

IMPACTUL VIRUSULUI SARS CoV-2 ASUPRA SISTEMULUI URINAR ȘI REPRODUCTIV MASCULIN

<https://doi.org/10.52673/18570461.21.3-62.05>

CZU: 616.98:578.834.1:616.61/68-06

Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar **Ion DUMBRAVEANU**

E-mail: ion.dumbraveanu@usmf.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1114-2189>

Doctor în științe medicale, asistent universitar **Andrei BRADU**

E-mail: andrei.bradu@usmf.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7285-8717>

Asistent universitar, cercetător științific **Iurie ARIAN**

E-mail: arian_iurie@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-5230>

Medic rezident, cercetător științific stagiar **Mihaela IVANOV**

E-mail: mihaela.litovcenco@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5990-320x>

Medic rezident **Felicia BULAI**

E-mail: felicia.bulai@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4723-5774>

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Emil CEBAN**

E-mail: emil.ceban@usmf.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1583-2884>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

IMPACT OF SARS-CoV-2 VIRUS ON MALE URINARY AND REPRODUCTIVE SYSTEM

Summary. SARS-CoV-2 virus affects all organs and systems of the human body, including urinary and reproductive. Covid-19 disease has symptoms, clinical evolution and unknown complications till our days. Based on urology-specific systematic literature review, the authors describe the epidemiology and mechanisms of male urinary and reproductive system damaged by SARS-CoV-2 virus. The pathogenesis of renal impairment in Covid-19 is multifactorial with direct action of the virus on the nephron, but especially due to factors generated by inflammatory process, intravascular coagulation, hypovolemia, cytokine storm or toxic drug action. The presence of kidney disease until infection with SARS-CoV-2 virus can be interpreted as a risk factor for the evolution of the disease. Covid-19 disease also has an impact on male sexual-reproductive function, due to erectile dysfunction, decreased sperm motility or hormonal influences. At the moment, there is no evidence about presence of the specific effective drug for the treatment of Covid-19, the only medical solution to avoid side effects of the disease, is and remains vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, Covid-19, kidney damage, male reproductive system.

Rezumat. Virusul SARS CoV-2 afectează toate organele și sistemele organismului uman, inclusiv urinar și reproductiv. Maladia Covid-19 are simptome, evoluție clinică și complicații necunoscute până acum. În baza analizei literaturii de specialitate autorii descriu epidemiologia și mecanismele afectării sistemului urinar și reproductiv masculin de către virusul SARS CoV-2. Patogenia afectării renale în Covid-19 este multifactorială, cu acțiune citopatică directă a virusului asupra nefronului, dar în special din cauza factorilor generați de procesul inflamator, coagularea intravasculară, hipovolemie, furtuna citokinică sau acțiunea toxică a medicamentelor. Prezența unor maladii renale până la infectarea cu virusul SARS CoV-2 poate fi interpretată drept un factor de risc al evoluției maladiei. Maladia Covid-19 are un impact negativ și asupra funcției sexual-reproductive masculine, prin apariția disfuncției erectile, scăderea motilității spermatozoizilor sau influențe hormonale. Întrucât până la ora actuală nu există un medicament specific eficient pentru tratamentul pacienților infectați cu noul coronavirus, unica soluție medicală de contracarare a efectelor maladiei este și rămâne vaccinarea.

Cuvinte-cheie: Virusul SARS CoV-2, Covid-19, afectare renală, sistem reproductiv masculin.

INTRODUCERE

Virusul SARS CoV-2 a fost descoperit în 2019, denumirea lui reprezentând abreviată sintagmei „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”. Este o specie asemănătoare coronavirusurilor ce cauzează sindromul respirator acut sever – SARS. Denumirea bolii Covid-19 provine de la „coronavirus disease 2019” și a fost propusă de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în februarie 2020 [1]. Această denumire denotă faptul că virusul afectează mai multe organe decât s-a crezut inițial, iar maladia este una sistemică, cu o rată de morbiditate și mortalitate extrem de mare. Nu este organ care să nu fie implicat în evoluția maladiei și, prin urmare, nici o specialitate medicală care să nu aibă tangențe cu SARS CoV-2. Astfel, în doar câteva luni, Covid-19 a devenit problema și provocarea principală a omenirii la începutul secolului al XXI-lea.

Maladia Covid-19 exercită influențe majore asupra sistemelor de sănătate din toate țările lumii, în primul rând, prin impactul nemijlocit al virusului asupra organismului uman. Virusul atacă practic toate organele, provocând maladii sau evoluții ale maladiilor preexistente despre care medicina nu a mai cunoscut, în special la pacientul vârstnic sau cu comorbidități precum hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat. Pe de altă parte, el provoacă multe probleme manageriale și tangențial agravează alte maladii cronice. Din cauza riscului de infectare și a creșterii necesității de paturi spitalicești pentru pacienții cu Covid-19, s-a redus substanțial volumul de asistență medicală planică, inclusiv la pacienții cu maladii oncologice.

CE ESTE VIRUSUL SARS CoV-2?

