

На правах рукописи

БЕРОЕВА Моника Рамазовна

**ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУЮ И
ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Роживанов Роман Викторович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения, отделение Андрологии и урологии Института репродуктивной медицины, главный научный сотрудник

Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «19» июня 2025 года в 12:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

За последние годы широко освещается проблема репродуктивного здоровья населения, поскольку выступает значимым показателем демографического статуса страны [Turner K.A. et al, 2020]. Рассматриваются различные отрицательные факторы, влияющие на демографию населения. Повышенное внимание уделяется мужскому здоровью, так как здоровье мужчины является немаловажным фактором детородности населения, повышения демографии, оборонного и трудового потенциала страны [Колесникова Л.И., 2015]. В настоящее время активно изучаются проблемы бесплодия. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) бесплодие - это отсутствие наступления беременности при регулярной половой активности на протяжении 12 месяцев без применения методов контрацепции [Starc A. et al., 2019]. Согласно статистическим данным, неуклонно растет процент бездетных пар, к примеру, в Соединенных Штатах Америки (США) бесплодием страдают 15% супружеских пар, в Европе - 10%, в России около 19,6% [Skurla M. et al., 2018]. Известно, что на долю бесплодных пар приходится нарушения не только женской репродуктивной системы, но и в 40-60% случаев выявлены нарушения мужской фертильности, что является довольно высоким процентом. Исследователи отмечают ухудшения параметров спермограммы, вдвое снизились качественные и количественные показатели спермы, увеличились патологические формы в эякуляте, что связано с ростом андрологических расстройств у мужчин репродуктивного возраста [Горенков Д.В. и соавт., 2020; Курашова Н.А., 2014; Jan S. Z. et al, 2012; Luo X. et al, 2023]. Негативно на патогенез мужского бесплодия влияют различные факторы внешней и внутренней среды: социально-экономические условия, стрессовые факторы, вредные привычки, генетические заболевания, наличие избыточного веса и ожирения, сахарного диабета, инфекционно-воспалительные процессы, к примеру, на фоне бактериальных и вирусных инфекций, воздействующие на мужскую сексуальную и репродуктивную функции [Bisconti M. 2021; Gizer M. 2024]. Для правильного процесса сперматогенеза, необходимо достаточное количество окислительных метаболитов, но при избытке прооксидантов формируются свободные радикалы, в связи с чем возникает повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов и их апоптоз, ухудшается картина спермограммы, что в дальнейшем ведет к развитию мужского бесплодия [Castleton P.E. et al, 2022; Kaltsas A. 2023; Signorini C. et al, 2024]. Известно, что в период инфекционно-воспалительного процесса на фоне вирусных инфекций, в том числе и у больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, возникает окислительный стресс, при котором отмечается переизбыток активных форм кислорода, цитокинов, негативно влияющие на качество спермы у мужчин [Torzsok P. et al, 2023]. Вспышка новой коронавирусной инфекции пришлась на декабрь 2019 года в Китае и быстро распространилась по всему миру, вызвав глобальную пандемию человечества [Львов Д.К. и соавт., 2020; Никифоров В.В. и соавт., 2020]. По данным различных источников литературы, COVID-19 поражает не только дыхательную, но и половую систему, в особенности у мужчин. При заражении

COVID-19, вирус проникает через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2) в клетки тестикул, вызывает нарушение эндотелиальной функции на фоне окислительного стресса, гиперпродукции цитокинов, приводящие к нарушению эректильной и репродуктивной функции, что имеет важное значение для качества жизни и долголетия мужчин [Кызласов П.С. и соавт., 2022; Сорокина Т.М. и соавт., 2021].

Степень разработанности темы исследования

Проблемам оценки влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивную и эректильную функции у мужчин посвящено значительное количество научных публикаций, среди них можно отметить и отечественные источники. В научной публикации проведен теоретический анализ возможного влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье мужчин по данным ограниченного количества исследований, содержащие противоречивую информацию. В публикации описывают проникновение COVID-19 в клетку хозяина через рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ 2), присутствующий не только в альвеолярных клетках, но и в клетках ткани яичка, с высокой экспрессией в клетках Лейдига и Сертоли, приводя к патологическим изменениям в мужском здоровье. Кроме того, у 19% мужчин имелись жалобы на боли в яичке, по данным некоторых исследований. Однако, в других работах, имеются данные об отсутствии COVID-19 в сперме и в яичках инфицированных мужчин [Попова А.Ю. и соавт., 2020]. Поэтому необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования по влиянию новой коронавирусной инфекции у мужчин. Интересные результаты были продемонстрированы в исследовании Мельникова И. А. и соавт., где сравнивались показатели спермограммы 73 мужчин до и после карантина, связанного с COVID-19. Сравнительный анализ показал, что в группах до карантина у мужчин отмечалась нормоспермия при отрицательном тесте на COVID-19, однако в группе после карантина на фоне положительного результата на иммуноглобулин G к COVID-19 у мужчин были выявлены нарушения параметров эякулята [Мельников И.А. и соавт., 2021]. В ретроспективном исследовании проведен анализ половых гормонов (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон) у 81 мужчины в возрасте 20-54 лет, в период болезни COVID-19 и у 100 здоровых мужчин, соответствующего возраста. В ходе анализа результатов исследования были выявлены нарушения уровня половых гормонов (снижение уровня тестостерона, соотношения Т/ЛГ) у мужчин в период заболевания новой коронавирусной инфекцией. В исследовании продемонстрировано негативное влияние COVID-19 на половые гормоны у мужчин [Ma L. et al, 2020]. В научной публикации выполнен анализ различных литературных источников, в которых описывают о возможных механизмах влияния COVID-19 на сексуальное и репродуктивное здоровье мужчин, а также возможности восстановления гипогонадизма, на фоне перенесенного COVID-19, путем применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Повреждение тестикул при COVID-19 может вызвать гипогонадизм, о чем свидетельствует снижение соотношения тестостерона к ЛГ у мужчин с новой коронавирусной инфекцией. Также имеются посмертные исследования ткани тестикул у 12 мужчин с COVID-19, где было

