

Низький рівень тестостерону у чоловіків асоціюється з високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19

У статті представлено огляд результатів дослідження Dhindsa, Zhang, McPhaul et al., у якому було розглянуто зв'язок між концентрацією тестостерону й деяких інших гормонів та тяжкістю перебігу COVID-19. За даними дослідження встановлено, що низька концентрація тестостерону асоціюється із тяжким перебігом захворювання на COVID-19. **Ключові слова:** концентрація тестостерону, тяжка форма COVID-19.

Чоловіча стать є фактором ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19. Досі не встановлено, чи впливає на цю схильність концентрація у крові статевих гормонів.

Мета роботи — дослідити зв'язок між концентраціями сироваткового тестостерону, естрадіолу й інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1, вміст якого регулюють сигнальні зміни рівня статевих гормонів) та тяжкістю перебігу COVID-19.

Основні тези

Чи впливає концентрація в крові статевих гормонів на тяжкість захворювання у осіб із COVID-19?

Під час когортного дослідження, у якому брали участь 152 пацієнти із COVID-19, у тому числі 143 особи, які отримували стаціонарне лікування, вчені визначали в них концентрації у крові тестостерону і запальних цитокінів на момент госпіталізації і на 3-й день лікування. Було встановлено обернено пропорційний зв'язок між зазначеними концентраціями у пацієнтів чоловічої статі на відміну від жінок. За даними

транскрипційного профілювання циркулюючих моноклеарних клітин у пацієнтів, які потребували інтенсивного лікування, виявлено підвищену регуляцію гормонів сигнальних шляхів на відміну від осіб із легкою формою захворювання.

На підставі отриманих висновків можна припустити, що низькі концентрації тестостерону впливають на механізм формування несприятливого перебігу COVID-19 у чоловіків. Для перевірки цієї гіпотези необхідні подальші клінічні випробування.

Коронавірусні захворювання становили основну проблему охорони здоров'я протягом останніх двох десятиліть, починаючи з пандемії коронавірусу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV), у 2002-2003 рр., продовжуючи епідемією коронавірусу, що викликає близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV), у Росії у 2012 р., та завершуючи теперішньою пандемією інфекції COVID-19. Через унікальне поєднання контагіозності та летальності COVID-19 суттєво вплинув на суспільне здоров'я. За статистикою,

серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, було більше чоловіків, ніж жінок (Pechham et al., 2020). Враховуючи статевий диморфізм пацієнтів, можна припустити, що чоловічий статевий гормон тестостерон є фактором ризику, пов'язаним із тяжкістю перебігу COVID-19, а естроген, відповідно, — захисним фактором (Wadman et al., 2020). Однак концентрація тестостерону — показник, що значно коливається у різних чоловіків і залежить від біологічних особливостей організму та дії патологічних стресових факторів (Dhindsa et al., 2018; Tajar et al., 2010). Автори дослідили зв'язок між концентраціями сироваткового тестостерону, естрадіолу, ІФР-1 та тяжкістю COVID-19 і вмістом запальних маркерів. Крім того, секвенувавши РНК у периферичних моноцитах, дослідники вивчали сигнальні шляхи, щоб встановити механізм гормон-опосередкованої сигналізації на клітинному рівні.

Результати

Серед 152 пацієнтів (90 [59,2%] чоловіків; 62 [40,8%] жінок; середній вік [середньоквадратичне відхилення, SD]: 63 [16] роки) із COVID-19, що послідовно зверталися по медичну допомогу, стаціонарне лікування отримували 143 (94,1%) пацієнти. Під час перебування у стаціонарі померло 37 (24,3%) пацієнтів.

