M2 играют противоположные роли в развитии нефролитиаза.

Модуляция иммунного ответа может обеспечить средства как для активации, так и для предотвращения рецидивов камнеобразования у определенных лиц [Dominguez-Gutierrez P. R. et al., *Current Opin Urol*, 2020]. ■

Следовательно, пресыщение мочи камнеобразующими веществами, нарушение интратрениального кровотока и скорости продвижения мочи, выраженность гипоксии, активность оксидативного стресса, интерстициального воспаления и клеточной травмы создают предпосылки для образования, агрегации и агглютинации кристаллов.

Для COVID-19 характерны:

- нарушения реакций иммунной системы — повышенное количество провоспалительных цитокинов;
- нарушения кровообращения в различных органах в результате тромбовоспаления, развития артериальных и венозных тромбозов;
- повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов;
- гиперактивация иммунной системы.

В итоге, у больных, перенесших COVID-19, возрастает вероятность риска инициации камнеобразования [Khan S. R. et al., *Am J Pathol*, 1982].

Как напомнил Владимир Степанович, мочевыводящие пути в принципе нестерильны, каждый человек имеет сложную микробную сеть в мочевыводящих путях, и любой дисбаланс может играть важную роль в развитии симптомов и заболеваний даже при функциональных расстройствах. У пациентов с почечными камнями наблюдается выраженный дисбактериоз (низкое разнообразие) микробиоты мочи — в первую очередь, на основе кальция.

Антибактериальная терапия COVID-19 ведёт к нарушению микробиома индивидуума: уропатогены могут изменять химический состав мочи и усиливать литогенные свойства мочи, а также приводят к повреждению слизистой канальца и усиливают адгезию кристалла к канальцевым клеткам. Эндотоксины являются ещё одним фактором, предположительно участвующим в патогенезе за счет воспаления, увеличения проницаемости кровеносных и лимфатических сосудов. Уропатогены могут способствовать камнеобразованию за счет тенденции образовывать биоплёнки. Особенного внимания требует фосфатный инфекционный нефролитиаз.

Пероральные цефалоспорины, фторхинолоны, сульфаты, нитрофурантоин и пенициллины широкого спектра связаны с повышением скорректированных шансов развития нефролитиаза среди детей и взрослых. Антибиотики индуцируют изменения канальцевого обмена литогенных веществ. Имеется также тенденция к снижению цитрата мочи и значения рН среди тех, кто принимал антибиотики. Можно сделать вывод, что использование антибиотиков в общей сложности в течение двух и более месяцев в раннем и среднем взрослом возрасте самостоятельно связано с более высоким последующим риском развития почечных камней в дальнейшей жизни [Stern J. M. et al., *Urolithiasis*, 2016].

Ряд особенностей течения болезни наблюдается при «инфекционных» фосфатных камнях.

Уреазопродуцирующая микрофлора, разрушая мочевины, приводит к чрезмерному образованию аммиака и углекислого газа, которые гидролизуются в аммиак и бикарбонат, подщелачивая мочу. Наличие инфекции и воспаление приводят к повышению секреции слизи, которая выступает матрицей для агрегации кристаллов. Кристаллизация аммония и магния в щелочной среде не имеет локализованной начальной точки и может встречаться одновременно по всей чашечно-лоханочной системе и мочевыводящих путях. Струвитные камни растут чрезвычайно быстро, коралловидные камни могут формироваться всего за несколько недель. Следствия этих факторов — фосфатный нефролитиаз и щелочные циститы.

У «инфекционных» камней есть ряд характерных особенностей лечения [Tahri A. *Toxicology*, 2018]:

- распространенные антибиотики с трудом проникают внутрь камня, чтобы обеспечить антибактериальный эффект до и после операции;
- карбапенемовые антибиотики, широко используются в случаях тяжёлых инфекций и мультирезистентных инфекций;
- однако ежегодно увеличивается резистентность к ним;
- кроме того, последние исследования показывают, что карбапенемовые антибиотики обладают нейротоксичностью и могут усугубить образование камней в почках; ■

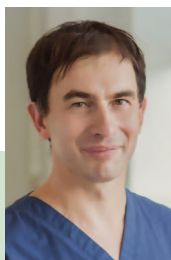
- при оставлении инфицированных камней/ фрагментов практически невозможно искоренить инфекцию и добиться стерилизации мочи;
- но даже если стерилизация мочи может быть достигнута антибактериальной терапией, то реинфекция может отмечаться очень часто, так как бактериальная флора находится не только в биоплёнках, но и в структуре самого камня;
- необходимо полное удаление инфекционных — струвитных камней;
- важен посев удаленного мочевого камня для эффективной послеоперационной антибактериальной терапии;
- длительный курс антибактериальной терапии в соответствии с выявленным возбудителем и его чувствительностью к антибиотикам;
- длительное подкисление мочи — метионин, аскорбиновая кислота (≈ 1000 мг (500–2000 мг));
- ацетогидроксамовая кислота для пациентов с остаточными или рецидивирующими струвитными камнями может быть предложена только после того, как хирургические варианты лечения исчерпаны (62% пациентов прекращает терапию из-за побочных эффектов);
- при смешанном «инфекционном» и метаболическом камне показано проведение метаболической оценки и соответствующая коррекция выявленных нарушений.

Таким образом, влияние COVID-19 на почки и камнеобразование можно считать неоспоримым, однако некоторые аспекты коронавирусной инфекции при МКБ еще требуют продолжения исследований. Пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, может быть целесообразным применение комплексов для улучшения функционального состояния мочевыводящих путей. ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.



COVID-19 и инкрустирующий цистит



К.Л. Локшин

Д.м.н., руководитель клиники оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS clinics & hospitals, (Москва, Россия)

В настоящее время основным документом, регламентирующим диагностику и лечение инкрустирующего цистита (ИЦ), являются рекомендации Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям, в свежайшей редакции от 2022 года.

Впервые это заболевание было описано Francois в 1914 году. В 1925 году установлено, что его причиной являются уреапродуцирующие бактерии, а в 1986 году показано, что основным возбудителем является *Corynebacterium urealyticum*. Также показано, что в патогенезе могут участвовать *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus* (*Haemolyticus* и *Viridans*), *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium glucuronolyticum* и *Arcanobacterium pyogenes* [Els Van de Perre E. et al., *Front Med*, 2020].

В этиопатогенезе инкрустирующего цистита *Corynebacterium urealyticum* — комменсальная бактерия у 25% госпитализированных пациентов (преимущественно в области промежности). Использование антибиотиков широкого спектра способствует колонизации *Corynebacterium urealyticum* на коже. Характерен высокий тропизм к уротелию. Рекомендуются урологические процедуры — способ доставки в мочевого тракт.

Выделяется ряд факторов риска возникновения ИЦ:

- иммуносупрессия;
- длительная госпитализация;
- антибиотикотерапия;
- урологические манипуляции, катетеризация (особенно длительная).

Что касается механизмов воздействия COVID-19 на уротелий, SARS-CoV-2 имеет средство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). ■

Сердце, подвздошная кишка, пищевод, мочевой пузырь (2,4% АПФ2 положительных клеток в уротелии мочевого пузыря) и почки (4% АПФ2 положительных клеток в проксимальных извитых канальцах) могут быть подвержены высокому риску вирусной инвазии). Возможно, также возникает SARS-CoV-2-обусловленное нарушение кровотока в стенке мочевого пузыря, локальный эндотелиит, осложняющийся тромбозом сосудов различного калибра [*Новицкий А. и соавт., Экспериментальная и клиническая урология, 2021*].

У пациентов, проходящих лечение от коронавируса, можно выделить несколько факторов риска развития инкрустирующего цистита. Лечение дексаметазоном и биологическая терапия (тоцилизумаб) приводит к развитию иммуносупрессии. Другие факторы — длительная госпитализация (семь и более дней), антибиотикотерапия (применяются два-три антибиотика: фторхинолоны, цефалоспорины, макролиды), длительная катетеризация мочевого пузыря, ишемия и воспаление стенки мочевого пузыря.

Для диагностики ИЦ проводятся общий анализ мочи (щелочная среда, лейкоциты, эритроциты, кристаллы струвита или карбоната). Посев мочи — длительная культивация, обогащенные среды, полирезистентность микроба (АГ, ЦС, ко-тримоксазол, КП, Ф, НФ, ФХ). ПЦР-диагностика, секвенирование ДНК, масс-спектрометрия). Также применяются УЗИ мочевого пузыря / нативная МСКТ и цистоскопия с биопсией или без.

При лечении ИЦ применяются системная антибиотикотерапия (в/в ванкомицин, тейкопланин или линезолид), закисление мочи пероральными препаратами, такими как ацетогидроксамовая кислота, пропионгидроксамовая кислота, хлорид аммония, витамин С, клюквенный морс и L-метионин. Кроме этого, для закисления применяются ирригации мочевого пузыря с применением трехходового катетера: 10%-ным раствором гемиацедрина (запрещен американской FDA), а также растворами на основе лимонной кислоты Suby G или раствором Томаса С24).

В ряде случаев необходимо эндоскопическое удаление солевых депозитов (ТУР, лазерное удаление).

Таким образом, лечение пациентов с COVID-19 тяжелого течения в стационаре сопряжено с повышением риском развития инкрустирующего цистита, причем выявление самого частого его возбудителя — *Corynebacterium urealyticum* — затруднено в связи с необходимостью длительной культивации или использования специальных сред. Залогом успешного лечения ИЦ является комплексный подход: подбор корректного антибиотика, эндоскопическое удаление инкрустаций и закисление мочи.

Также в составе комплексной терапии ИЦ можно использовать препараты для купирования симптомов дизурии, чтобы облегчить состояние больного (Прим.ред.). ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.



Влияние COVID-19 на эректильную функцию и сексуальное здоровье



С.И. Гамидов

Д.м.н., профессор, руководитель отделения андрологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и урологии, (Москва, Россия)

Сексуальная функция у мужчин состоит из нескольких компонентов: либидо, эрекции, эякуляции и оргазма.

Андрогены, в частности тестостерон, являются естественными стимуляторами и поддерживают сексуальную функцию у мужчин.

Достаточный уровень тестостерона необходим для возникновения сексуального влечения, эякуляции, полового акта и наличия спонтанных эрекций, которые имеют трофическое значение для полового члена [Matsumoto A. M. et Al. *Bio Sci Med Sci*, 2002; Mills T. M. *J Androl*, 1996].

