

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПОГОНАДИЗМА НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

²ООО Клинико-диагностический центр «Клиника Доктора Кулик», г. Барнаул

656043, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Партизанская, 83

Яковлев А. В.^{1,2}, Неймарк А. И.¹, Давыдов А. В.¹

Резюме

Последствия пандемии, вызванные новой коронавирусной инфекцией, заставили пересмотреть общепринятые методы лечения и, принимая во внимание последствия, найти новые терапевтические инструменты. Как показывает практика, инфекция, вызванная вирусом COVID-19, представляет собой опасность не только в острой стадии заболевания, но и в позднем постинфекционном периоде, заявляя о себе разнообразными осложнениями. В андрологической практике наибольший интерес вызван влиянием коронавирусной инфекции на репродуктивные органы мужской мочеполовой системы. Применение препарата «Пинеамин» в лечении постковидных осложнений показало высокую эффективность и безопасность у мужчин. Исследования в данном направлении продолжаются.

Ключевые слова: COVID-19, мелатонин, пинеамин, гипергонадотропный гипогонадизм

SUCCESSFUL TREATMENT OF PRIMARY HYPOGONADISM AGAINST THE BACKGROUND OF A NOVEL COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION (CLINICAL OBSERVATION)

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave., 40

²Clinical and Diagnostic Center «Clinic of Doctor Kulik», Barnaul, Russia

656043, Altai Krai, Barnaul, Partizanskaya St., 83

Yakovlev A. V.^{1,2}, Neimark A. I.¹, Davydov A. V.¹

Abstract

The consequences of the pandemic caused by a new coronavirus infection have forced one to reconsider generally accepted methods of treatment and, taking into account the consequences, to find new therapeutic tools. As practice shows, infection caused by COVID-19 virus is a danger not only in the acute stage of the disease, but also in the late postinfection period, announcing itself with a variety of complications. In andrological practice, the greatest interest is caused by the influence of coronavirus infection on the reproductive organs of the male urogenital system. The use of the drug 'Pineamine' in the treatment of post-coital complications has shown high efficacy and safety in men. Studies in this direction are continuing.

Keywords: COVID-19, melatonin, pineamine, hypergonadotropic hypogonadism

Введение

Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинический и лабораторный синдром, обусловленный снижением секреции тестостерона яичками. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы выделяют две основные формы гипогонадизма: гипергонадотропный или первичный гипогонадизм, и гипогонадотропный или вторичный гипогонадизм. Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин обусловлен снижением или полным отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек, вследствие их поражения патологическим процессом.

Первичный гипогонадизм может являться как врожденным, так и приобретенным, и развиваться до и после периода полового развития. Основными причинами врожденного или препубертатного первичного гипогонадизма являются хромосомные аномалии (синдром Клайнфельтера), анорхизм, поздно леченный

крипторхизм, а приобретенного – травмы, облучение, инфекционные факторы, химиотерапия по поводу рака, а также другие токсические поражения яичек.

Данные по распространенности синдрома гипогонадизма базируются на распространенности основных причин его развития. Так, анорхизм встречается у 3-5% мальчиков с отсутствием яичек в мошонке. Синдром Клайнфельтера встречается у 1 из 500 мальчиков, а синдром Каллмана – у 1 из 5000. Большую распространенность имеет возрастной гипогонадизм – 10-15% мужчин в возрасте от 30 до 40 лет, 15-25% мужчин от 40 до 50 лет и более 30-40% мужчин старше 50 лет. При ожирении распространенность гипогонадизма также очень велика и составляет 25-30% при ожирении 1-й степени, достигая 90-100% при ожирении 3-й степени.