Coronavirusurile sunt particule cu diametrul de 80-220 nm, având o catenă de ARN. Genomul de ARN este înconjurat de o nucleoproteină (N) și formează o structură spiralată tubulară. Nucleocapsida helicală este înconjurată de anvelopa virală (A) cu care la rândul său sunt asociate două sau trei proteine. Proteina matriceală M este încorporată în anvelopa virală, iar proteina structurală (S) Spike este ancorată în anvelopa virală fiind ținta anticorpului de neutralizare. Pătrunzând inițial în organism prin căile respiratorii, virusul se multiplică rapid, pătrunde în sânge, apoi interacționează cu celulele întregului organism. Pentru a pătrunde în celulă virusul se unește sau se ancorează la receptor cu ajutorul proteinei Spike. Cel mai comun receptor pentru virusul SARS CoV-2 este receptorul pentru enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2-Angiotensin Converting Enzyme type 2). Genomul viral este eliberat în citoplasmă. După procesul de replicare, ARN-ul genomic viral este asociat cu

anvelopa glicoproteică și proteinele nucleocapsidale, formează vezicule ce conțin virioni și fuzionează cu membrana plasmatică pentru a elibera virusul. Receptorii ACE2 sunt localizați în mai multe țesuturi, inclusiv renal, cardiac, endotelial etc. [2].

Organele care au o cantitate mai mare de acest receptor sunt predispușe la o afectare mai rapidă cu urmări mai grave. Se consideră că riscul potențial pentru afectarea cu SARS CoV-2 a țesuturilor depinde de ponderea receptorilor ACE2 în ele. Pragul de risc acceptat este de circa 1 %. În cord, esofag, intestin, uroteliu, inclusiv vezica urinară, sunt circa 2,4 % receptori ACE2. În rinichi circa 4 % receptori ACE2, prin urmare organele respective prezintă un risc crescut de afectare [3]. Receptorii către ACE2 au fost descoperiți și în țesutul testicular, și-n celulele Leyding, fapt ce sugerează un potențial risc de afectare cu SARS CoV-2 [4].

AFECTAREA RENALĂ

Afectarea renală în Covid-19 este deja demonstrată și confirmată astăzi, cu toate că în primele studii publicate se arată o incidență de doar 0,5 % cazuri de injurie renală acută la pacienții cu Covid-19 [5]. Posibila cauză este compararea inițială a virusului SARS CoV-2 cu virusul SARS care a provocat epidemia de infecție respiratorie acută în anii 2000. Atunci afectarea renală acută a fost observată doar la 6,7 % din cei infectați, dar cu o rată foarte mare de letalitate – 91 % [6]. Una dintre cele mai citate lucrări care a elucidat afectarea renală în Covid-19 este cea a lui Hirsch și se bazează pe studiul a 5 449 pacienți cu vârsta de peste 18 ani, fără probleme renale anterior infectării, internați în clinicile din New York la începutul anului 2020. Injurie renală acută (IRA) au făcut 36,6 %, inclusiv 14,3 % au necesitat terapie de substituție renală. S-a determinat o corelație directă între apariția IRA și necesitatea de ventilare artificială sistată a plămânilor (89,7 % vs. de 21,7 % la cei fără ventilare pulmonară). În mai mult de 50 % situații injuria renală acută a apărut la un interval de 24 de ore de la intubarea pacientului, iar 96 % din pacienții care au necesitat dializă erau și intubați. Autorii au considerat drept factori de risc ai apariției IRA vârsta, hipertensiunea arterială, rasa negroidă, necesitatea de ventilare pulmonară. Tipul de preparate antihipertensive utilizate nu a influențat incidența IRA [7].

Conform studiilor efectuate, la pacienții internați s-a depistat proteinurie în 44-59 % cazuri, hematurie – 26-44 %, creșterea valorilor ureei și creatininei – 10-15,5 % [8; 9].

Este interesant de remarcat faptul că unele studii arată similitudini între proteinuria semnificativă în cadrul Covid-19 cu cea descrisă în cadrul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) [10].

Cea mai gravă afectare renală în Covid-19 este injuria (insuficiența) renală acută, care conform diferitor studii are o incidență de la 0,5% la 15 % [11]. La pacienții cu formă gravă de Covid-19, afectarea renală poate avea o incidență și mai mare, de circa 84 %. Printre factorii predispozanți ai afectării renale în Covid-19 sunt maladiile renale cronice, maladiile cardiovasculare, apariția precoce a sindromului cardio-renal, prezența stărilor imunodeficitare, inclusiv utilizarea imunosupresiei sau a chimio- și radioterapiilor, utilizarea de medicamente nefrotoxice [12].

Prin urmare, un grup de risc aparte îl reprezintă persoanele cu transplant renal, hepatic etc., pentru care imunosupresia este vital necesară, dar care poate interfera cu forțele de apărare ale organismului. Covid-19 afectează mai rapid și mai dur persoanele cu sistem imun compromis. Astfel, persoanele cu transplant de organe vor urma măsuri sporite de protecție, deoarece mortalitatea de Covid-19 a acestora este de 5-6 ori mai mare ca în populația generală (23-28 % vs. de 3-5 %)[13]. Dar și mortalitatea persoanelor cu injurie renală acută și Covid-19 este de circa 5 ori mai mare decât la cei fără [14].