Роль тестостерона в физиологии эрекции подтверждается рядом факторов [Morale A., *Aging Male*, 2001]:

- кастрация связана со снижением сексуального интереса и эректильной функции;
- антиандрогены приводят к эректильной дисфункции;
- терапия андрогенами улучшает сексуальную функцию у мужчин с гипогонадизмом.

На сегодня остро актуальными оказываются вопросы о том, как влияют андрогены на течение COVID-19 и, в свою очередь, как влияет COVID-19 на уровень тестостерона.

Среди инфицированных COVID-19 было установлено, что у мужчин, по сравнению с женщинами, развились более тяжелые осложнения, они чаще подлежали госпитализации (60% против 40%), чаще нуждались в интенсивной те-

рапии (78% против 22%), и у них хуже клинический исход [Montopoli M., *Ann Oncol*, 2020]. COVID-19 также поразил мужчин больше, чем женщин, проявляясь более тяжелым течением заболевания и более высоким уровнем смертности. Андрогены могут быть ответственны за более тяжелое течение заболевания, поскольку рецепторы андрогенов могут участвовать в проникновении вирусных клеток в организм [Kaynar M. et al., *Int J Import Res*, 2022].

Помимо этого, обследование 4532 пациентов мужского пола показало, что пациенты с раком предстательной железы (РПЖ), получающие максимальную андрогенную блокаду (МАБ), имели более низкий риск заражения COVID-19 по сравнению с теми, кто не получал данный вид терапии (OR 4,05) [Montopoli M, et al. *Ann Oncol*. 2020. PMID: 32387456].

Вместе с тем более свежие данные не обнаружили различий в смертности среди пациентов с COVID-19, получавших и не получавших МАБ [Schmidt A. L., *Jama Netw Open*, 2021]. В соответствии с этими данными, два недавних метаанализа также не обнаружили защитного эффекта МАБ против инфекции COVID-19 или тяжести заболевания [Karimi A, *Urol J*, 2021; Motlagh R. S., *World J Urol*, 2021].

Некоторые исследования также показали, что более низкие уровни сывороточного тестостерона среди инфицированных мужчин были связаны с худшими исходами. Пациенты с низким уровнем тестостерона чаще нуждались в интенсивной терапии и умирали [Rastrelli G., *Andrology*, 2021; Ory J., *Urology*, 2020; Salonia A., *Andrology*, 2021].

Выделяется ряд возможных механизмов негативного влияния низкого тестостерона на течение COVID-19. В частности, одним из возможных объяснений низкого уровня тестостерона как фактора риска инфекции COVID-19 является неотъемлемая связь между дефицитом тестостерона и сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, которые также являются факторами риска тяжести заболевания COVID-19.

Кроме того, низкий уровень тестостерона был связан с более высокими уровнями системных воспалительных цитокинов, что также могло привести к ■

усилению воспалительной реакции и неблагоприятным последствиям [Zhou Y., Chi J., *Metab Res Rev*, 2021; Fersan U., *Obesity*, 2021; Gao F., *Diabetes Care*, 2020; Sattar N., *Circulation*, 2020; Parohan M., *Aging Male*, 2020; Goha A., *Clin Cardiol*, 2020; Pozzilli M., *Metabolizm*, 2020].

Также у 12 пациентов с коронавирусом, по сравнению с контрольной группой того же возраста, были обнаружены более высокие уровни ЛГ, но не было различий в сывороточном тестостероне между группами [Ma L., *J Med Virol*, 2021]. У пациентов с COVID-19 были более низкие уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона по сравнению с контрольной группой, но эти различия исчезли после лечения азитромицином и гидроксихлорохином [Temiz M. Z., *Andrologia*, 2021].

При масштабном исследовании также были обнаружены значительно более низкие уровни тестостерона у мужчин с коронавирусом по сравнению со здоровыми людьми (10,4 против 2,5 нмоль/л, $p < 0,001$) [Salonia A., *Andrology*, 2021]. Эти же авторы отмечали повышение уровня тестостерона через семь месяцев у 87,6% мужчин, однако более чем у 50% мужчин уровень тестостерона соответствовал критериям дефицита. Данный факт указывает на потенциальную долгосрочную связь между COVID-19 и гипогонадизмом.

Вместе с тем стоит иметь в виду, что эти работы имеют ограничения как по количеству обследованных пациентов, так и по дизайну, поскольку уровни тестостерона до заражения не оценивались.

Что касается воздействия на эректильную функцию, во время пандемии отмечено значительное увеличение продаж ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Возможно, это объясняется повышением уровня сексуальной активности в условиях карантина (отдых, свободное время и т. д.). Но в то же время другая теория — увеличение распространенности сексуальной дисфункции из-за стресса, тревоги, последствий перенесенной инфекции и приема токсических препаратов.

По данным заполнений Опросника сексуального здоровья при сравнении мужчин с историей инфекции COVID-19 ($n = 25$) и без нее ($n = 75$), у пациентов с коронавирусом в анамнезе частота развития эректильной дисфункции (ЭД)



была достоверно выше, чем в группе без истории COVID-19 (28% против 9,33%; $p=0,027$). Результаты логистического регрессионного анализа подтвердили значительное влияние COVID-19 на развитие ЭД независимо от других факторов (психологического статуса, возраста и ИМТ). При этом пациенты с ЭД с большей вероятностью имели коронавирус после поправки на возраст и ИМТ (OR 5,27; 95% ДИ: 1,49–20,09) [Sansone A. et al., *Andrology*, 2021].

К возможным путям воздействия COVID-19 на сексуальную функцию мужчин относятся психологический и биологический, а также путь нарушения доступа к медицинской помощи [Hsieh T. C. et al., *Sex Med Rev*, 2021].

Среди непосредственно биологических механизмов влияния COVID-19 на эректильную функцию [Pons S., *Crit Care*, 2020; Bernard I., *Viruses*, 2020; Slomski A., *JAMA*, 2021; Kwong A. S. F. et al., *Br J Psychiatry*, 2020]:

- психологический компонент: увеличение количества больных с психическими расстройствами во время пандемии и частое использование лекарств для лечения этих состояний (СИОЗС);
- повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиальная дисфункция);
- наличие внеклеточных вирусных частиц COVID-19 и эндотелиальной дисфункции в кавернозных телах у мужчин с инфекцией COVID-19 в анамнезе;
- частое использование лекарств с неблагоприятным воздействием на сексуальное здоровье у данной категории больных.

С учетом всего перечисленного открытым остается достаточно широкий ряд вопросов:

- Влияет ли COVID-19 на сексуальную функцию у мужчин?
- Какие компоненты сексуальной функции страдают после перенесенной COVID-19 инфекции?
- Каковы патогенетические механизмы сексуальных нарушений при COVID-19?
- Влияет ли тяжесть коронавируса на частоту сексуальных нарушений?
- Когда следует ожидать возникновения этих нарушений?
- Какие факторы риска сексуальных нарушений наблюдаются у этой категории больных? ■

- Эти нарушения носят временный или стойкий характер?
- В какие сроки следует ожидать восстановления эректильной функции после перенесенного COVID-19?
- Каковы пути профилактики и реабилитации сексуальных нарушений после COVID-19?

На все эти вопросы можно ответить только после многоцентровых исследований достаточной продолжительности. ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.



Результаты проспективного исследования по оценке тестикулярной функции у пациентов с COVID-19



Л.Г. Спивак

Д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья Сеченовского университета, специалист по проведению клинических исследований лекарственных препаратов (Москва, Россия)

Пандемия вынудила медицинское сообщество исследовать потенциальное негативное влияние последствий коронавирусной инфекции на различные органы и системы человеческого организма, и тестикулярная функция — не исключение. На сегодня исследований, рассматривающих эту тему, ещё немного, и достоверные выводы делать рано: предстоит рассмотреть воздействие SARS-CoV-2 на уровень тестостерона, показатели сперматогенеза и влияние на ткань яичка.

Доктор рассказал о собственном исследовании, в которое после проверки на критерии включения, вошли 74 пациента основной (с коронавирусом) и 49 — контрольной группы (здоровых).

В основной группе 44 мужчины оказались способны и 30 — неспособны предоставить образцы эякулята. В контрольной — также 44 способны и 5 — неспособны. В основной группе семеро пациентов не явились на повторный осмотр через три месяца, в итоге были проанализированы данные 37 пациентов в основной группе и 44 — в контрольной.

Анализ крови показал снижение уровня тестостерона ниже нормы в 27,3% пациентов с коронавирусной инфекцией (12/44). Средний уровень был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев $7,3 \pm 2,7$ нмоль/л против $13,5 \pm 5,2$ нмоль/л, $p < 0,001$. ■

Через три месяца после выписки уровень тестостерона вернулся к норме — $13,7 \pm 4,5$ нмоль/л и не отличался от уровня тестостерона здоровых добровольцев.

Отмечалось небольшое увеличение уровней ЛГ и ФСГ по сравнению с добровольцами $3,5 \pm 1,85$ мМЕ/л против $2,8 \pm 1,1$ мМЕ/л ($p = 0,04$) и $5,6 \pm 3,32$ мМЕ/л против $3,6 \pm 1,9$ мМЕ/л ($p = 0,002$). Показатели оставались в пределах нормы.

Через три месяца показатели снизились и не отличались от таковых в группе добровольцев. Статистически значимых изменений уровня пролактина обнаружено не было.

Отмечено снижение подвижности сперматозоидов у пациентов с COVID-19: 58,8% неподвижных сперматозоидов во время болезни и 47,4% после выписки ($p = 0,005$). Также наблюдалось снижение количества живых сперматозоидов по сравнению с добровольцами – 47% и 72% соответственно ($p = 0,001$). Данные показатели вернулись к норме через три месяца после выписки.

В части морфологии выявлено снижение процента нормальных сперматозоидов у пациентов с COVID-19 с возвращением к норме через три месяца.

Не было отмечено изменений в количестве лейкоцитов. Эритроциты в сперме достоверно чаще встречались у пациентов с COVID-19 по сравнению с результатом после выписки или у добровольцев (18% против 4,5%).

Результаты MAR-теста для IgA and IgG во время госпитализации не отличались. Однако произошел рост обоих показателей по сравнению с добровольцами через три месяца. Несмотря на то, что эти результаты были статистически достоверными, только у одного пациента они вышли за пределы нормы.