выявлено снижение клеток Лейдига, отек и воспаление в интерстициальной ткани. В исследовании итальянских коллег было отмечено развитие гипергонадотропного гипогонадизма у мужчин после начала заболевания COVID-19 [Sansone A. , 2021]. В связи с имеющимися данными, необходимо проведение дальнейших исследований по оценке негативного влияния новой коронавирусной инфекции у мужчин и путей решения проблем, направленных на восстановление мужского здоровья. В работе Patel P. et al проанализированы многочисленные научные публикации, описывающие влияние новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье и репродуктивную функцию у мужчин. Описываются механизмы проникновения COVID-19 в клетку хозяина, уязвимость мужской популяции к вирусу и его влияние на репродуктивную и эректильную функции. Имеются противоречивые данные о долгосрочном негативном воздействии COVID-19 на мужскую половую систему, что требует проведения дальнейших исследований в мужской популяции на долгие годы [Patel P. et al, 2021]. Для окончательного подтверждения негативного влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивный потенциал мужчин с морфологическими изменениями в тестикулярной ткани необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований, которые включали бы еще больший объем выборки. Таким образом проведение научных исследований с целью выявления последствий перенесенного COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин является актуальной задачей. В нашем исследовании планируется выявление распространенности гипогонадизма, нарушений параметров эякулята, частоту эректильных дисфункций в период болезни COVID-19 у молодых мужчин репродуктивного возраста, а также через 12 недель после выздоровления. И оценить эффективность заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, развившемся вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции.

С учетом вышеперечисленных актуальных вопросов сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Выявление ранних признаков нарушений репродуктивной и эректильной функции у мужчин молодого возраста на фоне COVID-19 для своевременной коррекции гипогонадизма.

Задачи исследования

1. Установить частоту эректильной дисфункции, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19 у мужчин 20-45 лет.
2. Изучить распространенность гипогонадизма среди мужчин репродуктивного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию.
3. Определить особенности эякулята молодых мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.
4. Оценить эффективность заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы у молодых мужчин, перенесших COVID-19 с развитием гипогонадизма.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – мужчины в возрасте 20-45 лет, перенесшие новую коронавирусную инфекцию. Предмет исследования – анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные результаты, отражающие негативное влияние COVID-19 на сексуальную и репродуктивную функции у мужчин.

Научная новизна исследования

Впервые в научно-квалификационной работе проведено исследование эректильной и репродуктивной функции у мужчин репродуктивного возраста (20-45) лет на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Впервые продемонстрированы гистологические изменения в тестикулярной ткани умершего больного репродуктивного возраста от COVID-19: деструкция канальцев, набухание клеток Сертоли, снижение клеток Лейдига.

Установлена ассоциация отношений между значительными изменениями показателей тестостерона в крови, параметров эякулята у мужчин, перенесших COVID-19.

Впервые проведена оценка терапевтических доз заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы у мужчин с гипогонадизмом на фоне перенесенного COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость

Решена научная задача по выявлению распространенности гипогонадизма среди мужчин репродуктивного возраста с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, а также развитие эректильной дисфункции у молодых мужчин на фоне COVID-19. В ходе научной работы выявлены нарушения качественных и количественных характеристик эякулята у мужчин детородного возраста после перенесенного COVID-19. Получены данные о высокой репрезентативности и достоверности результатов исследования, что будет способствовать раннему выявлению серьезных нарушений в мужской репродуктивной системе.

Доказана научная концепция о восстановлении уровня тестостерона и эректильной функции после назначения заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать применение заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы в рутинной практике врача пациентам с гипогонадизмом после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Полученные результаты позволяют привлечь большее внимание к необходимости ранней диагностики и лечения нарушений со стороны мужской репродуктивной системы после перенесенного COVID-19.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой проспективное когортное открытое исследование. Обследованы молодые мужчины репродуктивного возраста 20-45 лет. Изучены анамнез жизни и семейный статус, антропометрические данные, сопутствующие заболевания у участников исследования. Проведен лабораторный анализ крови исследуемых, выявлено снижение уровня тестостерона в группе с перенесенной коронавирусной инфекцией и даже через 12 недель после выздоровления. Было проведено патоморфологическое исследование биоптата тестикул умершего

больного от COVID-19. Исходя из полученных данных определена стратегия диагностики и улучшения качества оказания медицинской помощи для восстановления сексуальной и фертильной функции у мужчин с перенесенной COVID-19. При расчетах использованы статистические методы для подтверждения достоверности полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что у мужчин детородного возраста, перенесших COVID-19, наблюдается снижение уровня тестостерона, формирование гипогонадизма с эректильной дисфункцией.
2. Выявлено ухудшение параметров эякулята у молодых мужчин 20-45 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на комплексности проведенных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, на достаточном объеме выборки и статистического анализа данных, на создании выборки участников исследования для лабораторных и инструментальных этапов работы на основе принципов доказательной медицины.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «РосУниМед» Минздрава России от 25.07.24 протокол № 07-24. Тема диссертации утверждена заседанием Ученого Совета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «РосУниМед» Минздрава России (протокол №1 от 28 августа 2024 года).

Официальная апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры эндокринологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (протокол № 12/24 от 09.09.2024 г.).

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на 18-ом Национальном конгрессе терапевтов в г. Москве 20.11.2023 – 22.11.2023 и IX Общероссийском конгрессе «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения-2024» в г. Казани 18.04.2024 – 20.04.24.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор, в период с 9 августа 2020 года по 29 декабря 2022 года работала врачом-консультантом эндокринологом, лечащим врачом пациентов со среднетяжелым и тяжелым течениями COVID-19 в инфекционном отделении ГБУЗ «Республиканского многопрофильного медицинского центра» г. Цхинвал. Обследовала пациентов с проведением соответствующего обследования на фоне новой коронавирусной инфекции и через 12 недель после выздоровления и применения заместительной терапии тестостероном. Планировала и реализовывала все этапы работы: сбор материала, систематизация, статическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования. Автором проведен анализ полученных результатов, что позволило сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

Указом Президента Республики Южная Осетия № 168 от 17 июня 2021 года

автор награждена медалью «За борьбу с пандемией COVID-19».