Статеві гормони та ІФР-1

Серед 90 чоловіків із COVID-19 84 особи отримували стаціонарне лікування, а 66 хворих мали тяжку форму COVID-19. Чоловіки із тяжким перебігом COVID-19 були старшими (середній вік [SD]: 68 [11] років проти 55 [15] років; $p < 0,001$) та мали більше супутніх захворювань (середній показник [міжквартильний діапазон, IQR] індексу коморбідності Гаррісона становив 3 [2-4] проти 2 [0-3]; $p = 0,02$). Індекс маси тіла (ІМТ) у них був нижчим, і, можливо, це свідчить про саркопенію, зумовлену віком та супутніми захворюваннями. Серед чоловіків із тяжкою формою COVID-19 25 (37,9%) осіб померли. Медіанні (IQR) концентрації

тестостерону у чоловіків із тяжкою формою COVID-19 були на 64,9% нижчими, ніж у чоловіків із легким COVID-19, на момент госпіталізації (53 [18-114] нг/дл проти 151 [95-217] нг/дл; $p = 0,008$), на 82,9% — на 3-й день лікування (19 [6-68] нг/дл проти 111 [49-274] нг/дл; $p = 0,006$) та на 84,1% — на 7-й день (20 [12-93] нг/дл проти 126 [70-221] нг/дл; $p = 0,02$). На відміну від цих показників концентрація естрадіолу та ІФР-1 в обох групах не відрізнялася, відношення естрадіолу до тестостерону було вищим у чоловіків із тяжким COVID-19 на 0-й, 3-й та 7-й дні.

Із 66 чоловіків із тяжкою формою COVID-19 31 особа мала тяжкий перебіг на момент госпіталізації, а у 35 чоловіків тяжке захворювання виникло під час перебування в лікарні після медіанного періоду (IQR), що становив 2 (1-3) дні. Медіанні концентрації тестостерону (IQR) на момент госпіталізації були вищими серед чоловіків, у яких ніколи не виникало тяжкого COVID-19 (151 [95-217] нг/дл), ніж серед чоловіків, у яких тяжкий COVID-19 був діагностований на момент госпіталізації (48 [12-167] нг/дл; $p = 0,003$) або виник пізніше, під час стаціонарного лікування (65 [41-107] нг/дл; $p = 0,009$). Крім того, медіанні (IQR) концентрації тестостерону були вищими у чоловіків, які ніколи не мали тяжкого COVID-19, порівняно із чоловіками інших двох груп на 3-й день (відсутність тяжкої форми COVID-19: 111 [49-274] нг/дл; тяжкий COVID-19 на момент звернення до лікаря: 18 [7-37] нг/дл; $p = 0,002$; тяжкий COVID-19 виник пізніше: 32 [7-98] нг/дл; $p = 0,007$) та 7-й день (відсутність тяжкої форми COVID-19: 180 [71-229] нг/дл; тяжкий COVID-19 на момент звернення до лікаря: 43 [15-104] нг/дл; $p = 0,04$; тяжкий COVID-19 виник пізніше: 19 [12-43] нг/дл; $p = 0,03$) (рисунок).

Чоловіки, які потребували госпіталізації у ВІТ або штучної вентиляції легень (ШВЛ), та пацієнти, які померли, мали нижчі концентрації тестостерону, ніж чоловіки із кращими результатами лікування. До прикладу, медіанна (IQR) концентрація тестостерону на момент госпіталізації становила 49 (17-109) нг/дл серед чоловіків, які потребували госпіталізації у ВІТ, на відміну від 142 (83-221) нг/дл серед пацієнтів, які її не потребували ($p < 0,001$). Серед чоловіків, які потребували ШВЛ, цей показник становив 38 (10-84) нг/дл, на відміну від 104 (49-205) нг/дл серед осіб, які її не потребували ($p < 0,001$). Серед чоловіків, які померли, медіанна концентрація тестостерону становила