Всем пациентам выполняли доплерографическое исследование органов мошонки во время болезни и через три месяца после выписки. Никаких значимых находок в кровотоке выявлено не было.

Средний возраст умерших от COVID-19 составил $50,5 \pm 10,6$ (35–65).



Патологические находки выявлены у 18 из 20 пациентов.
ПЦР-РВ тест на SARS-CoV-2 был положительным у всех 20 пациентов.

Исследователями сделан ряд основных находок:

- Очаговая десквамация герминативного эпителия и снижение его количества.
- Отслаивание базальной мембраны, закупорка семявыносящих канальцев, признаки воспаления.

- Гипосперматогенез (5 ± 1 баллов по шкале Джонсена).
- Утолщение интерстициального компонента и отек.
- Во всех образцах — воспалительная инфильтрация внутриканальцевых просветов.

- Внутрисосудистые тромбозы и эндотелиит. Просветы сосудов полнокровны, с признаками формирующихся тромбозов. Протеины нуклеокапсида и спайк-протеин в ядрах и цитоплазме в сперматогенных, эпителиальных клетках и клетках Лейдига, эндотелиоцитах и околоканальцевых сосудах.

В заключение Леонид Григорьевич отметил, что COVID-19 и его лечение значимо влияют на уровень мужских половых гормонов и качество спермы в ходе болезни. Морфологические исследования аутопсийного материала подтверждают воспаление и присутствие вируса в ткани яичка.

Однако необходимо отметить, что данное негативное влияние проходит через три месяца после выздоровления независимо от тяжести перенесенной инфекции. ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.



Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на здоровье предстательной железы



Е.С. Шпиленья

Д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова», заведующий урологическим отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), (Санкт-Петербург, Россия)

На заседании экспертного совета «Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на здоровье мочеполовой системы.

Нерешенные вопросы диагностики и постковидной реабилитации» д. м. н., профессор кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Евгений Семенович Шпиленья рассказал о возможных механизмах влияния и последствиях перенесенной коронавирусной инфекции для предстательной железы.

В своем выступлении Евгений Семенович затронул вопросы о том, как изменилась структура заболеваемости предстательной железой на фоне COVID-19, как сегодня работает организация помощи при ее заболеваниях, может ли SARS-CoV-2 в принципе взаимодействовать напрямую с предстательной железой, и какие осложнения после перенесенного заболевания, в случае благоприятного исхода, несет для предстательной железы.

Как напомнил профессор, предстательная железа является наиболее оперируемым в урологии органом по поводу гиперплазии (ДГПЖ) и рака (РПЖ). Во время пандемии плановые пациенты с коронавирусом, которые оказывались в операционных, вдруг продемонстрировали крайне драматичную статистическую ситуацию. У них наблюдались шок, бактериальные инфекции, а также высочайшие проценты сердечно-сосудистой недостаточности. Характерна была необходимость тяжелых и длительных мероприятий в интенсивной терапии, смертность при плановых операциях поднялась до 20% [1]. Следовательно, многими специалистами было принято решение отложить лечение пациентов, тем более с доброкачественными, не угрожающими жизни ситуациями до стабилизации эпидемиологической обстановки и до понимания всех происходящих процессов. Была создана «группа быстрого реагирования» Европейской ассоциации уроло-

гов, которая мгновенно определила четыре приоритетных уровня для урологической активности хирургов [2].

- Низкий приоритет — когда лечение возможно отложить на шесть месяцев.
- Промежуточный приоритет — если вред возможен, но маловероятен, лечение откладывается на четыре месяца.
- Высокий приоритет и Чрезвычайная ситуация, которые требуют, несмотря на обстановку, оперировать даже в «красной зоне» урологических отделений.

В последних двух категориях диапазон возможных расстройств очень малый: в основном речь идет об острой задержке мочи или тампонаде.

Российское урологическое сообщество тоже отреагировало: были созданы рекомендации рабочей группы Минздрава, которые в целом созвучны с европейскими [3].

Если говорить о лечении заболеваний предстательной железы, изменения затронули в том числе амбулаторную практику. Значительно уменьшилось число консультаций, снизился объем работы амбулаторных врачей. Опрос, в котором приняли участие более тысячи российских урологов, свидетельствует о том, что количество плановых консультаций уменьшилось на 75%, плановых операций — на 71%. Даже онкоурология вынуждена была отодвинуть работу с предстательной железой. На этом фоне вырос объем экстренных вмешательств. В совокупности это выражено повлияло на эпидемиологическую картину по заболеваниям предстательной железы [4].

Особое внимание стоит обратить на то, что мужской пол является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Здесь играет свою роль совокупность факторов: гендерные различия рецепторов, иммунные функции, половые гормоны и т. д. Благодаря такому наблюдению открылись новые возможности для исследований [5].

В частности, мужчины имеют больше рецепторов АПФ2, чем женщины, и они имеют большую экспрессию в легких и сердце. Различия в способностях иммунной защиты приводят к различиям в исходах COVID-19 между мужчинами и женщинами. Мужчина, особенно с возрастом, теряет свой иммунитет и усугубляет ковидные риски, но и молодой нормогонадный мужчина, по сравнению с женщиной аналогичного возраста, склонен к развитию притупленного иммунного ответа против SARS-CoV-2, подвергаясь меньшему вирусному клиренсу, большему вирусному выделению и системному распространению заболевания [6].

На фоне гипогонадизма в старшем возрасте добавляются многие фоновые системные проблемы: снижение уровня тестостерона, сердечно-сосудистые ■

и метаболические нарушения, дисфункция иммунной системы, приводящие к более тяжелым последствиям. Согласно некоторым наблюдениям, пациенты мужского пола с андрогенной алопецией подвергаются большему риску развития тяжелых случаев COVID-19, что подтверждается анализом количества госпитализаций [7; 8].

Как заключил Евгений Семенович, логичным было бы связать уровень андрогенов с течением коронавирусной инфекции. Тестостерон, превращающийся в дигидротестостерон под влиянием фермента 5-AR, увеличивает активность рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и трансмембранной двойной сериновой протеазы (TMPRSS2), необходимых для быстрого проникновения вируса в клетки. Коронавирусная инфекция влияет на андрогенную функцию — снижается уровень тестостерона, что негативно влияет на течение заболевания [5]. Известно, что повышенная сывороточная концентрация тестостерона ассоциирована с пониженным уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ-1 и ИЛ-6). Как следствие, высокие уровни тестостерона и дигидротестостерона связаны с лучшей функцией мускулатуры, в том числе дыхательной, и лучшими показателями функции легких у мужчин. Вирус SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную структуру белка, которая определяет его сильное сродство с рецептором АПФ2. В итоге клетки человека, экспрессирующие АПФ2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [9].

В ряде исследований предлагалось использовать эту закономерность в лечении COVID-19, однако для этого необходимо понять, что лечить и какие органы защищать, где в наибольшем количестве располагаются экспрессирующие АПФ2 клетки, «мишени», которые вызывают на себя коронавирус.

В начале пандемии распространено было убеждение, что вирус в основном поражает легкие, однако со временем выяснилось, что обнаружение коэкспрессии АПФ2 и мембраносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2) существует и в других органах, в том числе урологических [10]. При наличии большого количества гистологического материала после летальных исходов удалось наблюдать степень поражения многих органов, в том числе урологических: почек, мошонки, мочевого пузыря, полового члена [11]. Удалось выявить мишени коронавируса [12; 13]:

- почки: АПФ2-положительные клетки в проксимальных извитых канальцах;
- мочевого пузыря: АПФ2-положительные клетки в уротелии мочевого пузыря;
- яички: рецепторы АПФ2 в тканях яичка и клетках Лейдига.

Отдельно стоит осветить тему простатита, в частности дискуссию о возмож-

ности его вирусного патогенеза. Ранее написано множество научных работ, освещающих эту тему и утверждающих о существовании вирусного простатита [14]. После начала пандемии стали возникать новые вопросы. В частности, на вопрос о том, может ли вирус попасть в мочеполовую систему, ответ был получен с помощью лазерной энуклеации предстательной железы: электронная микроскопия показала множественные коронавирусы частицы от 73,3 нм до 109 нм, ПЦР выявила присутствие РНК SARS-CoV-2. Иммунофлуоресцентная и ультраструктурная визуализация выявила экспрессию спайкового белка и DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол) [15].

Соответственно, вирус может попасть в предстательную железу. Остается вопрос о том, может ли он при этом вызвать воспаление. Теоретически это возможно и вполне логично при активации следующего механизма:

- SARS-CoV-2 инфицирует клетку-хозяина, связываясь с АПФ2;
- гиперактивированная система RAS во время инфекции может привести к активации провоспалительных путей и повышенному выбросу цитокинов;
- вирус может привести к обострению симптомов нижних мочевых путей и вызвать воспалительные процессы в предстательной железе.

Вместе с тем предстательная железа — очень хорошо защищенный орган, только 0,32% всех эпителиальных клеток предстательной железы экспрессируют АПФ2, 18,65% экспрессируют TMPRSS2, и лишь 0,61% этих клеток совместно экспрессируют и то, и другое. Следовательно, предстательная железа не является идеально подходящим органом для поражения SARS-CoV-2. При этом существует группа пациентов с COVID-19, которые подвержены заболеваниям простатитом, и для уточнения взаимодействия патологий необходимы дальнейшие исследования.

В то же время предстательная железа — важный репродуктивный орган, который обеспечивает не только объем спермы, но и сложнейшее ее наполнение компонентами. На сегодняшний день не приходится сомневаться в том, что COVID-19 поражает репродуктивную систему мужчин, особенно при наличии системного местного воспаления. Свою негативную роль играет также орхит, который напрямую связан с возможным простатитом, однако, в отличие от простатита, есть однозначные свидетельства его развития на фоне коронавирусной инфекции. Параллельно этому оксидативный стресс при инфекции вызывает внутриклеточное окислительное повреждение сперматозоидов, что приводит к ухудшению их качества и мужскому бесплодию [16]. ■

Есть, однако, и мнение о том, что полная утрата репродуктивной функции мужчинами вследствие специфического воздействия SARS-CoV-2 весьма маловероятна. При проведении ряда исследований у большинства пациентов не удалось обнаружить SARS-CoV-2 в сперме, что дает основание предполагать низкую степень риска передачи SARS-CoV-2 половым путем [17].

