

УДК 616.988:578.834]-036.21-06:618.2

Пандемія 2019-нCoV: вплив на репродуктивне здоров'я людини

Юліан Мицик

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

Всесвітня організація охорони здоров'я коронавірусну хворобу (COVID-19, SARS-CoV-2) оголосила пандемією. Існує небагато даних щодо негативного впливу інфікування COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок і чоловіків. Відомо, що попередні спалахи коронавірусу, які були в минулих роках, охоплювали важкий гострий респіраторний синдром – severe acute respiratory syndrome (SARS) в 2002-2003 роках, та респіраторний синдром на Близькому Сході – Middle East respiratory syndrome (MERS), про який вперше повідомили у 2012 році. Згадані синдроми можуть по-різному впливати на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків і жінок на індивідуальному, системному та суспільному рівнях. Поки немає даних про те, що вагітні жінки сприйнятливіші до COVID-19, ніж загальна популяція. Однак відомо, що вагітність все-таки є чинником ризику важчого перебігу захворювань і смерті при спалахах грипу. Вивчаючи патерни експресії ACE2 у яєчках дорослої людини на рівні транскриптом однієї клітини та на основі Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), було доведено, що категорії генетичної онтології (Gene Ontology categories), які пов'язані з розмноженням і передачею вірусів, в ACE2-позитивних сперматогоніях є наявні у значній мірі, тоді як рівні сполук, пов'язані з генеруванням гамет у чоловіків, пригнічені. Такі дані свідчать про те, що тканини яєчок можуть бути мішенню для COVID-19. У цьому стислому огляді представлений огляд наукової літератури, в якій висвітлені питання появи ускладнень пов'язаних з перенесеним SARS-CoV-2 у контексті фертильного потенціалу обох статей, впливу на перебіг вагітності, а також віддалені результати інфікування. Крім того, розкрито контроверсивні аспекти цього питання в світлі молекулярної біології.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемія, репродукція, тестостерон, непліддя, вагітність, ускладнення.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.06

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна, 79010
Е-пошта: oncourviv@gmail.com

Стаття надійшла: 10.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Юліан Мицик, 2020

ORCID ID

Yulian Mytsyk

<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Конфлікт інтересів: у автора немає жодного конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.13

For correspondence:
69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: oncourolviv@gmail.com

Received: Apr, 11, 2020

Accepted: Apr, 12, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Yulian Mytsyk, 2020

ORCID ID

Yulian Mytsyk
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

UCD 616.988:578.834]-036.21-06:618.2

2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health

Yulian Mytsyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The World Health Organization has declared a pandemic of coronavirus disease (COVID-19, SARS-CoV-2). There is limited evidence regarding the negative impact of COVID-19 infection on the reproductive health of women and men. Previous coronavirus outbreaks in recent years are known to include severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002-03 and Middle East respiratory syndrome (MERS), first reported in 2012. These syndromes may have different effects on the sexual and reproductive health of both men and women at the individual, systemic and social levels. There are no reports that pregnant women are more susceptible to COVID-19 than the general population. However, it is known that pregnancy is still a risk factor for severe illness and death in influenza outbreaks. When

studying the patterns of ACE2 expression in the testes of an adult at the level of a single cell transcript, and based on Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), it was shown that the categories of genetic ontology (Gene Ontology categories) associated with the reproduction and transmission of virus in ACE2 -positive spermatogonia are present to a large extent, while the levels of compounds related to the generation of gametes in men are suppressed. Such evidence suggests that testicular tissue may be a target for COVID-19. This concise review provides an overview of the scientific literature that discusses the occurrence of complications associated with SARS-CoV-2 transference in the context of the fertile potential of both sexes, the impact on pregnancy, and long-term outcomes of infection. In addition, the controversial aspects of this issue are highlighted in the light of molecular biology.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, reproduction, testosterone, infertility, pregnancy, complications.