Внедрение результатов диссертационной работы

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую работу отделения эндокринологии ГБУЗ «РММЦ» г. Цхинвал (акт внедрения от 03.06.2024 г.). Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Российского Университета Медицины» Минздрава России (акт внедрения от 26.06.2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Публикации

По теме диссертации опубликовано всего 4 печатных работ, все научные труды - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России; в том числе 1 статья в научном издании, включенное в международную базу данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка используемых сокращений, списка литературы, включающего 257 публикаций отечественной и зарубежной литературы, также приложений. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами, 7 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное открытое исследование, включившее 104 молодых мужчин репродуктивного возраста в период болезни COVID-19, через 12 недель после выздоровления и через 12 недель применения заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы.

Дизайн исследования

Обследуемым предварительно разъяснены цели исследования, включающие краткую лекцию об эпидемиологии COVID-19, далее получено письменное информированное согласие от всех участников на проведение обследования. В исследование включены 104 мужчины в возрасте 20-45 лет, из них основная группа состояла из 75 мужчин, переболевшие COVID-19, контрольная группа из

29 здоровых мужчин, не перенесшие коронавирусную инфекцию. Диагноз COVID-19 у пациентов был подтвержден лабораторно положительным тестом с использованием количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), взятых из мазков носа и глотки. В основной группе 30 мужчин проходили стационарное лечение в инфекционном отделении ГБУЗ «Республиканского многопрофильного медицинского центра» (РММЦ) Республики Южная Осетия г. Цхинвал, 45 мужчин проходили амбулаторное лечение в Амбулаторно-поликлиническом центре ГБУЗ «РММЦ». Результаты анализов изъяты из историй болезни и амбулаторных карт пациентов. Контрольной группе был проведен ПЦР-тест на COVID-19 из мазков носа и глотки и исследования иммуноглобулинов IgG и IgM путем иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты анализов на ПЦР-тест к COVID-19 и на иммуноглобулины к COVID-19 были отрицательные.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины в возрасте 20-45 лет, заболевшие коронавирусной инфекцией.

Критерии невключения: сахарный диабет 1 и 2 типов, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпролактинемия, онкологические заболевания, острые и хронические заболевания печени до инфицирования COVID-19, варикоцеле, заболевание почек с почечной недостаточностью до инфицирования COVID-19, наличие инфекционных урогенитальных заболеваний на момент обследования, наличие генетических заболеваний, наличие гипогонадизма, бесплодия у мужчин и/или имеющиеся в анамнезе нарушения спермограммы, эректильной функции до инфицирования COVID-19, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования.

Дизайн исследования отображен на рисунке 1.

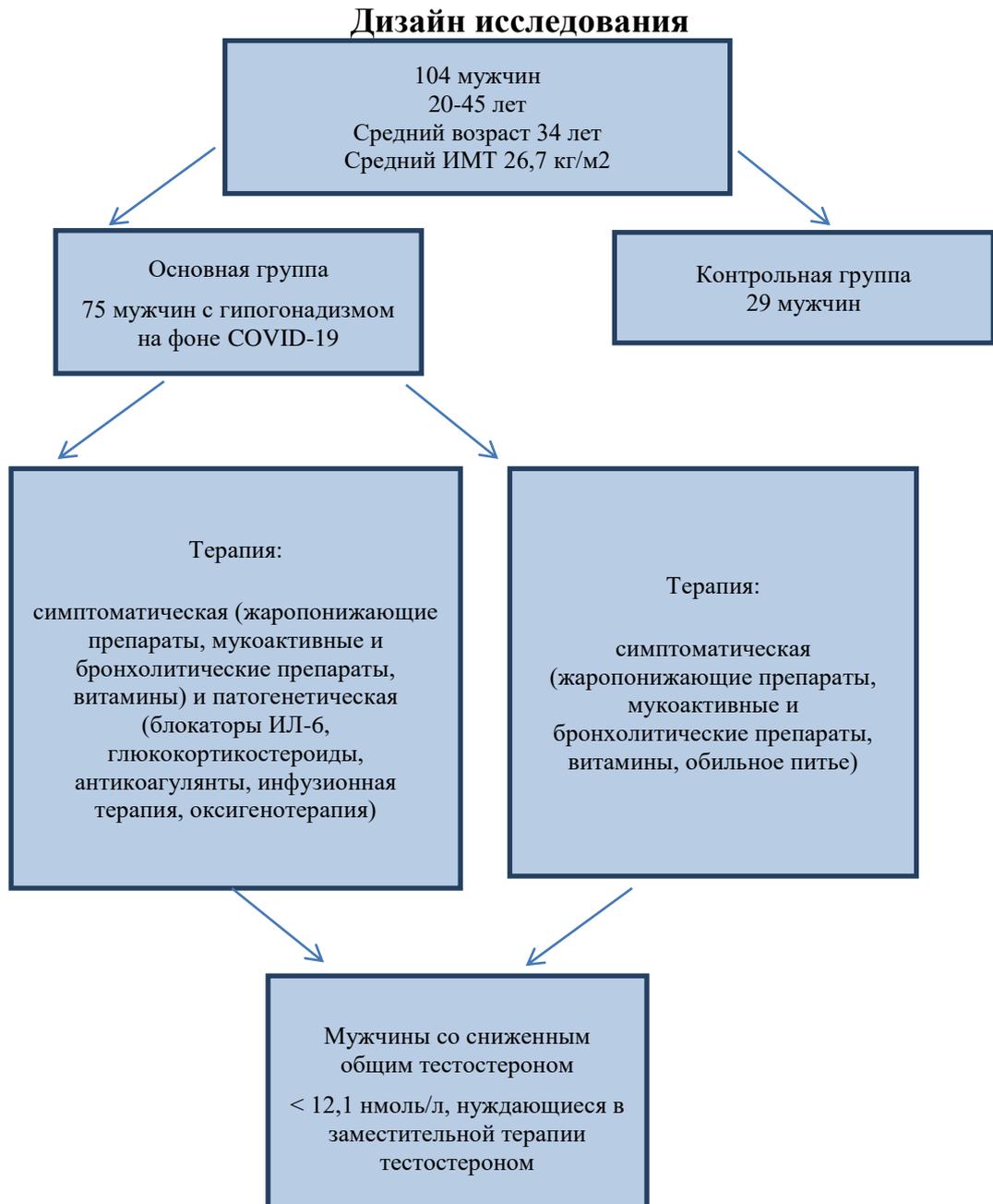


Рисунок 1 – Дизайн исследования

75 пациентов основной группы распределены по степени тяжести COVID-19, согласно Временным методическим рекомендациям: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 2022 [Кармазановский Г.Г. и соавт, 2020; Ai T. et al, 2020; Lin X. et al, 2020]. Распределение пациентов основной группы по степени тяжести COVID-19 указано в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов основной группы по степени тяжести COVID-19