Как напомнил Евгений Семенович, крайне негативный вклад в ситуацию внесло нецелевое назначение и употребление антибиотиков. Так, доксициклин разрывает молекулы ДНК сперматозоидов, и на период лечения у пациента формируется кратковременное бесплодие. Джозамицин приостанавливает процесс выработки здоровых и активных сперматозоидов. Также на фоне коронавируса зачастую страдает эректильная функция, причем из-за совокупности сложных факторов. Среди них: эндотелиальная дисфункция как следствие поражения, психологический дистресс, субклинический гипогонадизм, нарушение легочной гемодинамики и сердечно-сосудистые заболевания.

Остается открытым вопрос о возможности взаимосвязи COVID-19, симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и прогрессии гиперплазии предстательной железы. У пожилых мужчин, чаще в виде коморбидного состояния, присутствует ДГПЖ. СНМП могут усиливаться на фоне коронавируса и приводить к осложнению течения этого заболевания, особенно у пожилых людей [18].

На сегодня нельзя говорить о достаточных доказательных данных, которые бы освещали потенциальные механизмы такого взаимодействия, однако исследования в этом направлении идут.

В частности, одна работа объединила 52 исследования, чтобы ответить на вопрос, имеют ли пациенты с ДГПЖ больший риск развития СНМП или иных осложнений на фоне коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 вызывает активацию провоспалительных цитокинов, и это способствует обострению симптомов нижних мочевых путей [19]. Инфекция SARS-CoV-2 андрогенопосредованна, и андрогенные рецепторы играют важную роль в патофизиологии ДГПЖ. Таким образом, нельзя исключить воздействие на рост гиперплазии и связанное с этим нарастание симптомов нижних мочевых путей. Патогенез этого процесса на сегодня представляется относительно ясным. Компоненты ренин-ангиотензиновой системы (RAS) присутствуют в предстательной железе (Ang-II обнаружен в эпителиальном базальном слое предстательной железы, а AT1R был — в гладкомышечных клетках сосудов стромы предстательной железы). Экспрессия АПФ2 и Ang-II повышена у пациентов



с ДГПЖ (Ang-II приводит к клеточному росту). Экспрессия AT1R снижалась у пациентов с ДГПЖ [20]. Блокада RAS может быть предложена в качестве терапевтического варианта у пациентов с ДГПЖ и COVID-19. Еще до пандемии было показано, что фактор воспаления играет роль в прогрессии ДГПЖ.

Евгений Семенович также подчеркнул важность вопроса о том, как традиционное лечение ДГПЖ с применением ингибитора 5-альфа-редуктазы (5-АРИ) проявляет себя в условиях пандемии. Согласно ряду данных, предварительное лечение финастеридом снижает уровни системных цитокинов и провоспалительных медиаторов [21]. Таким образом, воспалительный белок макрофагов будет высвобождаться из изолированных альвеолярных макрофагов, повышать уровни эстрадиола. В литературе выражено мнение о том, что 5-АРИ способны ухудшать способность легких к регенерации за счет повышения уровня андрогенов в эпителии легких. Вывод получается двояконаправленным [22]:

- Согласно первой гипотезе, пациенты, принимающие 5-АРИ, имеют большую склонность к развитию COVID-19, и у них могут развиваться более тяжелые случаи.

- По второй гипотезе, использование 5-АРИ связано с менее тяжелыми симптомами COVID-19, но для достижения эффективного уровня их концентрации могут потребоваться длительные сроки.

Таким образом, с одной стороны, применение 5-АРИ может привести к ухудшению прогрессирования COVID-19 за счет повышения уровня андрогенов, с другой — их применение может способствовать лучшему функционированию иммунной системы за счет снижения ДГТ, увеличения выработки эстрадиола и регулирования иммунных реакций. Исследования и дискуссии продолжаются.

Тема, привлекающая отдельное внимание, — взаимосвязь рака предстательной железы и COVID-19. Известно, что РПЖ — андрогензависимое заболевание. Андрогены усиливают экспрессию TMPRSS2 и дают дополнительное возможное объяснение более высокой восприимчивости мужчин к коронавирусу по сравнению с женщинами. TMPRSS2 считается фактором, способствующим развитию рака предстательной железы (половина всех случаев РПЖ содержит транслокацию, которая размещает регуляторный элемент TMPRSS2 непосредственно перед онкогеном) — здесь наличие связи очевидно. С другой стороны, оценивая диспансерные наблюдения людей в этот период и обращая внимание на маркер ПСА, можно увидеть работы, которые указывают на отсутствие связи SARS-CoV-2 и ПСА. Ни у одного пациента ПСА не превышал верхнюю границу нормального диапазона ■

(4 нг/мл). Отсутствие коэкспрессии АПФ2 и TMPRSS2 в эпителиальных клетках предстательной железы, отсутствие РНК SARS-CoV-2 в простатической секреции пациентов и отсутствие повышения уровня ПСА в плазме у пациентов с пневмонией COVID-19 может навести на мысль о том, что предстательная железа не является органом-мишенью для SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 [14].

Впрочем, результаты других исследований говорят о том, что уровень ПСА значительно повышается у пациента во время активной инфекции COVID-19. Важно, что ПСА в диагностике и наблюдении за заболеваниями предстательной железы в остром периоде инфекции и в раннем периоде после ее лечения может вызвать ложные оценки. Поэтому спектр обследований в такой ситуации следует расширить [23]. Согласно актуальным данным статистики, задержка диагностики, вызванная пандемией COVID-19, привела к увеличению смертности от рака предстательной железы за два года на 17,2%. Сегодня срочно необходима переоценка ситуации и перепроверка критериев [24].

Достаточно убедительная, с точки зрения Евгения Семеновича, гипотеза сейчас формулируется так:

- Инфекция SARS-CoV-2 — андрогенопосредованная.
- Андрогенные рецепторы играют важную роль в патофизиологии РПЖ.
- Прогрессирование РПЖ и связанные с ним симптомы могут быть осложнением COVID-19 через вовлечение АР и метаболические нарушения.

Однако и здесь нельзя делать окончательных выводов. Работа с исследованием данных более 10 тыс. пациентов, преимущественно мужчин, показала, что COVID-19 чаще возникал у пациентов с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем больные РПЖ в состоянии андрогенной депривации реже заражались COVID-19 и реже умирали от этого заболевания по сравнению с другими группами мужчин, включая других пациентов с РПЖ. Возможно заключение, что андрогены делают вирус более вирулентным, что усугубляет тяжесть заболевания у мужчин [25]. Таким образом, можно вывести следующую гипотезу:

- Поступление в клетки вируса SARS-CoV-2 зависит от связывания белков вирусного шипа (S-белки) с АПФ2 и от прайминга S-белков и гена TMPRSS2.
- Андрогенная депривация может снижать агрессивность COVID-19.

На основании этого возможно сформулировать предложение:

1. Мужчинам без РПЖ в высоком риском развития COVID-19 назначать антиандрогенную терапию для предотвращения инфекции.

2. Мужчинам, которые уже заражены коронавирусом, назначать ее для снижения тяжести симптомов.

Однако, изучив литературу, возможно найти исследование, опровергающее эту теорию. В когортном исследовании из 1779 мужчин с РПЖ 102 (7%) были положительными на SARS-CoV-2 и 304 (17,1%) получали андрогенную депривацию. Мужчины, получавшие андрогенную депривацию, были старше (75,5 против 73,8 лет), чаще курили и чаще принимали стероиды. Многофакторный анализ не указал на разницу в риске инфицирования у лиц с раком предстательной железы на терапии андрогенной депривацией (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,54–1,61, $p=0,8$) [26].

Тем не менее можно прийти к выводу, что SARS-CoV-2 способен повреждать предстательную железу и ухудшать течение РПЖ и ДППЖ через сигнализацию АПФ2, механизмы, связанные с AP, воспаление и метаболические нарушения. Необходимы развитие доказательной исследовательской базы и мониторинг лечащих врачей.

Острым остается вопрос о том, что практически полезного возможно предложить с учетом вышесказанного. Евгений Семенович отметил пептиды как потенциальное средство лечения вируса. Он пояснил, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система — это каскад вазоактивных пептидов, организующий ключевые физиологические процессы в теле человека. Вирусы взаимодействуют с PAC через АПФ2 — белок, физиологической функцией которого является угнетение активации PAC, но который также служит рецептором для обоих типов вирусов SARS. Некоторые короткие пептиды продемонстрировали способность замедлять репликацию белков SARS-CoV-2. Эти перспективы сегодня активно исследуются и обсуждаются. Сегодня немало известно о пептидах не только в контексте борьбы с коронавирусом, но также в онкологии и урологии — например, для предупреждения мочекаменной болезни. В распоряжении урологов есть биорегуляторные пептиды с выраженной многокомпонентной простатоспецифичностью [27; 28]. Доступно большое количество работ и многолетний срок наблюдений, подтверждающие их эффективность.

Выделяется ряд простатотропных и мультимодальных свойств простатических пептидов.

1. Иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие.
2. Органотропные, антиагрегатные и антикоагулянтные свойства (препятствие тромбозу венул предстательной железы).
3. Восстановление кровоснабжения предстательной железы. ■

4. Противовоспалительное действие (улучшение микроциркуляции, усиление фибринолитической активности).

5. Синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител, межклеточные взаимодействия и восстановление функциональной активности предстательной железы.

6. Противоотечный, дренирующий эффекты (уменьшение отека и активности воспалительных изменений).