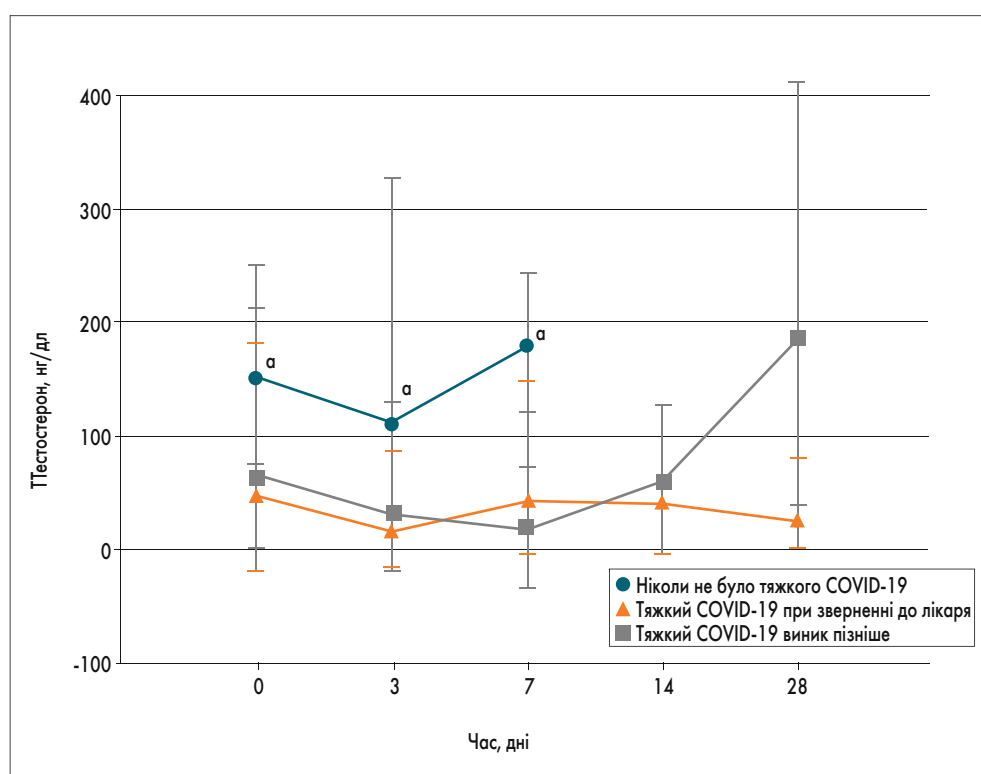


Рис. Концентрація тестостерону у чоловіків

42 (15-76) нг/дл проти 108 (49-203) нг/дл серед чоловіків, які вижили ($p=0,007$). Концентрації естрадіолу або ІФР-1 суттєво не відрізнялися ані на початку дослідження, ані протягом перебування в лікарні, незалежно від отримання пацієнтом інтенсивної терапії, застосування ШВЛ або показника смертності. Медіана (IQR) відношення естрадіолу до тестостерону була вищою на момент госпіталізації у чоловіків, які потребували інтенсивної терапії (3,4% [1,4-2,5%] проти 0,9% [0,6-1,9%]; $p<0,001$), чоловіків, які потребували ШВЛ (5,9% [2,0-185,5%] проти 1,4% [0,7-2,9%]; $p=0,001$), а також чоловіків, які померли (3,2% [1,7-2,7%] проти 1,3% [0,6-3,2%]; $p=0,009$). Порівняння проводили з чоловіками, які не мали таких результатів.

За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу, у якому враховано вік, ІМТ, індекс коморбідності Гаррісона, анамнез куріння та расу, встановлено, що концентрація тестостерону на 0-й день пов'язана (обернено пропорційна) із ймовірністю мати тяжкий COVID-19 (відношення шансів [OR] 0,11; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,02-0,59; $h=0,02$), госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) (OR 0,15; 95% ДІ 0,04-0,57; $p=0,007$) та застосуванням ШВЛ (OR 0,29; 95% ДІ 0,11-0,81; $p=0,01$).