Степень тяжести COVID - 19	Количество пациентов с COVID -19, n (%)
Легкое течение: кашель, общая слабость, боль в горле, гипертермия < 38 °С	34 (45,3%)
Среднетяжелое течение: Частота дыхательных движений (ЧДД) > 22 в минуту, одышка при физнагрузке, гипертермия >38°С, сатурация кислорода (SpO ₂)<95%, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки поражено менее 25% объема легких (КТ 1), поражено 25-50% объема легких (КТ 2)	25 (33,3%)
Тяжелое течение: ЧДД >30 в минуту, SpO ₂ ≤ 93%, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки поражено 50-75% объема легких (КТ 3), поражено более 75% объема легких (КТ 4), нарушение сознания, ажитация	15 (20%)
Крайне тяжелое течение: стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром, инвазивная вентиляция легких, септический шок	1 (1,3%)

Средний возраст мужчин из основной группы составил 34,3 лет, в контрольной группе - 33,4 лет.

ИМТ в основной группе в среднем составил - 28,1[21;41] кг/м², в контрольной группе - 23[19;29] кг/м², (p<0,01). Повышенный индекс массы тела в основной группе выявлен у 46 мужчин (61,3%), в контрольной группе у 2 (6,8%) мужчин.

Методы исследования

Обследуемым мужчинам анализированы жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, медицинской документации, проведен осмотр пациентов: измерение роста (см), массы тела (кг), расчет индекс массы тела (ИМТ), определялись показатели лейкоцитов, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена, холестерина общего, глюкозы, интерлейкина-6, прокальцитонина, общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соотношение ФСГ к ЛГ (ФСГ/ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4 свободного), пролактина, простатического специфического антигена общего (ПСА общий). Участники исследования прошли анонимно опросник по эректильной функции "Международный индекс эректильной функции" (МИЭФ-5)

в период болезни новой коронавирусной инфекцией, через 12 недель после выздоровления, а также через 12 недель после заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы, и сравнивались с результатами опросника контрольной группы здоровых мужчин. Также были получены и проанализированы 29 спермограмм в период заболевания и 29 спермограмм через 12 недель после выздоровления и через 12 недель после заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы. Было проведено ультразвуковое исследование предстательной железы у участников исследования в период болезни COVID-19. Также проведено патологоанатомическое исследование биоптата тестикул одного пациента 36 лет, умершего от COVID-19.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовались программы Statistica 10.0 StatSoft и IBM SPSS Statistics 6.

Проверка нормальности распределения проводилась с применением критерия Колмогорова-Смирнова.

Для анализа межгрупповых различий количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента для независимых групп. Динамику различий количественных показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых групп.

Для сравнения различий между частотами качественных признаков использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Изменение качественных признаков со временем проводилось с использованием критерия Мак-Немара.

Для определения взаимосвязи различных параметров использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Достоверность различий исследуемых показателей оценивалась по р-критерию ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения задач, поставленных в научной работе, было обследовано 104 мужчины.

Всем пациентам определялись уровни ЛГ, ФСГ, соотношение ФСГ/ЛГ в период COVID-19, через 12 недель после выздоровления. По результатам исследования у мужчин основной группы повышение уровня ЛГ выявлено у 31 (41,3%) мужчины, в период выздоровления через 12 недель у 25 (33,3%), следует отметить, что повышение ЛГ свидетельствует о наличии первичного гипогонадизма у пациентов как в период COVID-19, так и после выздоровления. Уровень ФСГ у мужчин с COVID-19 и через 12 недель после выздоровления не был отклонен от нормы. Соотношение ФСГ/ЛГ было снижено в основной группе с COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, что также является критерием нарушения гонадной функции человека. В контрольной группе уровни ЛГ, ФСГ, соотношение ФСГ/ЛГ не были отклонены от нормы. Обследуемым мужчинам проводился анализ крови на ТТГ, Т4 свободный, в ходе которого не было выявлено отклонений, что являлось обязательным критерием отбора участников исследования. Не взирая на различия показателей пролактина и ФСГ в

обеих группах, а также простатического специфического антигена общего в основной группе, данные параметры за рамки физиологического уровня не выходили, таблица 2.

Таблица 2 - Результаты исследования в группах

Параметр	Результаты			p - критерий
	Основная группа с COVID-19 (n = 75)	Основная группа после выздоровления через 12 недель (n = 75)	Контрольная группа (n = 29)	
ЛГ, мМЕ/мл	10,6[0,5;17]	8,09[0,5;15,1]	4,1[0,5;10]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ФСГ, мМЕ/мл	3,08[1;10,4]	3,1[1;10,4]	2,1[1;10]	p ₁ =0,78 p ₂ <0,01
ФСГ/ЛГ	0,4[0,1;1]	0,9[0,9;9]	0,8[0,1;2]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Пролактин, мМЕ/л	222,6[67;550]	206,8[67;550]	299[70;547]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3[0,5;4]	2,2[0,4;4]	2,2[0,4;4]	p ₁ =0,06 p ₂ =0,9
Т4 свободный, пмоль/л	12,6[9;18]	12,3[9;18]	12,8[9;17]	p ₁ =0,02 p ₂ =0,3
ПСА общий, нг/мл	1,4[0,5;2,5]	1,2[0,1;2,5]	1,3[0,4;2,5]	p ₁ <0,01 p ₂ =0,9

Примечание. p₁ - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p₂ – критерий различия в группе выздоровления и группе контроля.