2019 г. охарактеризовал себя эпидемией (пандемией), вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2). Как пока-

зывает практика, инфекция, вызванная вирусом COVID-19, представляет собой опасность не только в острой стадии заболевания, но и в позднем постинфекционном периоде, заявляя о себе разнообразными осложнениями [1, 2]. В практике андролога наибольший интерес вызван влиянием коронавирусной инфекции на репродуктивные органы мужской мочеполовой системы [3]. В настоящее время как в отечественной [4, 5], так и в западной литературе [6] освещены случаи негативного воздействия коронавирусной инфекции на репродуктивные органы мужчин. Изучение и понимание всех этапов патогенетического влияния коронавируса на здоровье мужчин является приоритетной задачей. Выявлена четкая корреляционная связь более частой заболеваемости у лиц мужского пола в связи с преобладающей приверженностью вредным привычкам и отсутствием занятий спортом. Статистические данные указывают, что 53-78% из всех инфицированных SARS-CoV-2 – это мужчины, что может достоверно означать тот факт, что пол является фактором риска заболеваемости COVID-19 [8, 9]. Несмотря на определенную степень освещенности вопроса о патогенезе нарушения мужской репродуктивной функции на фоне новой коронавирусной инфекции, в настоящее время остается много «пробелов» и неотвеченных вопросов, касающихся частоты возникновения нарушения сперматогенеза и стероидогенеза, длительности течения и возможности медикаментозной коррекции.

Таким образом, заболеваемость вирусом SARS-CoV-2 как в острой стадии, так и в позднем постинфекционном периоде может оказывать каскадные эффекты на мужскую репродуктивную систему. Воздействие вируса на гонады приводит к нарушению гематотестикулярного барьера, инфильтрации ткани яичка лимфоцитами с воздействием активных форм кислорода, и развитии митохондриальной дисфункции клеток Лейдига и Сертоли. Этот механизм, вероятнее всего, является причиной нарушения репродуктивной функции и развития явления первичного гипогонадизма, а воздействие SARS-CoV-2 на головной мозг (гипоталамус и гипофиз) через рецепторы ACE2 (АПФ2) приводит к нарушению в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, тем самым усугубляя явления гипогонадизма.

Описанные патофизиологические механизмы вызывают нарушение продукции как половых клеток (сперматозоидов), так и секреции половых гормонов. Принимая во внимание все перечисленные данные, мы пришли к выводу, что препарат для реабилитации пациентов должен иметь комплексное воздействие. Учитывая каскадные эффекты нарушения, он должен обладать выраженным антиоксидантным, органопротным, протективным и противовоспалительным эффектом. Выбор был сделан в пользу пептидного препарата эпифиза «Пинеамин». Пептиды пениалоцитов, входящие в состав Пинеамина, стимулируют секрецию эндогенного мелатонина эпифизом. Мелатонин-индолоподобный нейрогормон шишковидной железы

контролирует множество физиологических функций, которые выходят далеко за рамки регуляции циркадного ритма. Более того, он может вырабатываться в других органах, таких как ЖКТ, почки, легкие, сетчатка и хрусталик глаза, гонады.

Эндогенный мелатонин за счет активации StaR-белка (Steroidogenic acute regulatory protein) отвечает за транспорт холестерина в митохондрии клеток Лейдига, тем самым инициирует стероидогенез, опосредует противовоспалительный и протективный эффект, повышая активность антиоксидантных систем, нивелируя воздействия АФК на сперматозоиды, вызванные окислительным стрессом.

Приводим собственное наблюдение.

Пациент М., 39 лет, обратился в клинику с жалобами на выраженную усталость, раздражительность, астению, отсутствие мотивации, снижение либидо, нарушение эрекции, эякуляторную дисфункцию (ретардированную эякуляцию), нарушенное засыпание. Данную симптоматику отмечает в течение 2-х месяцев. Манифестом заболевания считает перенесенную ранее новую коронавирусную инфекцию. Заболевание было подтверждено при помощи ПЦР-теста. Течение проходило без ярких клинических симптомов, с явлениями аносмии и легкими вкусовыми перверсиями, без поражения органов дыхательной системы, явлений тяжелой лихорадки и симптомов вирусной интоксикации.

От специфического лечения, предложенного профильными специалистами, воздержался. Самостоятельно принимал витаминно-минеральные комплексы. Проявления COVID-19 купировались в течение 5-7 дней, повторное тестирование на наличие вируса показало отрицательный результат спустя 2 недели и пациент приступил к труду. Приблизительно через 3 недели стал отмечать нарастание симптомов, таких как: быстрая утомляемость, раздражительность, нарастающие явления астении, спустя еще несколько дней отметил снижение количества и качества утренних эрекции, снижение либидо, вплоть до анафродизии и эректильной дисфункции. Неоднократно обращался к профильным специалистам: урологу, терапевту, неврологу, проводилась адъювантная, антиоксидантная и поддерживающая терапия, которая желаемого результата не принесла.