Cite this article as: Mytsyk Y. 2019-NCOV pandemic: Impact on reproductive health. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):81-84. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.13>

Одинадцятого березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) коронавірусну хворобу (COVID-19, SARS-CoV-2) оголосила пандемією [1]. На час написання цього матеріалу (17 квітня 2020 року) у світі кількість інфікованих COVID-19 становила понад 2 млн осіб, а кількість смертей – понад 140 тисяч. В Україні на цей самий час виявлено 4662 випадки цього захворювання, серед них 125 летальних.

Відомо, що попередні спалахи коронавірусу, які були в минулих роках, враховуючи важкий гострий респіраторний синдром – severe acute respiratory syndrome (SARS) в

2002-2003 роках, і респіраторний синдром на Близькому Сході – Middle East respiratory syndrome (MERS), про який вперше повідомили у 2012 році. Згадані синдроми можуть по-різному впливати на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків і жінок на індивідуальному, системному та суспільному рівнях. Деякі з таких наслідків розглянемо нижче.

Досвід спостереження за вагітними хворими інфікованими COVID-19 обмежений, а кількість хворих включених у дослідження – незначна. В одному повідомленому випадку, вагітній жінці на 30 тижні вагітності була

потрібна штучна вентиляція легень (ШВЛ) і кесарів розтин [2]. Існують опубліковані дані, що MERS та SARS мають несприятливий вплив на перебіг вагітності, враховуючи такі явища: викидень, недоношеність, обмеження росту плода та смерть матері [3]. За наявності важкого гострого респіраторного синдрому (серія з 12 вагітних), летальність становила 25%. Інші ускладнення охоплювали гострий респіраторний дистрес-синдром, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, ниркову недостатність, вторинну бактеріальну пневмонію та сепсис. Крім того, у вагітних, необхідність у ШВЛ була втричі частішою порівняно з не вагітними жінками. Серед 7 випадків інфікування впродовж першого триместру 4 закінчилися мимовільним абортom. Недоношеність спостерігалась у 4 з 5 жінок з SARS після 24 тижнів вагітності. Також повідомлялось про ураження плода та передчасні пологи, у разі якщо зараження відбулося в третьому триместрі [4]. Існує думка про існування ризику внутрішньоутробної передачі вірусу від матері до дитини до пологів [5]. Водночас, на думку більшості експертів, значно більший ризик інфікування від матері є саме у новонароджених [6]. Поки що немає даних про те, що вагітні жінки сприйнятливіші до COVID-19, ніж загальна популяція. Однак відомо, що вагітність все-таки є чинником ризику важчого перебігу захворювань та смерті при спалахах грипу [7]. Зауважимо, що сьогодні не існує досліджень, в яких би був продемонстрований вплив інфікування COVID-19 на фертильний потенціал жінки. Настанови щодо ведення хворих із COVID-19 під час вагітності Королівського коледжу акушерів і гінекологів доступні за посиланням: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.

На противагу цьому, в опублікованій 30 березня праці Ling et al, вперше було висловлено думку, що інфікування SARS-CoV-2 має вплив на функцію гонад у чоловіків. Підґрунтям для цього стали дані, які отримали на підставі проведеного одно-центрового дослідження, яке охоплювало 81 інфікованого чоловіка репродуктивного віку (реконвалесценти), та 100 підібраних за віком здорових мужчин, яким було визначено сироваткові рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)

та тестостерону. У підсумку виявили, що ЛГ був значно підвищений, тоді як відношення тестостерону до ЛГ та відношення ФСГ до ЛГ були різко знижені у чоловіків із COVID-19, порівняно зі здоровим контролем. Крім того, за даними мультиваріабельного регресійного аналізу, рівень с-реактивного білка (CRP) був суттєво пов'язаний із співвідношенням тестостерону до ЛГ у сироватці крові у пацієнтів із COVID-19. Такі дані автори пов'язують із гіпотезою, що ураження вірусом SARS-CoV-2 сперматогоній, клітин Лейдига та Сертолі відбувається внаслідок наявності в них значно експресованого angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) – рецептора, який задіяний у механізмі потрапляння цього інфекційного агента до клітини [8]. Проте ця праця викликала бурхливу критику з боку наукових кіл у зв'язку із численними недосконалостями в дизайні дослідження та слабкою доказовою базою.