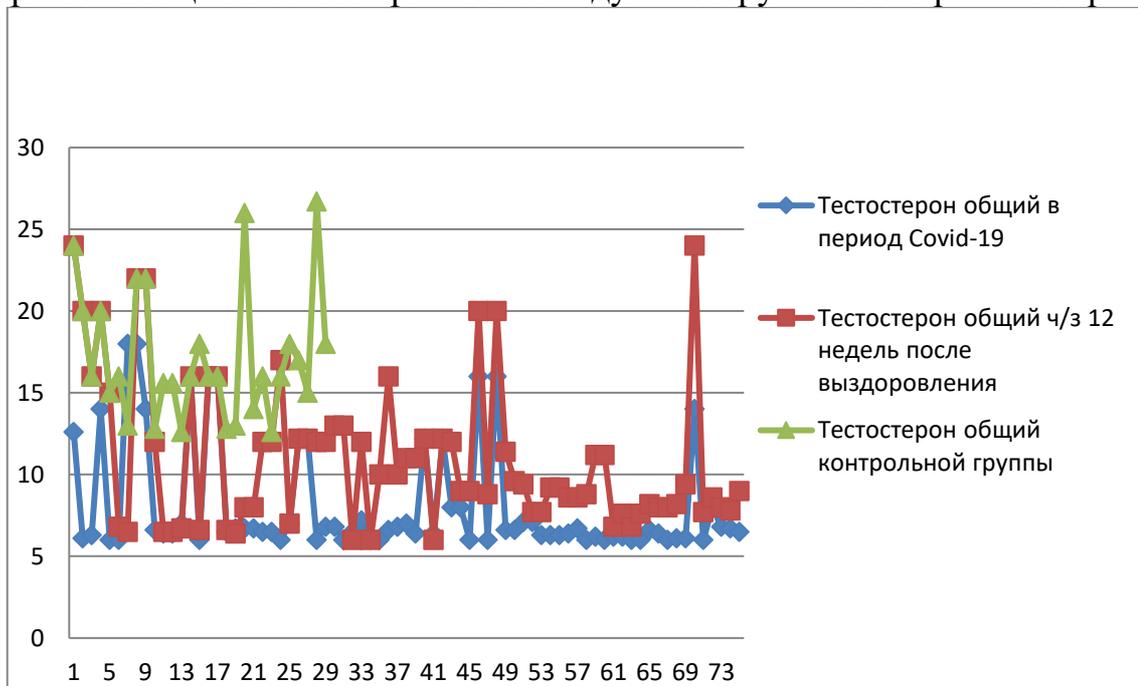
При оценке показателей общего тестостерона была отмечена достоверная связь колебаний уровня общего тестостерона в зависимости от состояния здоровья пациента: в основной группе в период болезни COVID-19 отмечено снижение уровня общего тестостерона у 60 (80%) участников исследования, средний уровень общего тестостерона составил 8,1 нмоль/л, (p<0,01), через 12 недель после выздоровления тестостерон остался сниженным у 48 (64%) мужчин, средний уровень тестостерона - 10,9 нмоль/л, (p<0,01). Параметры тестостерона у обследуемых мужчин указаны в таблице 3.

Таблица 3 – Уровень общего тестостерона до и после выздоровления

Параметр	Средние значения			p – критерий
	Основная группа в период COVID-19 (n = 75)	Основная группа через 12 недель после выздоровления (n = 75)	Контрольная группа (n = 29)	
Тестостерон общий, нмоль/л	8,1[6;18]	10,9[6;24]	17[12,6;26,7]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01

Примечание. p₁ - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p₂ – критерий различия в группе выздоровления и группе контроля.

Уровень общего тестостерона в исследуемых группах отображен на рисунке 2.

**Рисунок 2** – Уровень общего тестостерона в исследуемых группах

По результатам оценки уровня общего тестостерона у исследуемых мужчин можно предположить, что вирус проникает через гематотестикулярный барьер и негативно воздействует на клетки тестикул, вызывая снижение уровня общего тестостерона. Так, у мужчин с COVID-19 показатели уровня общего тестостерона были почти вдвое меньше от установленной нижней границы нормы (12,1 нмоль/л), по сравнению с контрольной группой. Стоит учесть, что минимальные концентрации общего тестостерона в сыворотке крови были обнаружены у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и избыточной массой тела. Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и уровня общего тестостерона основной группы через 12 недель после выздоровления указана в таблице 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и уровня общего тестостерона основной группы через 12 недель после выздоровления

Степень тяжести COVID-19	Значения уровня общего тестостерона, нмоль/л	Коэффициент корреляции Спирмена	р-критерий
Легкое течение	13,3[6,8;24]	-0,47	р<0,01
Среднетяжелое течение	9,5[6;15]		
Тяжелое и крайне тяжелое течение	8,2[6;12]		

Примечание. Отрицательная умеренная достоверная (р<0,01) связь.

Взаимосвязь ИМТ и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 5.

Таблица 5 – Взаимосвязь ИМТ и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления

ИМТ, кг/м ²	Значения уровня общего тестостерона, нмоль/л	Коэффициент корреляции Спирмена	р - критерий
Нормальная масса тела, 18,5 - 24,9	12,6[6;22]	-0,26	р<0,01
Избыточная масса тела, ≥ 25	9,6[6,4;24]		

Примечание. Отрицательная умеренная достоверная (р<0,01) связь

Таким образом, результаты научной работы подтверждают негативное влияние новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье, подавив у большинства участников исследования уровень общего тестостерона, не только в период самой болезни, но и через 12 недель после выздоровления от COVID-19.