После обращения в клинику пациенту были проведены следующие обследования: УЗИ органов мошонки, общий анализ крови, общий анализ мочи, обследование гормонального фона, включающее в себя: общий тестостерон, ЛГ, ФСГ, глобулин, связывающий половые гормоны, пролактин, ТТГ, Т3 и Т4 св. и проведено анкетирование по шкале МИЭФ-5. По данным УЗИ органов мошонки, общего анализа крови и общего анализа мочи отклонений выявлено не было, количество баллов по МИЭФ 5: 10 баллов (что соответствует выраженной степени ЭД), по данным гормонального скрининга отмечено снижение уровня тестостерона (6,2 нмоль/л), повышение уровней гонадотропинов

(ЛГ – 23 мМЕ\мл и ФСГ– 41мМЕ\мл) и ГСПГ– 124 нмоль\л, что в обычной практике могло быть интерпретировано как явления гипергонадотропного гипогонадизма. При ретроспективном анализе ранее проведенных гормональных тестов у данного пациента исследуемые показатели были в норме, следовательно, причиной нарушений могли быть последствия перенесенной коронавирусной инфекции.

При выборе тактики мы исходили из собственного опыта и наработанных практических данных об использовании препарата «Пинеамин» у мужчин с нарушением репродуктивной функции. С учетом механизма действия препарата и эффектов эндогенного мелатонина мы были уверены в безопасности проводимого лечения. Данный тип терапии не стандартизован и в применении у мужчин описан производителем не был. Пациент в доступной форме был проинформирован по этому поводу, получено информированное согласие на применение «Пинеамина» off-label.

Препарат применялся в стандартной дозировке 10 мг в сутки внутримышечно. Инъекции выполнялись в условиях медицинского учреждения под наблюдением врача. Первый курс проводился с измерением АД до и после инъекции спустя 30 минут. Инъекции осуществлялись ежедневно в течение 10 дней, затем был перерыв в лечении 20 дней, после чего курс повторялся еще дважды в таком же режиме. За время использования препарата «Пинеамин» побочных, либо нежелательных эффектов как местных, так и системных, зафиксировано не было.

С учетом механизма действия препарата, для оценки эффективности терапии контрольные лабораторные тесты и анкетирование проводились спустя 20 дней после каждого этапа терапии, т. е. перед началом следующего.

Спустя 20 дней после первого этапа терапии пациент отмечал изменение глубины сна, уменьшение симптомов усталости и утомляемости, улучшение копулятивной функции, увеличение твердости полового члена и появления утренних эрекций. Данные анкетирования по шкале МИЭФ-5 показали 16 баллов (что соответствует легкой степени ЭД), по данным гормональных тестов отмечалась нормализация уровней гонадотропных гормонов (ЛГ – 6,4мМЕ/мл, ФСГ – 8,2 мМЕ\мл), общий тестостерон – 12,3 нмоль\л (при нижней границе нормы 14,89 нмоль\л), ГСПГ – 63 нмоль\л, что было расценено как высокий показатель, не соответствующий возрастным нормативам. Последующие скрининги были проведены в планируемые сроки, их данные оказались следующими: на 60 день данные анкетирования по шкале МИЭФ-5 показали 19 баллов, общий тестостерон – 18,9 нмоль\л, уровни ЛГ– 2,2 мМЕ\мл, ФСГ – 3,6 мМЕ\мл, ГСПГ – 45 нмоль\л. Из жалоб сохранилась усталость в послеобеденное время. На 90-й день от начала терапии, спустя 20 дней после последнего курса «Пинеамина» оценка по шкале МИЭФ-5 – 23 балла (отсутствие эректильной дисфункции), общий тестостерон – 28 нмоль\л, ЛГ 2,1 мМЕ\мл, ФСГ 3,2 мМЕ\мл,

ГСПГ 35 нмоль\л, на момент последнего посещения клиники жалоб пациент не предъявлял и контрольные исследования показали полную нормализацию показателей.