După cum am menționat anterior, factorii de risc asociați injuriei renale acute și Covid-19 sunt factorii intrinseci ai momentului (comorbidități demografice și medicale, precum hipertensiunea arterială, a diabetul zaharat, alte maladii cardiovasculare etc.), vârsta înaintată și sexul masculin. Utilizarea în antecedente a substanțelor antiinflamatorii nesteroidiene sau a antibioticilor din grupa aminoglicozidelor sunt de asemenea factori de risc. Se presupune și predispoziția genetică a apariției IRA la pacienții cu Covid-19, și anume asocierea apolipoproteinei L1 (APOL1) [15].

Mecanismul exact prin care Covid-19 provoacă leziuni la nivel de rinichi nu a fost încă pe deplin elucidat. Patogenia leziunii renale în Covid-19 pare a fi multifactorială, cu implicarea directă sau indirectă a mai multor mecanisme. Virusul SARS CoV-2 poate avea acțiune citopatică directă de distrugere a componentelor nefronului. Un șir de studii demonstrează prezența ARN-ului viral în urină. Tropismul direct al virusului pentru țesutul renal este confirmat în unele studii prin apariția glomeruloserozei focale segmentare sau a necrozei acute [16; 17]. Un alt mecanism presupune efectul citopatic al receptorilor ACE2 și clivarea proteinei Spike în podocite și celulele epiteliale din tubul proximal renal [18]. Nu în ultimul rând este incriminată alterarea tubulară toxică, indusă de furtuna citokinică sau rhabdmioliză [19].

În plus, majoritatea autorilor analizați afirmă că glomerulii renali sunt afectați nu doar de acțiunea directă a virusului, mai bine zis, într-un număr foarte

mic de cazuri sau deloc doar acțiunea directă a virusului SARS CoV-2 este responsabilă de deteriorarea funcției renale. Se consideră că unul dintre mecanismele principale de declanșare a leziunilor tisulare, a reacțiilor vasculare locale și generale și a altor manifestări clinice indiferent de localizare este răspunsul imuno-inflamator. Examenul histopatologic a rinichilor la persoanele decedate cu Covid-19 a confirmat prezența unor factori generați de inflamație, și anume a antigenelor virale în citoplasma celulelor tubulare și un număr mare de macrofage CD68+ în tubulo-interstițiu cu depuneri puternice de C5b-9 pe peria apicală a marginii celulelor epiteliale tubulare [20]. Prin urmare, mecanismele patogenetice care decurg cu implicarea renală în Covid-19 includ nu doar leziunea renală directă cauzată de virus, ci și inflamația, apariția trombilor, furtuna citokinică, hipotensiunea, hipovolemia, sepsisul, schimbări generate de acțiunea toxică a medicamentelor utilizate pentru tratament [21].

Pe de altă parte, prezența unor fragmente ale virusului în celulele endoteliale cu semne de apoptoză sugerează că virusul poate provoca endotelita, inflamația generalizată a endoteliului. Urmare a disfuncției endoteliale sistemice apar edemele, hipertensiunea intraabdominală, edemul pulmonar și hipotonia care au acțiune asupra funcției renale.

Șocul septic, sau hipovolemia indusă de SARS CoV-2, poate produce ischemie și hipoxie renală cu creșterea nivelului de angiotenzină II în circuitul sanguin. Se creează un cerc vicios între plămân – rinichi – sistem cardiovascular. Afectarea unui organ cauzează imediat dereglarea funcționalității altuia. Insuficiența respiratorie provoacă hipoxie, hiperkapnee, crește nivelul de angiotenzină, permeabilitatea capilarelor cu constricția concomitentă a vaselor, activarea trombocitelor, apariția trombilor intravasculari și a reacției de răspuns a endoteliului. Ulterior poate să apară tromboembolia arteriilor pulmonare cu toate consecințele sale nefaste. O importanță mare în apariția leziunilor renale o are hipoxia sistemică, hipercoagularea, rhabdmioliza indusă de hiperventilare sau medicamentos. Rhabdmioliza este un sindrom clinic caracterizat prin afectarea musculaturii striate, creșterea nivelului de creatininchinază și mioglobină. Apariția în cadrul sindromului cardio-renal a cardiomiopatiei, a miocarditei virale cauzează hipoxia și hipoperfuzia renală, scade viteza de filtrare glomerulară. Apare acidoza metabolică, hiperkaliemia, dereglarea echilibrului acido-bazic. Hematuria prezentă conform diferitor studii la fiecare al treilea pacient cu Covid-19, inclusiv până a fi internați în staționar, poate fi cauzată de prezența endotelitei care provoacă dereglări de coagulare și bariera de filtrare glomerulară. Totodată, se conside-

ră că apariția hematuriei și proteinuriei este un semn pronostic negativ la pacienții cu Covid-19 [22; 23].

În plus, hipovolemia indusă de starea de deshidratare duce la leziune renală acută de tip prerenal cu necroză tubulară acută [24].

Un aspect de luat în seamă al cauzelor de afectare renală la pacienții cu Covid-19 este nefrotoxicitatea indusă de medicamente [25].