Эректильная функция мужчин

По результатам опросника МИЭФ-5 в основной группе с COVID-19 выявлены нарушения эректильной функции, средний балл в этой группе составил 14,8[5;23], что соответствует эректильной дисфункции умеренной степени. По результатам опросника МИЭФ-5 через 12 недель после выздоровления у обследуемых мужчин сексуальная функция также оставалась нарушена и соответствовала эректильной дисфункции легкой степени (средний балл - 18,7[5;25], (р<0,01), в то время как в контрольной группе (средний балл - 24[23;24]), (р<0,01) отсутствуют нарушения эректильной функции. Результаты опросника МИЭФ-5 у исследуемых мужчин указаны в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты опросника МИЭФ - 5 у исследуемых мужчин

Оценка результата	Число пациентов, %			p-критерий
	Основная группа в период COVID-19, баллы, (n = 75, %)	После 12 недель выздоровления, баллы, (n = 75, %)	Контрольная группа, баллы, (n = 29, %)	
Эректильная дисфункция отсутствует (21- 25 баллов)	21,5[21;23] (18,6%)	22[21;24] (56%)	24[23;25] (100%)	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Эректильная дисфункция легкой степени (16 - 20 баллов)	16,9[16;20] (13,3%)	17,3[16;20] (24%)	0%	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Эректильная дисфункция умеренной степени (11 - 15 баллов)	12,7[11;15] (42,6%)	12,9[11;15] (13,3%)	0%	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Выраженная эректильная дисфункция (5 - 10 баллов)	6,5[5;10] (25,3%)	7,8[5;10] (6,6%)	0%	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01

Примечание. p₁ - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p₂ – критерий различия в группе выздоровления и группе контроля.

По результатам опросника МИЭФ-5 в основной группе в период COVID-19 эректильная дисфункция выявлена у 81,4% мужчин, а через 12 недель после выздоровления эректильная дисфункция сохранялась у 44%. Влияние COVID-19 на эректильную функцию связано не только с эндотелиальной дисфункцией, сосудистым поражением или влиянием высоких доз глюкокортикоидов при лечении тяжелого COVID-19 на гематотестикулярный барьер, но и с наличием гипогонадизма, который возникает при активации окислительного стресса и гиперпродукции цитокинов на клетки Лейдига, что приводит к снижению уровня тестостерона и впоследствии к гипогонадизму. Стоит учесть тот факт, что в исследовании преваляровали мужчины, получающие лечение COVID-19 без приема глюкокортикоидных препаратов в амбулаторных условиях, и у них тоже имелись жалобы, связанные со снижением сексуальной функции, при имеющемся низком уровне общего тестостерона. Результаты исследования показали связь

между сниженным уровнем общего тестостерона и эректильной дисфункцией, что подтверждает роль гипогонадизма в эректильной функции у мужчин.

Морфологическое состояние эякулята

В ходе обследования получены и обработаны 29 спермограмм основной группы в период COVID-19 и 29 спермограмм через 12 недель после выздоровления, а также 29 спермограмм контрольной группы. По результатам исследования эякулята выявлены патологические изменения в основной группе в период болезни COVID-19: у 11 (37,9%) пациентов олигоспермия - снижение объема эякулята, олигозооспермия - снижение общего количества сперматозоидов у 13 (44,8%). Наблюдается повышение концентрации лейкоцитов в эякуляте у мужчин в период заболевания COVID-19, по сравнению с показателями через 12 недель после выздоровления, которые при статобработке продемонстрировали статистическую достоверность, ($p < 0,01$). В контрольной группе показатели спермограммы соответствуют общепринятым нормам, согласно критериям опубликованным в руководстве ВОЗ 5 издания 2010 года по исследованию и обработке эякулята человека. В основной группе после выздоровления, объем эякулята, концентрация сперматозоидов и общее количество сперматозоидов оставались также сниженными у 5 (17,2%) мужчин. У наших пациентов наблюдаются статистически достоверные отклонения со стороны общей подвижности сперматозоидов, морфологически нормальных сперматозоидов, которые почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе, ($p < 0,01$). Не взирая на различия показателей pH эякулята, данный параметр не выходил за рамки физиологического уровня. Параметры эякулята у мужчин в исследуемых группах показаны в таблице 7.

Таблица 7 - Параметры эякулята у мужчин в исследуемых группах

Параметр	Значения параметров эякулята в группах			p – критерий
	Основная группа в период COVID-19 (n = 29)	Основная группа через 12 недель после выздоровления COVID-19 (n = 29)	Контрольная группа (n = 29)	
Объем эякулята, мл	1,6[1;3,3]	2,1[1,3;3,3]	3,5[2,4;5]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
pH	7,4[7,2;8]	7,4[7,2;8]	7,4[7,3;8]	p ₁ =0,2 p ₂ <0,01
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	37[14;66]	44[15;70]	74[44;99]	p ₁ =0,07 p ₂ <0,01
Общее количество сперматозоидов, млн	67[17;165]	104[19;210]	268[110;445]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Общая подвижность сперматозоидов PR + NP, %	41[38;52]	44[38;65]	57[42;75]	p ₁ =0,06 p ₂ <0,01
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	6[2;16]	8[2;16]	12[4;23]	p ₁ =0,3 p ₂ <0,01
Патологические формы сперматозоидов, %	93[80;99]	91[84;98]	86[78;96]	p ₁ =0,3 p ₂ <0,01
Количество лейкоцитов в 1 мл, кл/мл	50 344 [19 000;88 000]	36 275 [18 000;60 000]	33 631 [15 000;90 000]	p ₁ <0,01 p ₂ =0,5

Примечание. p₁ - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p₂ – критерий различия в группе выздоровления и группе контроля.

Следует отметить, что минимальные концентрации показателей спермограммы определялись у мужчин основной группы с более низким уровнем общего тестостерона. Взаимосвязь качества спермограммы и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 8.

Таблица 8 – Взаимосвязь качества спермограммы и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления

Качество спермограммы	Значения уровня общего тестостерона, нмоль/л	Коэффициент корреляции Спирмена	р - критерий
Нормозооспермия	10[6;20]	0,3	р=0,11
Патозооспермия	9[6,6;12]		

Примечание. Положительная умеренная связь

Была обнаружена взаимосвязь степени тяжести новой коронавирусной инфекции и качества спермограммы: чем тяжелее было течение COVID-19, тем более выраженным было снижение объема эякулята, а также концентрация и количество сперматозоидов, что является одним из ведущих показателей репродуктивной функции у мужчин. Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и качества спермограммы в основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 9.

Таблица 9 – Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и качества спермограммы основной группы через 12 недель после выздоровления

Степень тяжести COVID-19	Качество спермограммы	Коэффициент корреляции Спирмена	р - критерий
Легкое течение	Нормоспермия	-0,43	р<0,05
Среднетяжелое, тяжелое, крайне тяжелое	Патоспермия		

Примечание. Отрицательная умеренная достоверная (р<0,05) связь

Таким образом, при сравнении основной и контрольной групп получены статистически значимые (р<0,05) различия в характеристиках всех исследуемых показателей эякулята.

