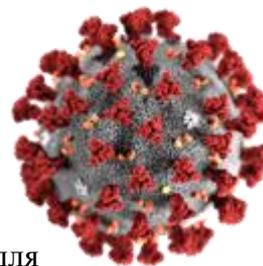


Особенности биологии COVID-19 и связанные с этим риски для репродуктивной медицины

Сайфитдинова А.Ф.

COVID-19 (от *Corona virus disease 2019*) – острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (от *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).



Этот вирус относится к оболочечным одноцепочным (+)РНК-вирусам, с размером генома около 30 тысяч нуклеотидов. РНК вируса кодирует 10 белков и имеет регуляторные последовательности для встраивания в клетку хозяина. Эти особенности выделяют вирус по размеру – он достаточно крупный (диаметр вириона составляет 125 нм).

SARS-CoV-2 относится к роду Бетакоронавирусов, представители которого в 21 веке уже третий раз преодолевают межвидовой барьер и вызывают болезни человека (2002г – SARS, 2012г – MERS, 2019г. COVID-19). Заболевание характеризуется длинным инкубационным периодом (от 2 до 14 дней, в среднем 5 дней), высокой заразностью (коэффициент около 3), у 25-30% заразившихся протекает бессимптомно, что приводит к распространению инфекции, но у 15% заразившихся вызывает тяжелые симптомы, в том числе приводит к развитию вирусной пневмонии и смертельному исходу. Группу риска составляют люди пожилого возраста, имеющие сопутствующие заболевания (астма, диабет, сердечно-сосудистые заболевания), люди с хроническими респираторными нарушениями, нарушениями работы иммунной системы, а также беременные женщины. Беременность, как фактор риска, связан с общим изменением работы иммунной системы, нагрузкой на организм, невозможностью применения противовирусных препаратов (практически все имеют тератогенный эффект). Хотя пока мало данных о рисках для беременных при заболевании COVID-19, для SARS смертность среди беременных составила 25%, а для MERS – 23%. По заболеваниям беременных COVID-19 в первом триместре данных в научных публикациях пока нет, описанные в настоящий момент в литературе 48 случаев (7 публикаций) относятся ко 2 и 3 триместру. Большинство источников настаивает на том, что вирус не преодолевает плацентарный барьер, не проникает в молоко, а случаи заражения новорожденных связаны с заражением воздушно-капельным путем в неонатальный период (вирус выделяется, в том числе, и через слизистые кишечника, а не только лёгких и носоглотки). В то же время в СМИ была информация о трех случаях вертикальной передачи COVID-19 новорожденным, хотя все эти случаи требуют проведения исследований, эта информация вызвала настороженность. Было показано, что антитела матери способствуют более быстрому выздоровлению ребенка (данные о 3 случаях). Заражение ребенка матерью, не болеющей и не переболевшей (не имеющей антител), привело к смерти ребенка в возрасте 6 месяцев (1 случай).

По поводу влияния инфекции на зачатие и первый триместр данных пока нет, но ведется дискуссия в связи с особенностями проникновения вируса в клетку хозяина. Рецептор-связывающий S-белок вируса имеет высокое сродство к белку человека ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 от *Angiotensin-converting enzyme 2*). Это трансмембранный белок (т.е. он встроен в мембрану клеток), который расщепляет белки – ангиотензины (тем самым участвуя в регуляции работы сердца), а также участвует в транспорте пептидов и аминокислот в клетку. Эти особенности его функционирования

определяют распределение белка в тканях, делая их мишенью для вируса. Он широко представлен в клетках сосудов, сердца, почек, кишечника, легких, печени, жировой ткани и ЦНС. В некоторых клетках количество рецепторов зависит от возраста (с этим были связаны предположения о том, что дети не болеют, хотя меньшее количество рецептора уменьшает вероятность заражения, но не исключает ее). Применение лекарственных препаратов, блокирующих ACE2 практикуют для лечения гипертонии, диабета и некоторых других заболеваний. Эти препараты приводят к компенсаторному увеличению числа ACE2 на поверхности клеток, что может повышать риски заражения.

Данные о транскрипции мРНК, кодирующей этот белок, говорят о том, что он наиболее представлен в семенниках (в особенности в клетках Лейдига), в связи с чем возникают опасения в том, что вирус может обнаруживаться в семенной жидкости. Также повышенный уровень этого трансмембранного белка обнаружен в яичниках, его количество регулируется гонадотропином (повышается в ответ на повышение уровня гонадотропина). В эндометрии женщин репродуктивного возраста он повышается в секреторной фазе. Также мРНК этого гена обнаружена в большом количестве в децидуальной ткани плаценты, в хорионе и амнионе эмбриона. Таким образом, пока нельзя оценить риски проникновения вируса в момент зачатия, имплантации и в первом триместре беременности в развивающийся эмбрион.

Это и определило решение специалистов в области репродукции во всем мире (ESHRE 14 марта, ASRM 17 марта, РАПЧ 2 апреля) приостановить проведение процедур ВРТ на период пандемии. Наиболее надежным маркером, свидетельствующем о возможности безопасной беременности после пандемии, м.б. наличие антител у вступающих в цикл пациентов при отсутствии вирусной нагрузки (т.е. состояние здоровья и ПЦР тест должны свидетельствовать об отсутствии вируса, а антитела должны быть в наличии, говоря о перенесённой инфекции и наличии иммунитета, который защитит как мать, так и ребенка).