Все эти свойства могут быть полезными для применения в качестве профилактики или реабилитации у пациентов, пострадавших в период пандемии. ■

Источники:

1. Leia S. et al., *E Clinical Medicine*, 2020
2. Ficarra V. et al., *Minerva Urol Nefrol* 2020
3. Пушкарь Д. Ю. и соавт., *Экспериментальная и клиническая урология*, 2020
4. Малхасян В. А. и соавт., *Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19*
5. Камалов А. А. и соавт., 2022
6. Schurz H. et al., *Hum Genomics*, 2019
7. Lisco G. et al., *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021
8. Wambler C. G. et al., *J Am Acad Dermatol*, 2020
9. Lin L. et al., *Emerg Microbes Infect*, 2020
10. Xu H. et al., *Int J Oral Sci*, 2020
11. Lisheng W. et al., *Int J Antimicrob Agents*, 2019
12. Zou X. et al., *Front Med*, 2020
13. Ибишев Х. С. и соавт., *Вестник урологии*, 2021
14. Di Vicanzo A. et al., *Andrology*, 2021
15. Reddy R., *World J Mens Health*, 2022
16. Pallav S., Sulanga D., *Reprod Health Care*, 2020
17. Machado B. et al., *Infect Dis Rep*, 2021
18. Kaya Y. et al., *Int J Clin Pract*, 2021
19. Haghpanah A. et al., *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021
20. Dinh D. T. et al. *Endocrinology*, 2001
21. Pape H. C. et al., *Ann Surg*, 2007
22. Adamowicz J. et al., *Med Hypotheses*, 2020
23. Ahmet E. et al., *Urology*, 2022
24. Ward Z. J. et al., *Lancet Oncol*, 2021
25. Montopoli M. et al., *Ann Oncol*, 2020
26. Klein E. A. et al., *J of Urology*, 2021
27. Лопаткин Н. А. и соавт., 2008
28. Ергаков Д. В. и соавт., *Урология*, 2019

Материал подготовила Зеленская М.П.



Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчины



И.А. Корнеев

Д.м.н., профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

В ходе экспертного совета «Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на здоровье мочеполовой системы. Нерешенные вопросы диагностики и постковидной реабилитации» Игорь Алексеевич Корнеев, профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, рассказал о влиянии перенесенной инфекции COVID-19 на мужскую репродуктивную систему.

Как отметил Игорь Алексеевич, на сегодняшний день доступен ряд свидетельств того, что мужчины болеют коронавирусной инфекцией тяжелее, чем женщины, и дополнительным фактором тут является наличие системных сопутствующих заболеваний [1]. Также низкий уровень тестостерона можно считать предиктором тяжелого течения коронавируса [2].

У пациентов с COVID-19 гипогонадизм часто сочетается с ожирением, а также с ишемической болезнью сердца — факторами риска тяжелого течения коронавируса. Также он сопровождается повышением уровня цитокинового ответа [3]. Исследования сочетания андроген-депривационной терапии у больных раком предстательной железы (РПЖ) с COVID-19 на сегодня дали противоречивые результаты [4]: у некоторых групп пациентов был получен положительный эффект от ее применения.

Как отметил Игорь Алексеевич, похоже, что на фоне коронавирусной инфекции яичко страдает у многих мужчин. Признаки как минимум скрытого гипогонадизма можно выявить по повышению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) [5]. У многих страдают и другие гонадотропные гормоны, ■

снижается их концентрация. В семимесячном исследовании было отмечено снижение уровня тестостерона у мужчин на фоне переживаемой коронавирусной инфекции. Через семь месяцев рост его уровня отмечался у 87,6% пациентов, однако более 50% из них все еще оставались гипогонадны [3]. Впрочем, не всегда известна первичная концентрация этих гормонов у больных, что может снижать достоверность данных.

Игорь Алексеевич напомнил, что яичко — это орган-мишень, который страдает на фоне инфекционно-воспалительного процесса. Так, ряд исследований отмечает учащение случаев орхита у больных с острым респираторным синдромом [6]. Коронавирус может воздействовать на яичко теми же механизмами, за счет системного воспалительного ответа. Ряд публикаций подтвердил наличие вирусных частиц COVID-19 в яичках [7]. Важно, что признаки орхита, скорее всего, часто остаются нераспознанными при поступлении в стационар на фоне общего неблагоприятного состояния пациентов. При этом УЗИ-признаки эпидидимита и орхита выявляются у каждого пятого больного с коронавирусом, причем с возрастом этот риск повышается [8]. К последствиям орхита на фоне COVID-19 относят дегенерацию герминогенных клеток по типу синдрома клеток Сертоли и активацию воспалительных реакций [9].

В ряде случаев COVID-19 обнаруживается в сперме пациентов. Теоретически сохраняется вероятность передачи вируса половым путем, однако неясно, будет ли он при этом угрожать репродуктивной системе партнерши [10].

Помимо этого, наблюдается снижение параметров эякулята в зависимости от тяжести коронавирусной инфекции [11]. Изменения видны в количестве, подвижности и морфологии сперматозоидов. В исследовании отечественных специалистов отмечались тератозооспермия и лейкоспермия у 20% пациентов [12]. Восстановление эякулята после перенесенной инфекции может длиться более 70 дней в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и тяжести болезни [13].

Снижение показателей эякулята и фертильности может быть связано с резким повышением уровня оксидативного стресса при COVID-19 [14]. Также отмечается влияние перенесенного вируса на эректильную функцию у многих

пациентов [15]. Мужчинам, перенесшим коронавирусную инфекцию и планирующим зачатие рекомендуется проконсультироваться у андролога, особенно в первые 3 месяца после заболевания. Для поддержания репродуктивной функции и ускорения ее восстановления подобным пациентам выглядит целесообразно назначение антиоксидантных комплексов.

Вакцинация от коронавируса для показателей эякулята, судя по данным исследований, безопасна. Исследование с применением зарубежной вакцины не выявило изменений в общем числе сперматозоидов, в числе и доле подвижных сперматозоидов [16]. Отечественные исследования с применением российской вакцины также не выявили изменений. Согласно ряду свидетельств, вакцинированные пациенты имеют меньше орхитов и эпидидимитов по сравнению с невакцинированными [17]. ■

Источники:

1. Ankit Kumar S. et al., *J Glob Infect Dis*, 2021
2. Rastrelli G. et al., *Andrology*, 2021
3. Salonia A. et al., *Andrology*, 2021
4. Montopoli M. et al., *Ann Oncol*, 2020
5. Ling Ma et al., *J Med Virol*, 2021
6. Jisn Xu et al., *Biol Reprod*, 2006
7. Achua J. K. et al., *World J Mens Health*, 2021
8. Liao Chen, *J Ultrasound Med*, 2021
9. Ma X. et al., *Cell Mol Immunol*, 2021
10. Purpura L. J. et al., *Emerg Infect Dis*, 2022
11. Holtmann N. et al., *Fertil Steril*, 2020
12. Дашко А. А. и соавт., *Проблемы репродукции*, 2020
13. Hamarat M. B. et al., *Can Urol Assoc J*, 2021
14. Falahieh F. M. et al., *Reprod Fertil Dev.*, 2021
15. Hsieh T.-C. et al., *Sex Med Rev*, 2021
16. Barda S. et al., *Int J Gyn Obst*, 2022
17. Carto C. et al, *Andrologia*, 2021

Постковидный транзиторный гипогонадизм и эректильная дисфункция

Ф.Р. Асфандияров¹, В.А. Круглов¹, С.В. Выборнов¹, К.С. Сеидов¹, А.Ю. Нерсесян², Е.Ю. Круглова³

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань)

² ООО «Консилиум» (Астрахань)

³ Консультативная поликлиника областного клинико-диагностического центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» Минздрава России (Астрахань)

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является одной из крупнейших проблем, стоящих перед здравоохранением в современную эпоху. В настоящее время, наряду с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, предсказуемо приобретают все большую актуальность ближайшие и отдаленные последствия COVID-19. Влияние COVID-19 на андрологическое здоровье в целом и эректильную функцию в частности практически не изучено.

Введение

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила вспышку COVID-19 пандемией, которая стала серьезным испытанием для системы здравоохранения, повлекла за собой беспрецедентные меры по переориентации многопрофильных и специализированных клиник для увеличения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, приостановке выполнения плановых операций, ограничению стационарного и амбулаторного обслуживания тяжелобольных пациентов [1-3].

В настоящее время, наряду с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, все большую актуальность приобретают ближайшие и отдаленные последствия COVID-19 для здоровья населения. В глобальном масштабе исходы и осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, еще только предстоит определить в полной мере. Однако уже сегодня врачи разных специальностей сталкиваются с пациентами, предъявляющими жалобы, которые возможно связаны с перенесенной инфекцией [4].

Осуществляя консультативный урологический прием, мы обратили внимание на значительно количество пациентов, обращающихся с жалобами на сексуальные расстройства, которые они хронологически четко связывают с перенесенной инфекцией COVID-19.

В настоящее время не существует сколько-нибудь общепринятых представлений о влиянии перенесенного COVID-19 на мужское здоровье в целом и эректильную функцию в частности. В связи с этим мы расценивали данную проблему как представляющих научно-практический интерес.

Цель исследования – оценить влияние перенесенной инфекции COVID-19 на эректильную функцию.

Материалы и методы

В условиях медицинских центров г. Астрахани с мая 2020 г. по март 2021 г. проконсультировано 44 мужчины, перенесших COVID-19 пневмонию и обратившихся с ведущими жалобами на выраженное снижение либидо, эректильной функции и качества половых актов после перенесенного заболевания.

Средний возраст пациентов составил $46,7 \pm 5,1$ лет (38–57 лет).

У всех из них был как минимум один положительный результат ПЦР респираторного мазка на COVID-19.

Анамнестически у всех обратившихся, на основании компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, была диагностирована пневмония различной степени тяжести: КТ-1 – у 14% пациентов, КТ-2 – у 66%, КТ-3 – у 20% (рис. 1).

Пациенты с легким течением COVID-19, осложнившимся пневмонией КТ-1, лечение получали амбулаторно, под наблюдением участкового терапевта.

Больные со среднетяжелым и тяжелым течением (пневмония КТ-2 и КТ-3) были госпитализированы в COVID-госпиталь, где прошли основные этапы терапии. При этом 75% из них находились на поддержке увлажненным O₂, а 11% больных проходили лечение в COVID-реанимации с использованием неинвазивной искусственной

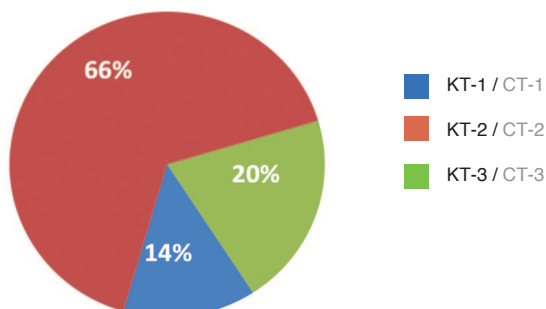


Рис. 1. Степень тяжести пневмонии по данным КТ

вентиляции легких в режиме СРАР (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях – Continuous Positive Airway Pressure) (рис. 2).