Eliberarea masivă de citokine a fost raportată încă la primele cazuri de Covid-19. Lezarea renală poate apărea la pacienții cu furtună citokinică urmare a permeabilității vasculare crescute, depleției volumice și cardiomiopatiei. Sars CoV-2 infectează macrofagele alveolare și celulele epiteliale pulmonare și amplifică eliberarea de citokine și chemokine. Se activează răspunsul imun cu apariția furtunii de citokine în plămâni. Eliberarea de chemokine atrage celulele inflamatorii suplimentare ce migrează în locul inflamației și intensifică furtuna de citokine, cu impact direct asupra insuficienței multiorganice, în special a rinichilor. Citokinele proinflamatorii derivate din macrofagele din tubulo-interstițiu și mecanismele mediate de complement rezultate din celula afectată participă la patogeniza leziunii tubulo-interstițiale. Hiperactivarea acestor celule imune poate duce la fibroză, apoptoza celulelor epiteliale și pot provoca leziuni microvasculare. Ventilarea forțată mecanică a plămânilor sau oxigenarea extracorporeală pot stimula formarea de citokine [26; 27].

Factorii proinflamatori ai furtunii citokinice, care pot cauza leziuni ale rinichilor, inimii, plămânilor ș.a. sunt: IL2, IL10, IL7, GSCF, MCP1 și TNF α . Cea mai importantă citokină la pacienții cu injurie renală acută este IL6, deoarece epiteliul tubular renal lezat promovează creșterea de IL6. Se consideră că terapia de substituție renală contribuie la generarea citokinelor [28].

Consecințele pe termen lung ale Covid-19 sunt aspecte foarte importante ale evoluției maladiei. În mod uzual se consideră că pe termen lung complicațiile includ oboseala cronică, slăbiciunea musculară, depresia, insomnia și dificultăți respiratorii. Este propus termenul medical de sindrom post-Covid sau "Long-Covid". Sindromul respectiv poate fi întâlnit nu doar la pacienții care au fost internați cu forme grave, ci și la cei care au suportat forme medii sau ușoare cu tratament la domiciliu [29].

Apare firesc întrebarea despre afectarea pe termen lung a funcției renale sau recuperarea renală la pacienții care au suportat Covid-19. Studiul efectuat de Stockmann în Germania arată că dintre pacienții cu injurie renală acută care au necesitat terapie de substituție renală prin dializă, circa 49 % au decedat în timpul spitalizării. Pacienții care au fost externați au avut o medie de terapie de substituție de circa o lună,

iar 92 % au recuperat suficient funcția renală pentru a nu necesita continuarea hemodializei [30].

Tratamentul leziunilor renale în Covid-19 nu este elucidat deocamdată. Injuria renală acută se tratează conform recomandărilor și protocoalelor de tratament al pacienților cu IRA. Se va indica tratament simptomatic. Se vor omite preparatele nefrotoxice și se vor monitoriza parametrii vitali. În caz de necesitate se va recurge la terapie renală de substituție [31; 32].

Totodată, tratamentul Covid-19 asociat injuriei renale acute va fi unul complex și va include managementul general și cel de susținere în combinație cu terapia de substituție renală. Primordială este eradicarea precoce a virusului prin terapie antivirală care se cercetează intens. În opinia unor cercetători, dacă se respectă schemele și dozele terapeutice medicamentele specifice utilizate pentru tratamentul Covid-19 nu au efecte adverse majore asupra funcției renale. Se studiază eficacitatea clorochinei/hidroxiclorochinei și a inhibitorilor IL6. Anticorpii monoclonali îndreptați împotriva domeniului de legare a receptorului proteinei S au potențial curativ. Nu au fost observate efecte nedorite la administrarea hidroxiclorochinei, a remdesivirului sau a tocilizumabului – anticorp monoclonal anti-IL6 folosit cu succes pentru tratarea furtunii citokinice. De asemenea, dexametazona, utilizată frecvent la pacienții internați nu necesită ajustarea dozei pentru funcția renală, inclusiv la pacienții cu injurie renală acută. Totodată, există riscul apariției nefropatiei oxalice și a calculilor renali la pacienții care urmează doze excesive de vitamina C [33; 34; 35].

COVIDUL ȘI VEZICA URINARĂ

În uroteliu este prezentă o cantitate mare de receptori AGE2, dar mecanismele de acțiune SARS CoV-2 asupra vezicii urinare încă nu sunt pe deplin clare. S-au emis două ipoteze: conform primei, eliminarea virusului în urină se produce din rinichiul afectat în urma furtunii citokinice, iar a doua ipoteză presupune eliminarea virusului direct prin uroteliu, atenționându-se despre posibilitatea transmiterii virusului prin urină [36]. Afirmările respective continue să rămână contradictorii. Prezența ARN-ului viral în urină a fost confirmată de Wang [37]. În același timp, prezența ARN-ului viral în urină nu echivalează cu prezența simptomelor clinice [38].

De la începutul pandemiei au apărut o serie de patologii ale tractului urinar necunoscute sau puțin elucidate, inclusiv la nivelul uroteliului vezicii urinare. Date recente au raportat că pacienții au acuzat simptome iritative ale tractului urinar inferior de novo, considerate secundare cistitei virale induse de SARS CoV-2 [39].