Список источников:

COVID-19 in Pregnancy. Speaker: Carlos Simon, MD, PhD / Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=m0uJaogd0qs>. Дата публикации: 05/04/2020

Coronavirus disease (COVID-19) pandemic / Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Дата публикации: 12/04/2020

COVID-19. Рекомендации РАПЧ. / Режим доступа: http://rahr.ru/d_index/COVID-191.pdf. Дата публикации: 02/04/2020

Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis // *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). 2015. V. 1282. P.1-23. ISSN 1064-3745. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

Drosten C. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // *N Engl J Med*. 2003; 348(20):1967-76. DOI: 10.1056/NEJMoa030747

Ksiazek T.G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // *N Engl J Med*. ;348(20):1953-66. DOI: 10.1056/NEJMoa030781

Zaki A.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // *N Engl J Med*. 2012; 367(19):1814-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.

Ge X.Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor // *Nature*. 2013; 503(7477):535-8. DOI: 10.1038/nature12711.

Menachery V.D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence // *Nat Med*. 2015; 21(12):1508-13. DOI: 10.1038/nm.3985.

Menachery V.D. et al. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016, 201517719. DOI: 10.1073/pnas.1517719113

Yang B. et al. The rescue and evaluation of FLAG and HIS epitope-tagged Asia 1 type foot-and-mouth disease viruses // *Virus Research*. 2016. V. 213. P. 246-254

Zumla A. et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options // *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(5):327-47. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.

Anthony S.J. et al. Further Evidence for Bats as the Evolutionary Source of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus // *mBio*. 2017. 8(2). pii: e00373-17. DOI: 10.1128/mBio.00373-17.

Hu B. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus // *PLoS Pathog*. 2017; 13(11):e1006698. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006698

Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

Lauer S.A. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // *Ann Intern Med*. 2020: M20-0504. DOI: 10.7326/M20-0504

Ferguson N. et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand // *Imperial College COVID-19 Response Team*. DOI: 10.25561/77482

Liu Y. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 // *Lancet Infect Dis*. 2020. Published Online. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2

Walls A.C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // *Cell*. 2020. pii: S0092-8674(20)30262-2. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

Patel R.S. et al. Novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2016; 133:361–369. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019790

Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*. 2020. pii: S0092-8674(20)30229-4. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

Nehme A. et al. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology // *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019; 6(2): 14. DOI: 10.3390/jcdd6020014

Pereira, V.M. et al. Gonadotropin Stimulation Increases the Expression of Angiotensin-(1–7) and Mas Receptor in the Rat Ovary // *Reprod. Sci*. 2009. 16, 1165–1174. DOI: 10.1177/1933719109343309

Reis, A.B. et al. Angiotensin (1–7) and its receptor Mas are expressed in the human testis: implications for male infertility // *J Mol Hist.*, 2010. 41, 75–80/. DOI: 10.1007/s10735-010-9264-8

Vaz-Silva J. et al. The Vasoactive Peptide Angiotensin-(1—7), Its Receptor Mas and the Angiotensin-converting Enzyme Type 2 are Expressed in the Human Endometrium // *Reprod Sci*. 2009; 16(3): 247-56. DOI: 10.1177/1933719108327593

Marques F. Z. et al. Molecular characterization of renin-angiotensin system components in human intrauterine tissues and fetal membranes from vaginal delivery and cesarean section // *Placenta*. 2011. 32(3): 214-221. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.12.006

Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Wang X. et al. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. ciaa200. DOI: 10.1093/cid/ciaa200

Wang S. et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. ciaa225. DOI: 10.1093/cid/ciaa225

Wen R. et al. A patient with SARS-CoV-2 infection during pregnancy in Qingdao, China // *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. pii: S1684-1182(20)30061-X. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.004.

Zhu H. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr*. 2020; 9(1): 51-60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06

Liu D. et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // *AJR Am J Roentgenol*. 2020. 18:1-6. DOI: 10.2214/AJR.20.23072

Zeng L. et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Pediatr*. 2020. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.0878

Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). Practice Advisory. / Режим доступа: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>. Дата публикации: 12/04/2020

Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. / Режим доступа: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>. Дата публикации: 09/04/2020

Pregnancy and Breastfeeding / Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>. Дата публикации: 03/04/2020

Patient management and clinical recommendations during the coronavirus (COVID-19) pandemic. American society for reproductive medicine (ASRM). / Режим доступа: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforce.pdf>. Дата публикации: 17/03/2020

Patient management and clinical recommendations during the coronavirus (COVID-19) pandemic. American society for reproductive medicine (ASRM). Update №1 (March 30, 2020 through April 13, 2020) / Режим доступа: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforce.pdf>. Дата публикации: 12/04/2020

Ou X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // *Nature Communications*. 2020. 11(1): 1620. DOI:10.1038/s41467-020-15562-9.

Cheng, H. et al. Organ-protective effect of angiotensin converting enzyme-2 and its effect on the prognosis of COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2020. DOI:10.1002/jmv.25785

GeneAtlas U133A, gcrma / Режим доступа: <http://biogps.org/#goto=genereport&id=59272>. Дата публикации: 2020.