Досліджувана популяція охоплювала 24 чоловіків, у яких ніколи не було тяжкого COVID-19, 31 чоловіка, який мав тяжкий COVID-19 при зверненні до лікаря, та 35 чоловіків, у яких тяжкий COVID-19 виник під час перебування в лікарні. У групі осіб, де ніхто не мав тяжкого COVID-19, жоден пацієнт не залишався у лікарні понад 7 днів.

^aМедіанні (IQR) концентрації тестостерону у групі, яка ніколи не мала тяжкого COVID-19, були значно вищими, ніж у чоловіків в інших групах на 0-й, 3-й та 7-й дні (рисунок).

Зв'язок статевих гормонів та ІФР-1 із запальними цитокінами

Дослідники визначили концентрацію у сироватці крові 35 медіаторів

запалення та С-реактивного білка (СРБ) на 0-й день у 88 пацієнтів. Концентрації цитокінів у чоловіків та жінок суттєво не відрізнялись. Після коригування на вік, ІМТ, індекс коморбідності Гаррісона та багаторазове тестування чоловіки із тяжким COVID-19 мали вищі медіанні (IQR) концентрації сироваткового інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) (61 [29-302] пг/мл проти 26 [9-57] 4 пг/мл; $p=0,003$) та гепатоцитарного фактора росту (ГФР; 994 [383-2308] пг/мл проти 330 [190-467] пг/мл; $p=0,002$) порівняно із чоловіками без тяжкого перебігу COVID-19. Крім того, чоловіки, які потребували ШВЛ, мали вищу медіанну (IQR) концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1 (270 [136-1101] пг/мл проти 95 [54-201] пг/мл; $p<0,001$), ІЛ-10 (43 [20-130] пг/мл проти 20 [8-50] пг/мл; $p=0,001$), протеїну хемоатрактанту моноцитів 1 (ПХМ-1; 1071 [461-1686] пг/мл проти 364 [215-751] пг/мл; $p=0,009$) і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (37 [14-298] пг/мл проти 15 [8-32] пг/мл; $p<0,001$). У чоловіків, які вижили, та в осіб, що померли, концентрації цитокінів суттєво не відрізнялись. Медіанні (IQR) концентрації СРБ були вищими у чоловіків, які потребували ШВЛ (21,6 [15,1-26,6] мг/дл проти 7,6 [3,7-16,7] мг/дл [для перетворення у мг/л показник слід помножити на 10]; $p=0,006$) або лікування у ВІТ (17,3 [7,6-24,1] мг/дл проти 6,2 [2,1-10,1] мг/дл; $p=0,004$).

За даними багатофакторного лінійно-регресійного аналізу з використанням змінних віку, ІМТ та індексу коморбідності Гаррісона на 0-й день концентрації тестостерону були обернено пропорційні концентраціям ІЛ-6 ($\beta = -0,43$; 95% ДІ від -0,52 до -0,17; $p<0,001$), СРБ ($\beta = -0,38$; 95% ДІ від -0,78 до -0,16; $p=0,004$), антагоніста рецептора ІЛ-1 ($\beta = -0,29$; 95% ДІ від -0,64 до -0,06; $p=0,02$), ГФР ($\beta = -0,46$; 95% ДІ від -0,69 до -0,25; $p<0,001$) та інтерферон- γ -індукованого білка 10 ($\beta = -0,32$; 95% ДІ від -0,62 до -0,10; $p=0,007$). Найнижчі концентрації тестостерону (тобто отримані на 3-й день) були обернено пропорційні концентраціям ІЛ-6 ($\beta = -0,55$; 95% ДІ від -0,87 до -0,31; $p<0,001$), антагоніста

рецептора ІЛ-1 ($\beta = -0,39$; 95% ДІ -1,04, -0,05; $p=0,009$), рецептора ІЛ-2 ($\beta = -0,53$; 95% ДІ від -1,14 до -0,42; $p<0,001$), ГФР ($\beta = -0,54$; 95% ДІ від -0,92 до -0,30; $p<0,001$), ПХМ-1 ($\beta = -0,46$; 95% ДІ від -1,20 до -0,30; $p=0,002$) та інтерферон- γ -індукованого монокіна ($\beta = -0,41$; 95% ДІ, від -1,13 до -0,20; $p=0,006$).