Выводы

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно предположить, что применение препарата «Пинеамин» у мужчин безопасно и безусловно имеет положительное влияние на сексуальную функцию, репродуктивную систему и гормональную регуляцию в постковидном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Жуковская С.В. м.л., Жуковская С.В. Влияние COVID-19 на мужскую фертильность: обзор литературы. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;10(6): 701-709. <https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.6.006>
2. Сатьянатх Р.К., Сороут Д., Джаячандра С., Ганди А., Кэкер С. Физиологические и клинические аспекты COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2020; 24(3): 201-206. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206>
3. Aitken R.J. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021 Jan; 9(1): 48-52. <https://doi.org/10.1111/andr.12859>
4. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А. Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19. *РМЖ*. 2020;13:10-12.
5. Сапожкова Ж.Ю. Влияние вируса SARS-CoV-2 на мужское бесплодие. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2021; 1(1): 8-13. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013>
6. Patel D.P., Punjani N., Guo J., Alukal J.P., Li P.S., Hotaling J.M. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril*. 2021 Apr; 115(4): 813-823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>
7. Nassau D.E., Best J.C., Kresch E., Gonzalez D.C., Khodamoradi K., Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int*. 2022 Feb; 129(2): 143-150. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>
8. Castañeda-Babarro A., Arbillaga-Etxarri A., Gutiérrez-Santamaría B., Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 21; 17(18): 6878. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186878>
9. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1; 180(10): 1345-1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>

References

1. Zhukovskaya S.V. Jr., Zhukovskaya S.V. Effect of COVID-19 on male fertility: a review of

the literature. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2020; 10(6): 701-709. <https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.6.006> [In Russ.]

2. Satyanath R.K., Sorout D., Jayachandra S., Gandhi A., Kacker S. Physiologic and clinical aspects of COVID-19. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2020; 24(3): 201-206. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206>

3. Aitken R.J. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021 Jan; 9(1): 48-52. <https://doi.org/10.1111/andr.12859>

4. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Features of treatment of patients with male factor infertility in conditions of COVID-19 pandemic. *RMZH*. 2020; 13: 10-12.

5. Sapozhkova Zh. Yu. Influence of SARS-CoV-2 virus on male infertility. Laboratory and clinical medicine. *Pharmacia*. 2021; 1(1): 8-13. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013>

6. Patel D.P., Punjani N., Guo J., Alukal J.P., Li P.S., Hotaling J.M. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril*. 2021 Apr; 115(4): 813-823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>

7. Nassau D.E., Best J.C., Kresch E., Gonzalez D.C., Khodamoradi K., Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int*. 2022 Feb; 129(2): 143-150. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>

8. Castañeda-Babarro A., Arbillaga-Etxarri A., Gutiérrez-Santamaría B., Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. *Int J. Environ Res Public Health*. 2020 Sep. 21; 17(18): 6878. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186878>

9. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1; 180(10): 1345-1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Яковлев Андрей Владимирович, к. м. н., ассистент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; врач-уролог ООО Клинико-диагностический центра «Клиника Доктора Кулик», г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40 E-mail: andryakovlev81@mail.ru

Информация об авторах

Неймарк Александр Израилевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: urologagmu@mail.ru

Давыдов Андрей Викторович, д. м. н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: urologagmu@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Andrey V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology and Andrology with Advanced Training Course, Altai State Medical University; Urologist, Clinical and Diagnostic Center «Clinic of Doctor Kulik», Barnaul, Russia

656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave., 40

E-mail: andryakovlev81@mail.ru

Author information

Alexander I. Neimark, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with Advanced Training Course, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: urologagmu@mail.ru

Andrey V. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Andrology with Advanced Training Course, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: urologagmu@mail.ru

Поступила в редакцию 17.09.2023

Принята к публикации 28.10.2023

Для цитирования: Яковлев А. В., Неймарк А. И., Давыдов А. В. Успешное лечение первичного гипогонадизма на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 4(32): 118-121. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-4-118>

Citation: Yakovlev A. V., Neimark A. I., Davydov A. V. Successful treatment of primary hypogonadism against the background of a novel COVID-19 coronavirus infection (clinical observation). *Bulletin of Medical Science*. 2023; 4(32): 118-121. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-4-118> (In Russ.)