Ультразвуковое исследование предстательной железы у мужчин в основной и контрольной группах

По результатам УЗИ выявлены патологические изменения в предстательной железе в основной группе у 24 (32%) исследуемых, средний возраст которых составил 36[20;45] лет, из них диффузные изменения предстательной железы (единичные включения в паренхиме предстательной железы) отмечены у 18 пациентов, средний возраст которых составил 32 лет, гиперплазия предстательной железы (объем предстательной железы > 30см³) у 3 пациентов, средний возраст - 40 лет, признаки кальцинатов в предстательной железе выявлены у 3 больных, средний возраст пациентов составил 44 лет. В контрольной группе патологий в предстательной железе не выявлено.

Морфология биоптата тестикул больного, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19

Результаты биопсии тестикул больного, умершего от COVID-19: в биоптате тестикул больного 36 лет, умершего от новой коронавирусной инфекции

выявлены дегенеративные изменения, характерные для воспалительных процессов абактериального аутоиммунного генеза. Микроскопически отмечены значительные повреждения паренхимы: очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с деструкцией единичных канальцев, отмечен отек стромы тестикул. В клетках Сертоли обнаружено набухание, разрежение цитоплазмы, определяется незначительное снижение клеток Лейдига в семенниках, также отмечаются безъядерные участки паренхимы тестикул.

Результаты микроскопического исследования тестикул у больного 36 лет, умершего от COVID-19 отражают аутоиммунный воспалительный процесс, в котором отсутствует бактериальная инфекция, можно предположить, что данные изменения обусловлены вирусной инфекцией, поражающая не только легочную ткань, но и тестикулярную ткань. В тестикулярной ткани отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация, страдают клетки Сертоли, отвечающие за сперматогенез, клетки Лейдига, что отражается на функциональном состоянии тестикул: выявлено снижение уровня общего тестостерона и нарушение параметров семенной жидкости.

Результаты заместительной терапии тестостероном

Через 12 недель после выздоровления 29 мужчинам основной группы (средний возраст - 36,9[25;44] лет) с наибольшей степенью снижения уровня общего тестостерона - 9,09[6;11] нмоль/л при наличии жалоб, характерных для эректильной дисфункции, была назначена заместительная терапия тестостероном трансдермальной формы. Через 12 недель применения ЗТТ проанализированы результаты крови на общий тестостерон и корреляция индекса массы тела у пациентов. В ходе обследования у мужчин основной группы наблюдалась нормализация уровня общего тестостерона - 14,5[12,8;18,2] нмоль/л, ($p < 0,01$). Также необходимо выделить снижение индекса массы тела у данных пациентов от 30,3 кг/м² до 28,8 кг/м², ($p < 0,01$), что является совместно с нормализацией уровня общего тестостерона весьма важным прогностическим показателем улучшения качества жизни и долголетия мужчин. Уровни общего тестостерона и ИМТ у обследуемых мужчин на фоне ЗТТ показана в таблице 9.

Таблица 9 – Влияние ЗТТ на уровень общего тестостерона и ИМТ у обследуемых мужчин

Параметр	Средние значения		p-критерий
	Основная группа через 12 недель после выздоровления (n = 29)	Основная группа через 12 недель после ЗТТ (n = 29)	
Тестостерон общий, нмоль/л	9,09[6;11]	14,4[12,8;18,2]	p<0,01
ИМТ, кг/м ²	30,3[21;41]	28,8[21;39]	p<0,01

Примечание. ЗТТ – заместительная терапия тестостероном

Уровень общего тестостерона у обследуемых мужчин отображен на рисунке 4.