Обговорення

За даними цього когортного дослідження, у чоловіків із тяжким перебігом COVID-19 концентрація тестостерону була приблизно на 65-85% нижчою, ніж в осіб із легшим перебігом захворювання, і ця різниця не залежала від інших відомих факторів ризику, пов'язаних із тяжкістю COVID-19, зокрема віку, ІМТ, супутніх захворювань, куріння та раси. Слід зазначити, що зіставно низькі концентрації тестостерону виявлено й у чоловіків, у яких тяжка форма COVID-19 виникла під час перебування в лікарні, і в осіб, які мали тяжку форму захворювання на момент госпіталізації, на відміну від чоловіків із легшим перебігом COVID-19. На підставі цього встановлено, що тестостерон є маркером тяжкого і прогресуючого захворювання на COVID-19. За даними епідеміологічних досліджень у чоловіків не виявлено вищого ризику зараження COVID-19, але у них є більша ймовірність виникнення тяжкої хвороби після інфікування, ніж у жінок. **За результатами цього дослідження, на відміну від загальноприйнятої гіпотези, зростання концентрації тестостерону не може підвищувати тяжкість COVID-19 в особи будь-якої статі. Навпаки, високий рівень тестостерону, ймовірно, сприяє кращому прогнозу захворювання у чоловіків.**

Дослідникам не вдалося визначити, чи є тестостерон маркером або медіатором, пов'язаним із тяжкістю COVID-19. Концентрація тестостерону у сироватці крові досліджуваних пацієнтів до початку захворювання теж була невідомою. Оскільки пацієнти звернулися по медичну допомогу із симптомами інфекції, можна припустити, що на момент госпіталізації у них різко знизилася концентрація

тестостерону порівняно із вихідним показником. Крім того, можливо, що чоловіки із тяжкою формою COVID-19 мали постійно нижчі від норми концентрації тестостерону ще до хвороби. У чоловіків із хронічно низьким рівнем тестостерону виявлено нижчу м'язову масу і силу. Цей фактор може сприяти зменшенню ємності легень та виникненню потреби у ШВЛ (Mohan et al., 2015; Mousavi et al., 2012; Svartberg et al., 2007). Він може також зумовлювати зв'язок між нижчими концентраціями тестостерону та більш несприятливим прогнозом захворювання в досліджуваних пацієнтів.

У майбутніх дослідженнях слід довести, чи є у чоловіка вищий ризик виникнення тяжкого COVID-19, якщо до зараження його концентрація тестостерону була нижчою від контрольних значень. Якщо дане припущення підтвердиться, буде встановлено медіанне значення тестостерону для перебігу COVID-19. Тоді можна буде припустити, що довготривале лікування тестостероном запобігає зниженню функції дихання при захворюваннях дихальної системи та гострих інфекціях, що уражають дихальні шляхи.

Висновки

За даними цього одноцентрового когортного дослідження пацієнтів із COVID-19 встановлено, що зниження концентрації тестостерону та підвищення відношення рівня естрадіолу до тестостерону під час стаціонарного лікування впливає на тяжкість захворювання, вираженість запалення та смертність у чоловіків із COVID-19. Відповідно до отриманих даних, чоловікам із тяжкою формою COVID-19 слід призначати з обережністю антагоністи тестостерону або речовини, що мають естрогенподібний ефект.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Dhindsa S., Zhang N., McPhaul M.J., Wu Z., Ghoshal A.K., Erlich E.C. et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2021;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.