Во время болезни все пациенты получали специализированную медицинскую помощь согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальным на момент заболевания.

Сроки обращения за урологической помощью колебались от 3 недель до 2 месяцев после выздоровления от COVID-19 (считая с даты отрицательного мазка или закрытия листа временной нетрудоспособности для работающих пациентов).

В сексуальном плане все пациенты имели постоянных гетеросексуальных партнеров и до заболевания COVID-19 были удовлетворены качеством своей сексуальной жизни и не планировали обращаться за специализированной медицинской помощью.

По данным, предоставленным пациентами, половая активность до заболевания COVID-19 составляла у 9 (20,5%) пациентов 2-3 половых контакта в неделю, у 30 (68,2%) – 1-2 половых контакта в неделю, у 5 (11,3%) – 1 половой контакт в неделю.

Все обратившиеся отмечали снижение полового влечения разной степени тяжести, от вялых периодических желаний до их полного отсутствия в течение от 1 до 3 месяцев после перенесенной COVID-19 пневмонии.

При этом пациенты не были акцентированы на вопросах релаксации, гедонических стремлениях и тем более на продолжении рода. Наибольший дискомфорт им доставляло отсутствие фиксированных форм сексуальных действий. Это выявилось в результате проведенных бесед с пациентами, так как самостоятельно прийти к этому выводу они не могли. Поэтому многие из них усилием воли заставляли себя совершать коитус, в большинстве случаев (67%) под психологическим давлением постоянных половых партнерш. Это в итоге приводило к конфликтам, что еще более отягощало эмоциональную обстановку.

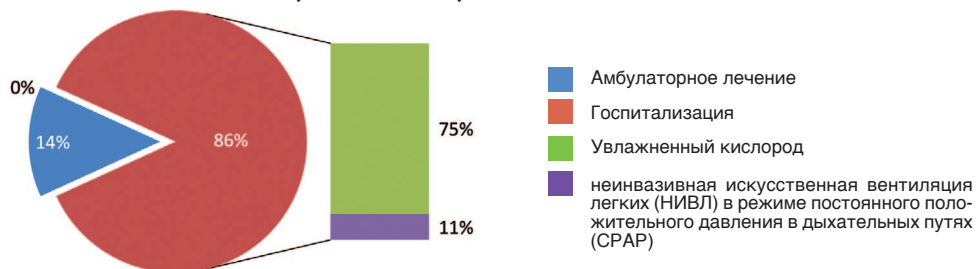


Рис. 2. Варианты ведения больных в острый период COVID-19

Физиологические варианты механизмов эрекции распределялись следующим образом:

- психогенная форма эрекции отсутствовала у всех пациентов;
- рефлексогенная форма эрекции была сохранена у 16 (36,4%) пациентов, но у 12 из них не достигалась ригидная фаза и быстро наступала детумесценция до оргазма, что требовало дополнительных усилий для его достижения и чаще все завершалось фрустрацией;
- спонтанные эрекции по утрам были сохранены у 38 (86,3%) пациентов, при этом 7 из опрашиваемых были недовольны ее качеством, 6 (13,7%) не могли указать на сохранение утренних эрекций, так как страдали бессонницей с фрагментацией сна в течение суток, однако периодически отмечали спонтанную эрекцию. В связи с отсутствием регистратора пенильных тумесценций объективизировать данные жалобы возможности не было.

В период обращения за урологической помощью у 14% пациентов половые контакты сохранились с частотой 1 акт в неделю, у 27% – 1 акт в 2-3 недели, у 59% – половые контакты прекратились. Таким образом, у 26 (59%) пациентов сексуальная жизнь отсутствовала, у 18 (41%) – была сохранена, но со значительным снижением частоты и качества половых актов (рис. 3).

Основной жалобой пациентов, сохранивших сексуальные контакты, была неспособность к ярким эмоциональным переживаниям и реакциям.

Если половой акт пролонгировался хотя бы незначительно, было невозможно сконцентрироваться на процессе из-за различных мыслей, не связанных с сексуальными действиями. Затем наступала сильнейшая физическая усталость и психическое раздражение, сочетающееся с незначительной агрессивностью.

В случае достижения оргазма 100% опрошенных отмечали отсутствие яркости ощущений, которая была до COVID пневмонии. ■

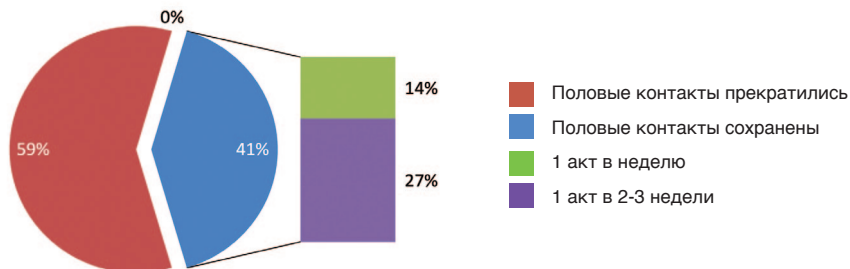


Рис. 3. Сексуальная активность пациентов на момент обращения

Диагностический комплекс включал физикальное обследование, общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование предстательной железы и органов мошонки, исследование уровня общего простатоспецифического антигена, исследование гормонального статуса – определялся общий уровень тестостерона (Т), лютеинизирующего гомона (ЛГ), пролактина (П).

Также нами было проведено анкетирование пациентов посредством следующих опросников:

- IIEF (The international index of erectile function, Международный индекс эректильной функции, МИЭФ-5);
- IPSS (International Prostate Symptom Score, Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты шкала суммарной оценки заболеваний простаты);
- AMS (Aging Males Symptoms, Опросник по симптомам старения у мужчин);
- HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии);
- Учитывая наличие признаков астении, для определения степени выраженности астенического синдрома, в когорте исследованных пациентов, нами была использована шкала оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory), позволяющая получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и ее различных аспектов.

Критерии исключения были сформулированы таким образом, чтобы по возможности устранить как можно больше известных факторов, способных влиять на эректильную функцию, с целью наиболее достоверной оценки влияния непосредственно перенесенной COVID-инфекции. В соответствии с этим принципом в исследование не включались пациенты, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ожирение 3 степени, опухолевые заболевания и т.д.), выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей, пациенты младше 18 и старше 65 лет, пациенты, не имеющие постоянного полового партнера, а также те, у кого гипогонадизм был диагностирован до заболевания COVID-19.

Результаты

Спектр полученных данных оказался достаточно однородным, что обусловлено набором критериев исключения. В целом можно выделить следующие наиболее существенные моменты.



При физикальном обследовании у обратившихся мужчин значимой патологии не было выявлено. Общеклинические анализы крови и мочи, результаты биохимического исследования крови в обследованной когорте были в пределах нормы.

При трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) объем ПЖ был меньше 30 см³, объем остаточной мочи – 0-20 мл. Структура железы у 14 пациентов была без особенностей, у 22 отмечена небольшая диффузная неоднородность, у 8 – мелкие кальцинаты, у 6 – максимальное поперечное сечение (верхне-нижнее) семенных пузырьков в проксимальных отделах составило более 1 см.

При исследовании гормонального статуса пациентов изменения уровней ЛГ, пролактина не отмечено. Уровень общего тестостерона колебался от 8,0 до 14,8 нмоль/л.

Результаты анкетирования: сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 12-19 баллов; по индексу AMS – 38-47 баллов; по шкале IPSS – 0-6 баллов; по шкале HADS – 7-9 баллов; по шкале MFI-20 – 30-86 баллов. По опроснику отмечалась сильная положительная корреляция между уровнем астении по шкале MFI-20 и выраженностью эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5. Мы не выявили корреляции степени тяжести перенесенной пневмонии, то есть по сути тяжести коронавирусной инфекции, ни с одним из использованных опросников. У 82% пациентов при тестировании по опроснику HADS результат составлял 8-9 баллов, что соответствует субклинической выраженности симптомов.

Для систематизации пациентов, анализа причин предъявляемых жалоб и выработки терапевтического подхода и за основу был взят уровень тестостерона как основного регулятора мужской сексуальной функции.

По этому признаку пациенты были разделены на две группы: у пациентов 1 группы – лабораторный уровень тестостерона был 12,0 нмоль/л и выше, во 2 группе – уровень тестостерона был снижен относительно общепринятой величины (значения общего тестостерона более 12 нмоль/л соответствуют норме, согласно рекомендациям ISSAM – Международное общество по изучению вопросов старения и здоровья мужчин).

У пациентов первой группы (14 человек, 31%) выраженность жалоб ожидаемо была меньше, что объективно подтверждалось «лучшими» баллами по опросникам МИЭФ-5, AMS и HADS. Результаты оценок по шкале астении достоверно не отличались.

Снижение либидо и эрекции без выявления лабораторных маркеров гипогонадизма, вероятно, представляет собой наиболее легкую форму таких нарушений и ■

наиболее понятную в патогенетическом плане. По нашему мнению, это пациенты с клинически значимым астеническим синдромом после перенесенного COVID-19.

Пациентам первой группы с целью коррекции астенизации и снижения психоэмоционального напряжения назначался глицин по 100 мг 3 раза в сутки и сульбутиамин по 400 мг 2 раза в сутки курсом 1 месяц. Также назначались ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Пациенты с сохранным уровнем тестостерона хорошо реагировали на терапию и большинство из них в сроки от 1 до 1,5 месяцев от начала лечения отмечали нормализацию сексуальной функции.

Пациенты второй группы (30 человек, 69%), со снижением уровня тестостерона различной степени, демонстрировали более выраженные жалобы и «худшие» баллы по шкалам опросников в дополнение к большей тяжести астенического синдрома (MFI-20).

Обсуждение

Особенности гормонального статуса мужчин в связи с COVID-инфекцией освещены в литературе противоречиво [5].

В известной работе китайских исследователей не выявлено статистически значимого снижения уровня тестостерона среди больных с COVID-19, но обнаружен существенно повышенный уровень ЛГ и, соответственно, снижение соотношения Т: ЛГ [6].

G. Rastrelli и соавт., напротив, сообщают о снижении уровня тестостерона на фоне повышенного ЛГ без видимой зависимости от возраста [7].