COVID-19 ȘI SISTEMUL REPRODUCTIV MASCULIN

Se consideră că evoluția Covid-19 la bărbat este mai gravă. Primele studii epidemiologice efectuate în China au arătat că incidența maladii Covid-19 este mai mare la bărbați, constituind circa 51-66,7 % din numărul total de infectări [40]. În mod similar, circa 58-70 % din decesele raportate la începutul pandemiei în Italia au fost în rândurile bărbaților [41].

Unele studii arată că bărbații cu nivel mai scăzut de testosteron fac mai rar Covid-19 sau au o mortalitate mai redusă. Afirmatia este confirmată de un studiu italian efectuat la pacienții cu adenocarcinom de prostată aflați sub tratament hormonal de deprivare androgenică. În studiu au fost incluși 4 532 bărbați din regiunea Veneto, una dintre cele mai afectate regiuni cu SARS CoV-2 la finele anului 2020. Opinia respectivă continuă totuși să rămână contradictorie. În genere pacienții cu maladii oncologice au suferit de Covid-19 mai frecvent ($p < 0,001$), dar la bărbații cu cancer de prostată și terapie hormonală antiandrogenică morbiditatea prin Covid-19 a fost mult mai mică (OR 4,05, IC 1,55-10,59). Doar patru bărbați din lotul studiat au făcut Covid-19 și nu a fost înregistrat nici un deces. S-a emis ipoteza că androgenii influențează asupra virulenței virusului SARS CoV-2. Ipoteza este indusă de faptul că gena TMPRSS2, care poate lega proteina S a virusului, este dependentă de androgeni. Gena respectivă este prezentă nu doar în prostată, ci și în plămâni. Inhibarea acestei gene poate bloca SARS CoV-2, sau diminua gravitatea evoluției Covid-19 [42].

Unii autori au presupus că estrogenii joacă un rol protectiv, iar utilizarea lor sub formă de plasture la pacienții cu Covid-19 ar ameliora evoluția maladii. Studiul respectiv este încă în derulare, iar concluziile finale urmează a fi publicate [43].

Virusul SARS CoV-2 invadează și deteriorează sistemul reproductiv masculin. Este controversat faptul dacă SARS-CoV-2 poate infecta testiculul uman direct și poate pătrunde în materialul seminal [44].

SARS CoV-2 nu a fost detectat în materialul seminal la bărbații care se recuperează după Covid-19 și afectarea virală mediată de ACE2 a SARS-CoV-2 în celulele gazdă țintă a fost puțin probabil să apară în interiorul testiculului pe baza expresiei rare de ACE2 și TMPRSS2 [45].

Absența SARS CoV-2 în spermă și în secrețiile prostatice, precum și în țesuturile testiculare, pot reduce posibilitatea transmiterii pe această cale a virusului, dar este evident că există leziuni testiculare și infiltrare inflamatorie care pot provoca orhita virală,

deoarece pacienții au prezentat disconfort la nivelul scrotului, parametri ai materialului seminal modificat și număr crescut de spermatozoizi cu fragmentarea ADN-ului spermal. Aceste rezultate sugerează că infecția cu SARS CoV-2 poate duce la potențiale probleme de fertilitate [46].

Leucocitele și citokinele pot afecta spermatogeneza și interfera cu fertilitatea. O concentrație crescută de leucocite seminale provoacă anomalii ale spermatozoizilor prin activarea speciilor reactive de oxigen. Citokinele ar putea afecta funcțiile celulelor Sertoli și spermatogeneza în ansamblu. Eliberarea de citokine proinflamatorii și chemokine, ca răspuns imun sistemic la dezvoltarea infecției cu SARS CoV-2 ar putea duce la o inflamație necontrolată, conducând la o reducere substanțială și disfuncție a limfocitelor, rezultând într-o inițiere ineficientă a răspunsurilor imune adaptive. La fel, acțiunea patologică a virusului SARS CoV-2 la nivel de testicul se manifestă și prin disfuncția microcirculatorie. Sistemul reproductiv masculin este vulnerabil la Covid-19, după cum demonstrează disfuncția spermatogenă cu o scădere semnificativă a numărului de spermatozoizi la pacienții infectați. Acest lucru denotă importanța aplicării de îngrijiri suplimentare privind sănătatea reproducerii la bărbații infectați cu Covid-19 [47].

Deși transmiterea sexuală la pacienții care se recuperează după Covid-19 pare puțin probabilă, s-a observat afectarea spermatogenezei la pacienții cu infecție moderată și la convalescenți. Efectele adverse asupra spermei se caracterizează prin scăderea concentrației de spermatozoizi, modificări ale morfologiei, motilitate diminuată și fragmentare crescută al ADN-ului spermei atestate în timpul recuperării bărbaților postCovid-19. Aceste defecte pot persista luni de zile după terminarea febrei. SARS CoV-2 poate provoca orhita severă cu afectarea celulelor germinale, puțini spermatozoizi maturi, îngroșarea membranelor bazale și infiltrarea leucocitelor. Furtuna de citokine joacă un rol critic în apariția orhitei. Pacienții cu infecție severă Covid-19 au niveluri ridicate de citokine plasmatică, inclusiv IL2, IL6, IL7, IL10, TNF- α și MCP-1 [48].