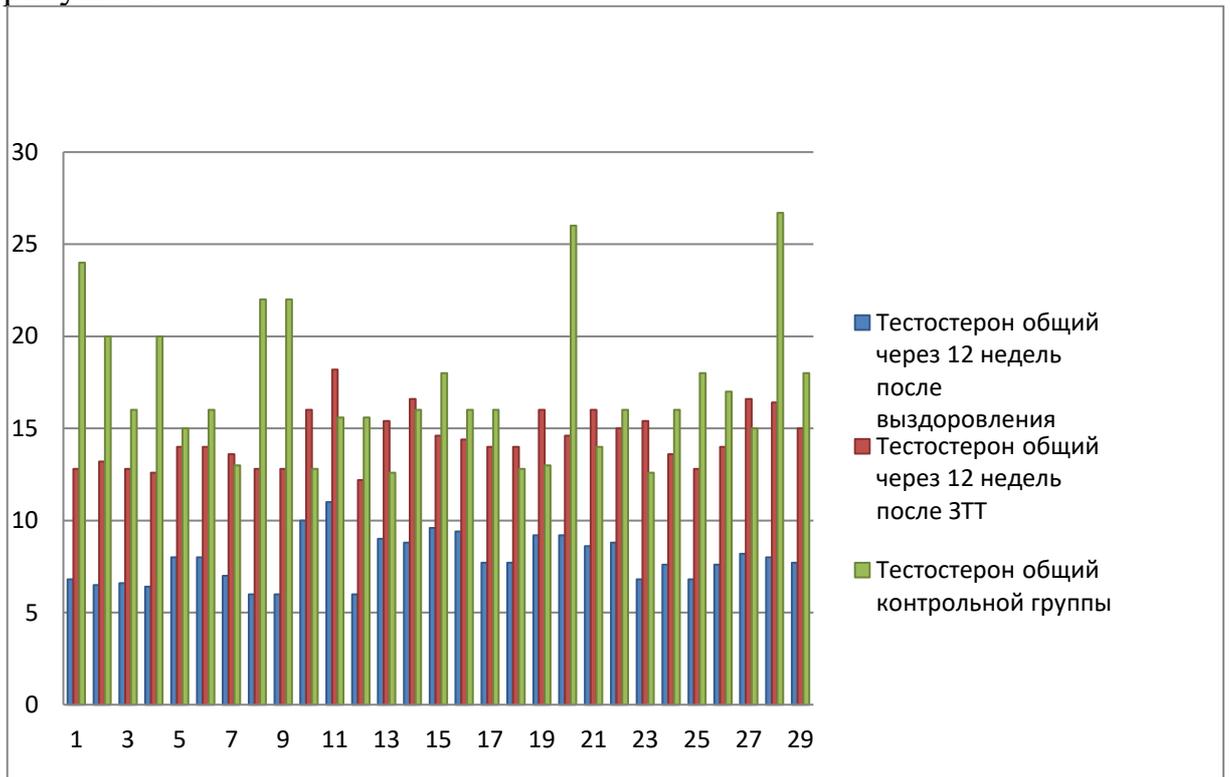


Рисунок 4 – Уровень общего тестостерона у обследуемых мужчин

Эректильная функция после применения заместительной терапии тестостероном

Через 12 недель на фоне ЗТТ все 29 участников исследования основной группы отметили повышение либидо, снижение массы тела, увеличение мышечной массы и работоспособности, улучшение настроения и качества жизни. Согласно результатам анонимного опроса с помощью опросника МИЭФ-5, наблюдалась 100% удовлетворенность эректильной функцией, средний балл составил 23[21;25], ($p < 0,01$). Результаты опросника МИЭФ-5 у участников исследования представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты опросника МИЭФ-5 у мужчин через 12 недель после выздоровления и ЗТТ

Оценка результата	Пациенты основной группы, %		p-критерий
	Через 12 недель выздоровления, баллы, (n = 75, %)	Через 12 недель после ЗТТ, баллы, (n = 29, %)	
Эректильная дисфункция отсутствует (21 - 25 баллов)	22[21;24] (56%)	23[21;25] (100%)	p<0,01
Эректильная дисфункция легкой степени (16 - 20 баллов)	17,3[16;20] (24%)	0%	p<0,01
Эректильная дисфункция умеренной степени (11 - 15 баллов)	12,9[11;15] (13,3%)	0%	p<0,01
Выраженная эректильная дисфункция (5 - 10 баллов)	7,8[5;10] (6,6%)	0%	p<0,01

При 12-недельном применении заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы у мужчин основной группы выявлено повышение до физиологического уровня общего тестостерона, также отмечено значительное улучшение и восстановление эректильной функции по результатам опросника МИЭФ-5, отсутствия жалоб у молодых мужчин на нарушения эректильной функции. Полученные результаты являются благоприятным прогнозом для здорового и активного долголетия мужчин.

Заключение

В рамках научно-квалификационной работы проведена комплексная оценка влияния COVID-19 на репродуктивную и эректильную функцию у молодых мужчин. Нами отмечены негативные последствия новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье. Выявлено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона, снижение сексуальной функции, снижение объема эякулята, общего количества сперматозоидов и их концентрации у молодых мужчин основной группы, перенесших COVID-19, а также снижение клеток Лейдига, набухание клеток Сертоли в биоптате тестикул умершего больного от COVID-19.

Таким образом, полученные результаты необходимо учитывать для выявления риска развития нарушений половой функции после перенесенной

новой коронавирусной инфекции указанной категории мужчин и активного наблюдения за состоянием здоровья, в особенности за лицами с избыточной массой тела.

Выводы

1. У мужчин в возрасте 20-45 лет, перенесших COVID-19, наблюдается эректильная дисфункция в 44% случаев;
2. Распространенность гипогонадизма среди мужчин репродуктивного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию, составляет 64%;
3. У мужчин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, развивается олигоспермия и олигозооспермия в 17,2% случаев, способствующих снижению репродуктивной функции;
4. У мужчин репродуктивного возраста с гипогонадизмом, развившемся вследствие перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, трансдермальная форма тестостерона демонстрирует высокую эффективность в плане восстановления эректильной функции и показателей тестостерона.

Практические рекомендации

С учетом влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на тестикулярную функцию и сперматогенез, влекущие за собой бесплодие, рекомендуется исследование на наличие или исключение гипогонадизма у мужчин детородного возраста;

У молодых мужчин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, необходимо исследовать параметры эякулята не ранее, чем через 12 недель после выздоровления;

Мужчинам, перенесших COVID-19 с развитием гипогонадизма рекомендуется заместительная терапия тестостероном трансдермальной формы.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходим более детальный анализ влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивную и эректильную функции у молодых мужчин;
- необходимо проведение крупномасштабных проспективных исследований среди молодых мужчин, оценивающих степень распространенности гипогонадизма;
- дальнейшее изучение влияния коронавируса на поражение тестикулярного аппарата у мужчин репродуктивного возраста после перенесенного COVID-19.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Бероева, М. Р. Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин / М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // **Эффективная фармакотерапия.** – 2023. – Т. 19. – № 19. – С. 36–41.
2. Бероева, М. Р. Гормональная заместительная терапия тестостероном у молодых мужчин с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией на фоне перенесенного COVID-19 / М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // **Терапия.** – 2024. – Т. 10. – № 5. – С. 79–83.

3. Бероева, М. Р. Морфологические изменения в тестикулах мужчины, перенесшего COVID-19 // М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 8. – С. 6–9.
4. Бероева, М. Р. Состояние эректильной и репродуктивной функций у молодых мужчин, перенесших COVID-19 / М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 85–92.

Список сокращений

- АПФ-2 - ангиотензинпревращающий фермент 2
 ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЗТТ - заместительная терапия тестостероном
 ИМТ - индекс массы тела
 ИФА - иммуноферментный анализ
 КТ - компьютерная томограмма
 ЛГ - лютеинизирующий гормон
 ЛДГ - лактатдегидрогеназа
 МИЭФ-5 - международный индекс эректильной функции
 ОГК - органы грудной клетки
 ПСА общий - простатспецифический антиген общий
 ПЦР - полимеразная цепная реакция
 СРБ - С-реактивный белок
 США - Соединенные Штаты Америки
 ТТГ - тиреотропный гормон
 Т4-свободный - тироксин свободный
 УЗИ - ультразвуковая диагностика
 ФСГ/ЛГ - соотношение фолликулостимулирующего гормона к лютеинизирующему
 ХС - холестерин общий
 ЧДД - частота дыхательных движений
 ЭД - эректильная дисфункция
 COVID-19 - новая коронавирусная инфекция
 р-критерий - критерий достоверности
 pH - показатель кислотности среды
 SpO₂ - сатурация кислорода