В исследовании, проведенном в Германии с участием 45 пациентов с острым SARS-CoV-2, у половины пациентов мужского пола имелся сниженный уровень тестостерона в сочетании с повышением уровня ЛГ [8-9].

S. Sayan и соавт., сообщили о 232 мужчинах, госпитализированных с COVID-19 в Турции. Дефицит тестостерона был отмечен у 51,1% из них в острой фазе заболевания [10].

Уровень тестостерона представляется важным фактором, так как становится все более очевидной его роль при COVID-19 [8]. Как известно, тяжесть и прогноз COVID-19 ассоциированы с полом. В этой связи одна из теорий заключается в том, что тестостерон может быть активатором инфекции и прогрессирования SARS-CoV-2 [11]. Эта теория основана на положительном регулирующем эффекте тестостерона на транскрипцию трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2), критического фактора, способствующего заражению клеток коронавирусами, вклю-



чая SARS-CoV-2. Альтернативный взгляд на проблему заключается в том, что, наоборот, низкие уровни тестостерона могут увеличивать риск тяжелого заболевания среди пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [12].

Итальянские и турецкие исследователи независимо друг от друга пришли к идентичному выводу о том, что имеющийся в острый период гипогонадизм утяжеляет течение COVID-19 и ассоциируется с более высокой смертностью [7, 10].

Причины выявляемых гормональных изменений еще более сложны для интерпретации.

Одним из возможных предположений является допущение того, что снижение уровня тестостерона было и до заболевания COVID-19. Однако спонтанное снижение уровня тестостерона определенным образом коррелирует с возрастом. Мы такой корреляции не наблюдали. Не наблюдали ее и другие авторы [7, 11]. Единственной известной нам работой, подтверждающей такую точку зрения является публикация исследователей из турецкого университета в Мерсине [10]. Авторы убедительно показывают, что состояние гипогонадизма возникает именно на фоне COVID-19, так как части пациентов исследование гормонального фона по разным причинам выполнялось до заболевания, и уровень тестостерона у них был исходно нормальным.

Другим предположением является влияние на гормональный статус ряда неспецифических факторов, неизбежно сопутствующих COVID-19 и другим вирусным инфекциям. В первую очередь – это гипертермия, гипоксия, кортикостероидная и НПВС-терапия.

Влияние гипертермии на сперматогенез хорошо известно, но им не ограничивается [13-16]. Высокая лихорадка в сочетании с другими проявлениями острого заболевания теоретически может подавлять активность оси гипоталамус-гипофиз-яички. Такое объяснение также выглядит неубедительным, так как результатом такого угнетения должно быть снижение уровней не только тестостерона, но ЛГ. Однако нет ни одного сообщения о низком уровне гонадотропинов у больных с COVID-19. Напротив, повышенный уровень ЛГ в сыворотке у мужчин с COVID-19 ставит под сомнение подавление оси гипоталамус-гипофиз-яички и указывает на первичное повреждение клеток Лейдига [4-6, 17].

Полученные нами данные отчасти разнятся с литературными. Мы наблюдали снижение уровня тестостерона при сохраненных значениях ЛГ и П. Мы также не обнаружили значимой корреляции уровня тестостерона и тяжести ЭД с типом ■

пневмонии, то есть с тяжестью заболевания, что позволяет исключить лихорадку как ведущий повреждающий фактор.

Выявленные изменения мы расцениваем как сочетанное воздействие на мужскую эндокринную систему комплекса факторов. Мы предполагаем, что вирус оказывает непосредственное повреждающее действие на клетки яичка на каких-то этапах заболевания. Однако ожидаемого роста ЛГ по системе отрицательной обратной связи не происходит, так как (возможное объяснение) стимулирующее влияние снижающегося уровня тестостерона на гипоталамо-гипофизарную систему хоть и реализуется, но нивелируется ее параллельным угнетением на фоне перенесенного тяжелого заболевания в сочетании с гипертермией, гипоксией и, возможно, медикаментозным воздействием. Если бы эти факторы действовали изолированно, следовало бы ожидать либо повышения, либо снижения уровня гонадотропинов.

Кроме того, следует учитывать, что мы наблюдали пациентов через 1-3 месяца после выздоровления, а не в острый период. Очевидно, что гормональный фон может отличаться в остром периоде и в периоде восстановления. Все имеющиеся в литературе данные касаются лишь острой фазы болезни. Наше исследование представляется первым, в котором рассматриваются гормональные сдвиги в ближайшей перспективе после выздоровления.

Таким образом, литературные и собственные данные указывают на специфическое поражение гонад при COVID-19. О характере и сроках этого повреждения мало что известно определенно [18].

Тема вирусных поражений органов мужской половой системы с негативными последствиями для фертильности и эрекционной составляющей для урологической практики не нова. Хорошо известна связь репродуктивных нарушений с инфекцией эпидемического паротита, герпеса, папилломавируса, ВИЧ и другие, которые в той или иной степени вызывают нарушения сперматогенеза [19-20].

Для оценки актуальности вопроса поражения гонад коронавирусом SARS-CoV-2 следует понимать какие биохимические механизмы лежат в основе того, что мы называем тропностью вируса к тем или иным тканям. Вирус SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную структуру белка, которая определяет его сильное родство с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2). Коронавирус проникает в клетку путем связывания с рецептором, праймирования и расщепления спайкового белка на участке S1/S2 при непосредственном участии трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2) с последующим эндоцитозом и репликацией генома [13, 21].



Общепризнано, что рецепторы АПФ2 представлены не только в легочной системе, но и во множестве других тканей организма. Экспрессируются эти рецепторы и в клетках Лейдига, более того есть указания, что именно в этих клетках уровень экспрессии наиболее высокий в организме человека [22].

Рецепторы АПФ2 и ренин-ангиотензиновая система в целом, по-видимому, играют важную роль в регуляции стероидогенеза у мужчин. Физиологические функции АПФ2 в клетках Лейдига включают регулирование выработки тестостерона и местной сосудистой регуляции для балансирования объема межклеточной жидкости посредством модуляции преобразования ангиотензина I в ангиотензин II [13, 21-24].

Так как любые клетки и ткани, экспрессирующие рецепторы АПФ2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2, есть все теоретические предпосылки задаваться вопросом о специфическом поражении яичек при COVID-19 [5, 18, 24].

Данные о том может ли вирус SARS-CoV-2 присутствовать в сперме и ткани яичек, в какие сроки болезни это происходит и какое он имеет значение для мужского здоровья неоднозначны [25].

Одни авторы находят вирус в эякуляте, другие – нет. В целом в более масштабных исследованиях присутствие вируса в эякуляте не подтверждается, хотя все исследования имеют определенные методические проблемы [15-16, 25, 26].

Вместе с тем, ряд исследователей не обнаруживают вирус в тканях яичка, тем не менее, описывают патогистологические изменения, которые можно трактовать как орхит, являющийся непосредственной причиной развивающегося гипогонадизма при COVID-19 [4].

Так как в нашей работе мы акцентируем внимание на эректильной функции, необходимо упомянуть еще об одном существенном механизме, не связанном непосредственно с уровнем тестостерона, но являющемся следствием тропизма вируса к рецепторам АПФ2. Эндотелий также экспрессирует рецепторы АПФ2 и, соответственно, является мишенью для SARS-CoV-2. В определенном смысле, эндотелиальная дисфункция является определяющим фактором симптомов COVID-19. Убедительные доказательства, накопленные за последние десятилетия, подтверждают мнение о том, что эректильная функция является отличным маркером системного здоровья в целом и сосудистой деятельности в частности, разделяя множество факторов риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это позволяет поставить знак равенства между эректильной и эндотелиальной дисфункциями [3]. ■

В терапевтическом плане мы подходили к этой группе пациентов дифференцированно, опираясь в первую очередь на степень снижения тестостерона и, отчасти, возраст.

При значениях тестостерона в диапазоне 10-12 нмоль/л и возрасте моложе 60 лет мы применяли ингибиторы ФДЭ-5 и антиастеническую терапию в том же режиме, что и у пациентов первой группы, расценивая ситуацию как транзиторный гипогонадизм.

При значениях тестостерона ниже 10 нмоль/л и возрасте старше 60 лет – к лечению добавляли препарат тестостерона в форме трансдермального геля в дозе 50 мг в сутки.

Лечение проводилось в течение 2 месяцев с последующим лабораторным контролем, повторным анкетированием по выбранным опросникам и решением вопроса о продолжении/прекращении терапии.

Строгого обоснования именно такого подхода у нас нет (выбор конкретных цифр достаточно условен), так как нет полного понимания конкретных патогенетических механизмов у отдельно взятого пациента, в частности критериев того на сколько стойким/транзиторным является снижение тестостерона и каковы шансы на его спонтанное восстановление.

Эта неопределенность проявилась тем, что 4-м (13%) пациентам второй группы, изначально получавшим лишь ингибиторы ФДЭ-5 и антиастеническую терапию, по результатам повторного клинико-лабораторного тестирования пришлось добавлять к лечению препараты тестостерона из-за отсутствия или недостаточности эффекта.

С другой стороны, 3 (10%) пациентам, сразу начавшим лечение с гормонзаместительной терапии, в сроки от 1 до 2 месяцев отменили прием препарата тестостерона. При лабораторном тестировании в поздние сроки они демонстрировали нормальный уровень общего тестостерона, а также клинически отмечалась нормализация сексуальной функции.

В целом пациенты 2-й группы демонстрировали положительную динамику при обследовании в контрольные сроки (2 мес.), из них 20 (66,5%) отметили нормализацию эректильной функции, а при их лабораторном обследовании уровень общего тестостерона составлял более 12 нмоль/мл, что в совокупности послужило поводом к прекращению терапии.

У 7 (23%) пациентов отмечался недостаточный клинический эффект, что подтверждалось и результатами анкетирования и лабораторно сохраняющимся гипо-

гонадизмом. У 3 (10,5%) пациентов отмечено отсутствие эффекта от курсовой терапии. Этим пациентам терапия была продолжена, с обязательным включением в комплекс лечения препарата тестостерона тем из них, кто изначально получал лишь антиастенические средства и ингибиторы ФДЭ-5. Часть этих пациентов в настоящее время находится под нашим наблюдением и продолжает лечение.