Acțiunea virusului asupra copiilor care suferă de Covid-19 în perioada de pubertate poate fi și mai semnificativă, cu afectarea ulterioară a dezvoltării sexuale și a fertilității. Unii autori presupun un impact direct asupra dezvoltării testiculare și a prostatei, dar și afectarea axei neuroendocrine care reglează dezvoltarea pubertară și debutul spermatogenezei [49].

Stresul oxidativ compromite semnificativ calitatea materialului seminal observat la pacienții după suportarea infecției Covid-19, fapt demonstrat în studii independente. Reducerea calității materialului seminal, precum și creșterea deteriorării ADN-

ului spermatozoidelor au fost corelate cu markeri de stres oxidativ și inflamație. Deoarece comorbiditățile au un impact deosebit asupra evoluției infecției cu SARS CoV-2, persoanele cu stres oxidativ semnificativ și alți factori predispozanți la infertilitate sunt și mai vulnerabile la infertilitatea indusă de SARS CoV-2 [50].

Virusul activează căile sensibile la oxidant prin răspunsuri inflamatorii, amplificând astfel stresul oxidativ. Mecanismele mediate de stresul oxidativ includ peroxidarea lipidelor la nivel de membrană a spermatozoidelor și inducerea apoptozei. Producția excesivă de specii reactive de oxigen (ROS) în cadrul maladiei Covid-19 poate declanșa în principal factorul nuclear kappa-amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate (NF-κB). Acest lucru stimulează în continuare eliberarea citokinelor care determină exagerarea răspunsului inflamator. Pe de altă parte, unele medicamente utilizate în tratamentul Covid-19, precum ribavirina în studii pe animale, s-au dovedit a fi asociate cu inducerea stresului oxidativ, nivel redus de testosteron, spermatogeneză afectată și anomalii ale spermei. Mai mult, tratamentul cu ribavirină a arătat un număr redus de spermatozoizi și fragmentarea ADN-ului spermei până la opt luni după încetarea tratamentului [51].

O altă ipoteză de afectare a fertilității masculine de către virusul SARS CoV-2 este cea a creșterii temperaturii corpului pentru o perioadă mai mult sau mai puțin îndelungată. Circa 80 % dintre pacienții cu Covid-19 raportează prezența febrei. Sunt studii care sugerează că o creștere a temperaturii testiculare la pacienții cu Covid-19 poate afecta spermatogeneza și fertilitatea masculină [52].

Infecția cu SARS CoV-2 influențează și asupra hormonilor sexuali masculini. S-a constatat o creștere semnificativă a nivelului hormonului luteinizant (LH) și o scădere concomitentă a raportului seric total de testosteron/hormon luteinizant în grupul infectat. Raportul T/LH a fost asociat negativ cu proteina C-reactivă și numărul de globule albe, posibil prin leziuni ale celulelor Leydig, ceea ce înseamnă o etapă tranzitorie timpurie a hipogonadismului [53].

Astfel, un defect de steroidogeneză în testicule reflectă scăderea nivelului de testosteron și poate sta la baza nivelurilor anormale de hormon foliculostimulant (FSH) și hormon luteinizant (LH) la pacienții cu Covid-19. La rândul său, nivelurile scăzute de testosteron pot cauza defecte în geneza spermatozoidelor, disfuncție erectilă și infertilitate la pacienții cu Covid-19. FSH și LH au și rol non-reproductiv, în timp ce nivelurile crescute de FSH și LH au fost raportate drept biomarkeri pentru afectarea testiculară [54].

Un aspect important al urmărilor infectării cu SARS CoV-2 este cel al acțiunii asupra vieții sexuale. Este binecunoscut faptul că activitatea sexuală umană depinde atât de starea psihoemoțională a individului, cât și de starea de sănătate a organismului (funcționarea normală a sistemelor cardiovascular, urogenital, endocrin). Pandemia globală fără precedent a Covid-19 a provocat incertitudine economică și socială, inducând un stres puternic care este un factor de risc al diferitor maladii, comparabil cu pandemia în sine. Pentru bărbații care suferă de depresie ca urmare a pandemiei, s-a raportat o scădere semnificativă a funcției sexuale [55].

Nu vom elucida urmările psihologice ale Covid-19, mai ales cele ce țin de măsurile de izolare etc. Vom menționa unele consecințe organice produse de virus cu influență asupra sexualității. În primul rând, vom reaminti importanța funcționării adecvate a endoteliului vascular în apariția și menținerea unei erecții. Celulele endoteliale cu niveluri ridicate de expresie a enzimei de conversie a angiotensinei 2 sunt implicate direct în mecanismul de acțiune a SARS CoV-2 cu apariția reacțiilor inflamatorii și a coagulării intravasculare. Prin urmare, cu influență directă asupra apariției disfuncției erectile [56].