У контексті результатів вище наведеної праці варто зауважити, що за даними нещодавнього дослідження Wang et al, при вивченні патернів експресії ACE2 у яєчках дорослої людини на рівні транскриптом однієї клітини, та на основі Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) було доведено, що категорії генетичної онтології (Gene Ontology categories), які пов'язані з розмноженням і передачею вірусів, в ACE2-позитивних сперматогоніях, клітинах Сертолі та Лейдига наявні у значній мірі, тоді як експресія генів, пов'язаних з чоловічою репродукцією, значно пригнічена, а саме: генів пов'язаних із генеруванням гамет (ADCY10, METTL3, RNF8, CDC42, SYCP1, DAZL, ETV5, YTHDC2, TEX14, REC8, TAF7L, YBX2, NANOS3, DDX4, SYCE3), з генерацією сперматид (SPAG16, CFAP157, OCA2, RFX2, PYGO1, TTC26), з фертилізацією (NECTIN2, PLB1, CCT7, NPM2, IZUMO1, SPAG8, CD9), з мотильністю сперми (e.g., SORD, ANXA5, SLC22A16, CFAP44, SLIRP), з капацитацією сперматозоїдів (e.g., PEBP1, CATSPERD, SLC26A6, CATSPER3), з розпізнаванням сперматозоїд-яйцеклітина, акросомною реакцією, конденсацією хроматину в сперматозоїді та мейозом у чоловіків. Такі дані свідчать про те, що тканини яєчок можуть бути мішенню для COVID-19 [9]. Такої ж думки дотримуються Chen et al, які у своєму ґрунтовному дослідженні, проведеному на підставі аналізу в Атласі бази даних білка

людини (Human Protein Atlas database) виявили, що мРНК ACE2 виявляється головно в яєчках, тонкому кишечнику, товстій кишці, дванадцятипалій кишці, нирках і жовчному міхурі. Цікаво, що рівень експресії мРНК ACE2 в легенях людини був порівняно мінімальним [10]. Також раніше було повідомлено про сильний негативний кореляційний зв'язок між низьким рівнем тестостерону у чоловіків і підвищеним рівнем CRP ($R = 0,75$; $p < 0,000002$ Spearman's correlation) [11]. На противагу висвітленим вище даним, нещодавно Song і колеги, за результатами ПЛР-та імуноферментного аналізів, отримали докази про відсутність COVID-19 в зразках сперми та тканин яєчок інфікованих чоловіків ($n=13$) на різних етапах перебігу захворювання, що свідчило про те, що SARS-CoV-2 напряму не уражує тканини гонад навіть у гостру фазу хвороби [12]. Враховуючи невелику кількість досліджень, все ще занадто рано стверджувати про негативний

вплив інфікування COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків.

У підсумку можна стверджувати, що пандемія SARS-CoV-2 несе значну загрозу репродуктивному здоров'ю вагітних жінок, що пов'язано з серйозними ускладненнями внаслідок інфікування. Водночас вплив COVID-19 на фертильний потенціал чоловіків достеменно не доведений. Необхідні подальші дослідження для глибшого розуміння механізмів впливу на репродуктивне здоров'я обох статей, та віддалених наслідків перенесеного захворювання. Настанови щодо ведення хворих впродовж епідемії COVID-19, Американської асоціації репродуктивної медицини доступні за посиланням: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020 Apr;76:71-6.
2. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Apr 17]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa200/5771323>
3. Favre G., Pomar L., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 17];0[0]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30157-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30157-2/abstract)
4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Apr 17];0[0]. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30197-6/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30197-6/abstract)
5. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 07;395[10226]:809-15.
6. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020 10;12[2].
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic Influenza and Pregnant Women - Volume 14, Number 1-January 2008 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cited 2020 Apr 17]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/1/07-0667_article
8. 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 Mar 30;2020.03.21.20037267.
9. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020 09;9[4].
10. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17.
11. Kępa W., Krzyżanowski G., Sahni S., Zieliński A. The correlation between testosterone levels and C-reactive protein in acute bacterial epididymo-orchitis. *Pol Merkur Lekarski.* 2016 May;40[239]:292-4.
12. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod.* 2020 Apr 16.