Выводы

Таким образом, нами не было обнаружено достоверных доказательств негативного влияния новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на параметры эякулята в краткосрочной перспективе. Обнаруженное нами влияние уровня общего тестостерона у женщин на необходимость оксигенотерапии требует дополнительных проспективных исследований на более обширной популяции. ■

Источники:

1. Сивков А.В., Корякин А.В., Сиягин А.А., Аполюхин О.И., Каприн А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):18-23. [Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. The genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and clinical urology (In Russian)*]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23>.

2. Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташків В.И., Шантаревич М.Ю., Кондратьев Е.В., Семенов Ф.М., Кузнецова С.Ю., Козлова А.В., Плотников Г.П., Попов В.А., Чупин А.В., Грицкевич А.А., Чилилов А.М., Печетов А.А., Курочкина А.И., Хохлов В.А., Калинин Д.В. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. *Медицинская визуализация* 2020;24(2):11-36. [Karmazanovskiy G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., Shantarevich M.Yu., Kondratev E.V., Semenov F.M., Kuznetsova S.Yu., Kozlova A.V., Plotnikov G.P., Popov V.A., Chupin A.V., Gritskovich A.A., Chililov A.M., Pechetov A.A., Kurochkina A.I., Hohlov V.A., Kalinin D.V. *Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. Медицинская визуализация* 2020;24(2):11-36. (In Russian)].

3. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest* 2021;44(2):223–31. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01350-1>.

4. Selvaraj K, Ravichandran S, Krishnan S, Radhakrishnan RK, Manickam N, Kandasamy M. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci* 2021;Jan 7:1-8. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00441-x>.

5. Bhandari M, Robin G, Hamdi S, Mieusset R, Boitrelle F. COVID-19 in men: With or without virus in semen, spermatogenesis may be impaired. *Andrologia* 2021;53(1):e13878. <https://doi.org/10.1111/and.13878>.

6. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci* 2021;28(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>.

7. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *medRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20037267v2>.
8. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Massimiliano B, Martina G, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 2021;9(1):88–98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>.
9. Schroeder M, Tuku B, Jarczak D. The majority of male patients with COVID-19 present low tes-tosterone levels on admission to intensive care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20073817v2>.
10. Hackett G, Kirby M. Testosterone deficiency in men infected with COVID-19. *Trends Urology & Men Health*, 2020;11:7-10. <https://doi.org/10.1002/tre.773>. URL: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tre.773>.
11. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male* 2020;23(5):1493-1503. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1807930>.
12. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): a multidimensional research project. *Andrology* 2021;9(1):19-22. <https://doi.org/10.1111/andr.12811>.
13. Pozzilli P, Lenzi A. Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>.
14. Younis JS, Abassi Z, Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The АПФ2 connection. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(6):E878-E880. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2020>.
15. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Suatcheng Peh, Jiang Gu, Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod* 2006;74(2):410-6. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>.
16. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus* 2020;6(5):1124-1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>.
17. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020;43(7):1027–31. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>.
18. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology* 2021;9(1):42–47. <https://doi.org/10.1111/andr.12848>.
19. Puggioni G, Pintus D, Melzi E, Meloni G, Rochigiani AM, Maestrale C, et al. Testicular degeneration and infertility following arbovirus infection. *J Virol* 2018;92(19):e01131-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01131-18>.
20. Verma S, Saksena S, Sadri-Ardekani H. АПФ2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod* 2020;103(3):449–451. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa080>.
21. Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J* 2020;34(5):6017-26. <https://doi.org/10.1096/fj.202000782>.
22. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of АПФ2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020;157:104833. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>.
23. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep* 2020;47(6):4383-92. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>.
24. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3(5):e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
25. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020;113(6):1135-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
26. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the АПФ2 Recep-tor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020;9(4):920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>.



STADA

Заботимся о здоровье людей

СНАЧАЛА СВЕЧИ

ЗАТЕМ ТАБЛЕТКИ

ВИТАПРОСТ® ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС



Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препаратов Суппозитории Витапрост® (простаты экстракт); таблетки Витапрост® (простаты экстракт). Форма выпуска: суппозитории ректальные 50 мг, таблетки 100 мг. Показания к применению: суппозитории Витапрост®: Хронический простатит, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе; таблетки Витапрост®: Хронический абактериальный простатит, профилактика обострений хронического абактериального простатита, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе. Противопоказания: Суппозитории Витапрост®: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет; таблетки Витапрост®: Гиперчувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость лактозы, непереносимость фруктозы, глюкозогалактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу и сахарозу), возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (для полной информации см. инструкции по медицинскому применению): Суппозитории Витапрост®: ректально по 1 суппозиторию 1 раз в день. Длительность курса лечения - не менее 10 дней. Таблетки Витапрост®: принимать внутрь по 1 таб. 2 раза в день. Длительность курса лечения при доброкачественной гиперплазии предстательной железы - не менее 30 дней; при хроническом простатите - не менее 10 дней; для профилактики обострений хронического простатита применяют по 1 таб. 2 раза в день в течение не менее 30 дней - 1-2 раза в год. Побочные действия: Суппозитории Витапрост®: Частота неизвестна - аллергические реакции. Таблетки Витапрост®: Крайне редко - аллергические реакции. Срок годности: 2 года для суппозиториев Витапрост®; 3 года для таблеток Витапрост®. Условия отпуска: без рецепта. Рег. номер: для суппозиториев Витапрост® - ЛП-№(000638)-(PF-RU); для таблеток Витапрост® - ЛП-№(000638)-(PF-RU). За дополнительной информацией обращаться: АО «НИЖФАРМ», Россия, 603105, г.Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, тел.: +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-28, e-mail: med@stada.ru.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

STADA

Заботимся о здоровье людей

Феназалгин®

способен купировать^{1,2} проявления дизурии³

ЕДИНСТВЕННАЯ ТАРГЕТНАЯ⁴
СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ДИЗУРИИ* ПРИ:

- Инвазивных урологических вмешательствах
- Инфекциях НМП**;

ТЕПЕРЬ В
БЕЗРЕЦЕПТУРНОМ
СТАТУСЕ



*Феназалгин® – единственное ЛС с МНН Феназолидин по данным ГРЛС РФ по состоянию на 10.03.2022 года (<https://grls.rosminzdrav.ru/>). Только феназолидин оказывает избирательное анальгезирующее действие в нижних мочевых путях (Shireen N. Farzadeh et al., *Urinary Tract Infections and Self-Care Options*, US Pharm. 2017; 9 (42):4–7)

**Нижние мочевые пути.

1. Shireen N. Farzadeh et al., *Urinary Tract Infections and Self-Care Options*, US Pharm. 2017; 9 (42):4–7. 2. Zelenitsky, S.A., & Zhanel, G.G. (1996). Phenazopyridine in Urinary Tract Infections. *Annals of pharmacotherapy*, 30 (7–8), 866–868. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феназалгин. 4. Дизурия в практике уролога <https://www.uroweb.ru/article/dizuriya-v-praktike-urologa>.

Организация, принимающая претензии:
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, бокс № 459.
Тел. +7 (831) 278-00-88, факс +7 (831) 430-72-13. E-mail: med@stada.ru

101327
На правах рекламы.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АНДРОДОЗ®

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ
АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС
ДЛЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

STADA



**СНОВА
В ПРОДАЖЕ!**

Солодка голая
(глицирризиновая кислота)

Витамин E

Цинк (Zn) (лактат цинка)

L-аргинин

Коэнзим Q10

L-карнитин

L-карнозин

Витамин A

Селен (Se)

2.767472843065847

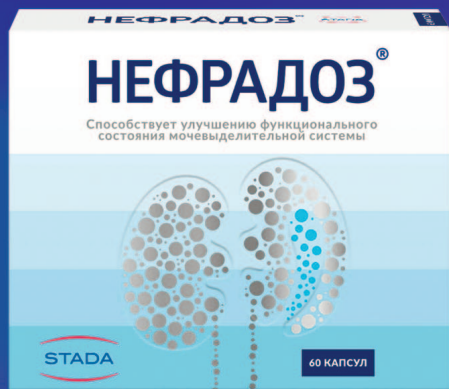
**АНДРОДОЗ® СОДЕРЖИТ
ВАЖНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ
И ЗАЩИТЫ СПЕРМАТОГЕНЕЗА**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

STADA

НефраДоз[®]

не влияет на pH мочи



способствует:

- ✓ улучшению функционального состояния мочевыделительной системы
- ✓ выведению мелких конкрементов любого химического состава
- ✓ предотвращению повторного образования и роста конкрементов

СИЛЬНЫЙ СОСТАВ:



Ресвератрол

Мощный антиоксидант, защищает почечную ткань от негативных воздействий, предупреждает развитие оксалатных конкрементов



Марена красильная

Разрыхляет фосфатные конкременты, обладает диуретическими свойствами, облегчает выведение мелких конкрементов и песка



Родиола розовая

Повышает защитные функции организма



Ортосифон

Снижает содержание уратов, обладает противовоспалительным действием



Гинкго билоба и горянка стрелолистная

Улучшают микроциркуляцию в почках, улучшают функциональное состояние почек



Солодка голая

Может оказывать нефропротекторное (защищающее почечную ткань) и спазмолитическое действие, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор: Шадеркина Виктория Анатольевна
- »» Зам. главного редактора: Сивков Андрей Владимирович
- »» Шеф-редактор: Шадеркин Игорь Аркадьевич

Специальные корреспонденты:

- » Красняк Степан Сергеевич
 - » Зеленская Мария Петровна
 - » Болдырева Юлия Георгиевна
 - » Асланова Юлия Георгиевна
-
- »» Дизайн и верстка: Белова Оксана Анатольевна
 - »» Корректор: Болдырева Юлия Георгиевна

Тираж 3000 экземпляров

Распространение бесплатное — Россия

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Аудитория — урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство «УроМедиа»

Адрес редакции: 105094, г. Москва, Золотая улица, 11. БЦ «Золото», офис 2Б12

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-54663 от 09.07.2013

E-mail: info@uromedia.ru

www.urodigest.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест обязательна! В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать с мнением редакции.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Материал подлежит распространению исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Материал подготовлен при поддержке АО «Нижфарм», группа компаний STADA АО "Нижфарм", 603105, Нижегородская область, город Нижний Новгород, Салганская ул., д.7
Тел.: +7 (831) 430-72-28, e-mail: med@stada.ru