CONCLUZII

Virusul SARS CoV-2, care a provocat pandemia Covid-19, afectează toate organele și sistemele organismului uman, inclusiv rinichii, vezica urinară și organele genitale masculine. Afectarea renală poate fi considerată un factor de pronostic al evoluției maladiei. La toți pacienții infectați cu SARS CoV-2 se recomandă monitorizarea funcției renale, efectuarea analizelor elementare, evitarea administrării medicamentelor cu efect nefrototoxic. Prezența maladiilor renale până la infectarea cu virusul SARS CoV-2 poate exacerba evoluția maladiei Covid-19, iar boala cronică de rinichi poate fi interpretată ca un factor de risc pentru evoluția bolii de rând cu maladiile cardiovasculare, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat.

Virusul SARS CoV-2 are influențe directe și indirecte asupra sănătății sexual-reproductive masculine prin inducerea disfuncției erectile, a scăderii nivelului de testosteron și a parametrilor spermogramei.

Întrucât până la ora actuală nu există un medicament specific, eficient pentru tratamentul Covid-19, unica soluție medicală de contracarare a efectelor maladiei este și rămâne vaccinarea. Vaccinarea și echipamentul individual de protecție ar putea avea avantajul suplimentar de a preveni apariția afectării renale, a disfuncțiilor sexuale și a infertilității masculine.

BIBLIOGRAFIE

1. [on-line] https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2, Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 22 (vizitat la 15.12.2021).
2. Walls A., Park Y., Tortorici M., Wall A., McGuire A., Velesler D. Structure function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. In: *Cell*, 2020; 181 (2): 281-292 e6.
3. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. In: *Front Med* 2020;14(2):185-192, <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
4. Fan C., Li K., Ding Ya, Lu W.L., Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. In: *MedRxiv* 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
5. Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., Gong Z. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. In: *Am J Nephrol*, 2020; 51:343-348, <https://doi.org/10.1159/000507471>
6. Chu K.H., Tsang W.K., Tang C.S., et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. In: *Kidney Int.*, 2005, 67(2):698-705, <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x>
7. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. In: *Kidney Int.* 2020, 98(1):209-218, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
8. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. In: *Int* 2020; 97(5):829-838, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
9. Zhen L., Ming W., Jiwei Ya, Jie G., Xiang L., Siji S., et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients (3/19/2020). In: *MedRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
10. Kissling S., Rotman S., Gerber C., et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. In: *Kidney Int* 98: 228-231, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
11. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [on-line] <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> (vizitat la 15.12.2021).
12. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Trop Med Infect Dis.* 2020 May 15; 5(2):80, <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020080>
13. Akalin E., Azzi Y., Bartash R., et al. Covid-19 and kidney transplantation. In: *N Engl J Med.* 2020;382(25):2475-2477, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
14. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, March 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
15. Menez S. and Parikh R. Chirag. Overview of acute kidney manifestations and management of patients with COVID-19. In: *J Physiol Renal Physiol* 321: F403-F410, 2021.
16. Nasr S. H. COVID-19–Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity / S. H. Nasr, J. B. Kopp // *Kidney Int. Rep.* 2020 May, Vol. 5, nr. 6, pp. 759-761.
17. Cheng Y., Luo R., Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.*, 2020; 97 (5): 829-838, doi: 110.1016/j.kint.2020.03.005
18. Yan S., Song X., Lin F. et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in Hainan, China. In: *medRxiv*, March 2020: 2020.03.19.20038539, doi:10.1101/2020.03.19.20038539
19. Pan X., Xu D., Zhang H. et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. In: *Intensive Care Med.*, March 2020: 1-3, doi:10.1007/s00134-020-06026-1
20. Yichun Cheng, Ran Luo, Kun Wang, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, Volume 97, Issue 5, May 2020, pp. 829-838, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
21. Menez S. and Chirag R. Parikh. Overview of acute kidney manifestations and management of patients with COVID-19. In: *J Physiol Renal Physiol* 321: F403-F410, 2021. First published August 27, 2021, doi:10.1152/ajprenal.00173.2021
22. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? In: *J Physiol Renal Physiol.* 2020, 01; 318(6):F1454-F1462.
23. Cheng Y., Luo R, Wang K., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. In: *Kidney Int.* 2020, 97(5):829-838, doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
24. Mubarak M., Nasri H. Covid-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection. In: *J Nephropathol.*, 2020; 9 (3): e21-e21, doi:10.34172/jnp.2020.21
25. Zhen L., Ming W., Jiwei Ya, Jie G., Xiang L., Siji S., et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients (3/19/2020). In: *MedRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
26. Ahmadian E., Hosseiniyan Khatibi S.M., et al (2021), Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. In: *Rev Med Virol*, 31: e2176, <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
27. Gagliardi I., Patella G., Michael A., Serra R., Provenzano M., Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. In: *Journal of Clinical Medicine.* 2020, 9(8):2506, <https://doi.org/10.3390/jcm9082506>
28. Meena P, Bhargava V., Singh Rana D. et al. COVID-19 and the kidney: A matter of concern. *Current Medicine Research and Practice*, Vol 10 (4), 2020, pp. 165-168, <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2020.07.003>

29. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?. *Lung* 199, 113-119 (2021), <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>
30. Stockmann H., Hardenberg J.B., Aigner A., et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019-associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney Int* 99: 1021-1022, 2021, doi:10.1016/j.kint.2021.01.005
31. Werion A., Belkhir Leila, Perrot Marie, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. In: *Kidney International*, 2020, 98, 5, 1296-1307, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>
32. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. In: *Blood Purif.*, 2020; 49 (3): 255-258, doi:10.1159/000507039
33. Thakare S., Gandhi C., Modi T., et al. Safety of remdesivir in patients with acute kidney injury or CKD. In: *Kidney Int Rep* 6: 206-210, 2021, doi:10.1016/j.ekir.2020.10.005.
34. Fontana F., Cazzato S., Giovanella S., et al. Oxalate nephropathy caused by excessive vitamin C administration in 2 patients with COVID-19. *Kidney Int Rep* 5: 1815-1822, 2020, doi:10.1016/j.ekir.2020.07.008
35. Gabarre P., Dumas G., Dupont T. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. In: *Intensive Care Med* 46, 1339-1348 (2020), <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
36. Sun J., Zhu A., Li H., Zheng K., Zhuang Z., Chen Z., et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient. In: *Emerg Microbes Infect* 2020; 28:1-8, doi: 10.1080/22221751.2020.1760144
37. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. In: *JAMA* Mar 11, 2020, doi:10.1001/jama.2020.3786
38. Peng L., Liu J., Xu W., Luo Q., Chen D., Lei Z, et al. SARS-CoV-2 Can Be Detected in Urine, Blood, Anal Swabs, and Oropharyngeal Swabs Specimens. In: *J Med Virol* 2020 Apr 24, doi: 10.1002/jmv.25936
39. Creta M., Sagnelli Caterine, Celentano G., et al. SARS-CoV-2 infection affects the lower urinary tract and male genital system: A systemic review. In: *J Med Virol*. 2021, mar 1:10, doi 10.1002/jmv.26883
40. Mo Y., Deng L., Zhang L., et al. Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic. In: *J Nurs Manag.* 2020, 28 (5), 1002-1009.
41. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. In: *The Lancet* 2020. 395, 10231, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
42. Montopoli M., Zumerle S., Vettor R., Ruggie M., Zorzi M., Catapano C.V., et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). In: *Ann Oncol* 2020, pii: S0923-7534(20)39797-0, doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
43. Androgens May Explain Male Vulnerability to COVID-19. In: *Medscape* May 07.2020 URL, https://www.medscape.com/viewarticle/930128#vp_2
44. Anifandis G., Messini Christina I., Daponte A., Messinis I.E. COVID-19 and fertility: a virtual reality. In: *Reproductive BioMedicine Online*. 2020, 41, 2, pp. 157-159, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.001>
45. Li R., Yin T., Fang F., Li Q., Chen J., Wang Y., Hao Y., Wu G., Duan P., Wang Y., Cheng D., Zhou Q., Zafar M.I., Xiong C., Li H., Yang J., Qiao J. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jul; 41(1):89-95, doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018. Epub 2020 Apr 30.
46. Omolaoye T.S., Adeniji A.A., Cardona Maya W.D., du Plessis S.S. SARS-COV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? In: *Reprod Toxicol*. 2021 Jan; 99:65-70, doi: 10.1016/j.reprotox.2020.11.012. Epub 2020, Nov 26.
47. Li H., Xiao X., Zhang J., Zafar M.I., et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. In: *EclinicalMedicine*. 2020, Nov, 28:100604. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100604. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33134901; PMCID: PMC7584442.
48. Tian Y., Zhou L.Q. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. In: *Reproduction*. 2021, Feb;161(2):R37-R44, doi: 10.1530/REP-20-0523. PMID: 33434886
49. Vishvkarma R., Rajender S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? In: *Andrologia*. 2020 Oct, 52(9):e13712. doi: 10.1111/and.13712. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578263; PMCID: PMC7361071
50. Aitken R.J. COVID-19 and male infertility: An update. In: *Andrology*. 2021, Aug 19:10.1111/andr.13098. doi: 10.1111/andr.13098. Epub ahead of print. PMID: 34411453; PMCID: PMC8444928
51. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. In: *Reprod Sci*. 2021 Jan, 28(1):23-26.
52. Younis J.S., Abassi Z., Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. In: *J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318, E878-E880. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2020>
53. Hallak J., Teixeira T.A., Bernardes F.S., Carneiro F., et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. In: *Andrology*. 2021, Jan, 9(1):73-79.
54. Selvaraj K., Ravichandran S., Krishnan S., et al. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities. In: *Reprod Sci*. 2021 Jan 7:1-8.
55. Cocc A., Giunti D., Tonioni C. et al. Love at the time of the Covid-19 pandemic: preliminary results of an online survey conducted during the quarantine in Italy. In: *Int J Impot Res* 32, 556-557 (2020), <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0305-x>
56. Hsieh T.-C., Edwards Natalie C., Bhattacharyya Samir K., Nitschelm Krista D., Burnett A.L. The Epidemic of COVID-19-Related Erectile Dysfunction: A Scoping Review and Health Care Perspective. In: *Sexual Medicine Reviews*, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.09.002>