Замісна гормональна терапія тестостероном: фокус на імунні реакції, протиріччя та клінічні наслідки для пацієнтів із COVID-19

Огляд новітніх даних

Ключові положення

Імуносупресивна дія тестостерону може пояснити більшу схильність чоловіків до інфекції порівняно із жінками в усіх вікових групах.

У літніх чоловіків, у яких часто розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, нижчий рівень тестостерону, пов'язаний із віком, може бути причиною зниження імуносупресивного ефекту, а отже, більш вираженої цитокинової відповіді.

Поточні дані вказують на те, що низький рівень тестостерону у пацієнтів, які перенесли COVID-19, пов'язаний із більш тяжким клінічним перебігом захворювання та вищою вірогідністю госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Імовірно, андроген-деприваційна терапія буде протипоказана критично хворим, оскільки блокування імунодепресивного впливу циркулюючого тестостерону може посилити синдром вивільнення цитокінів.

- Вплив низького рівня тестостерону на імунну систему може пояснити вищу частоту смертності у чоловіків із COVID-19.
- Низький рівень тестостерону може відігравати захисну роль, зменшуючи сприйнятливості до вірусу COVID-19, але при запущеній інфекції є причиною погіршення клінічного перебігу захворювання.

За матеріалами: Saliccia S. et al. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2021;12:1-8.



Фізіологічна корекція дефіциту тестостерону¹

Трансдермальний гель біоідентичного тестостерону

- ➔ Містить тестостерон, ідентичний природному гормону, що виробляється в яєчках
- ➔ Кількість доставленого в кров тестостерону відповідає рівню добової секреції в організмі чоловіка
- ➔ Тестостерон надходить безпосередньо в кров; не впливає на функцію печінки

Значуще поліпшення клінічних симптомів при застосуванні ТЗТ досягається після 3-6 місяців² використання і в разі застосування Андрожелю триває протягом усього періоду лікування (до 36 міс.)³



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я

Фармакотерапевтична група. Андрогени. Код АТХ G03B A03. **Склад:** діюча речовина: тестостерон; 1 г гелю містить тестостерону 0,01 г; допоміжні речовини: ізопропілмірістат, етанол 96 %, карбомер 980, натрію гідроксид 0,1 N, вода очищена.

Лікарська форма. Гель для зовнішнього застосування.

Показання. Замісна гормональна терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадізмом, якщо його дефіцит підтверджений клінічним перебігом і лабораторними тестами.

Протипоказання.

Діагнований або підозрюваний рак передміхурової залози або рак грудних залоз.
Підвищена чутливість до тестостерону або до будь-якого іншого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Для зовнішнього застосування (на шкіру).
Дорослі чоловіки та чоловіки літнього віку

Рекомендована доза становить 5 г гелю (50 мг тестостерону), яку наносити 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, вранці. Добова доза може регулюватися лікарем індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного ефекту і результатів лабораторного контролю, але не має перевищувати 10 г гелю на добу. Збільшувати дозу слід поетапно по 2,5 г гелю. Гель слід наносити пацієнтам самостійно на чисту, суху, здорову шкіру на плечах, руках або животі. Після розкриття пакетика весь його вміст слід витиснути і негайно нанести на шкіру. Гель не слід втирати у шкіру, а легкими рухами розмазати його по шкірі тонким шаром. Дати висохнути протягом принаймні 3-5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вимити руки водою з милом. Не слід наносити гель на геніталії (пеніс та яєчка), оскільки спирт у високій концентрації може спричинити місцеве подразнення.

Рівноважна концентрація тестостерону у плазмі крові досягається приблизно на другу добу лікування Андрожелем. Щоб відрегулювати дозу тестостерону, концентрацію тестостерону у сироватці крові слід виміряти вранці перед нанесенням гелю, починаючи з 3-го дня від початку лікування (доцільніше – через 1 тиждень після початку лікування). Дозу можна зменшити, якщо концентрація тестостерону у плазмі крові виявиться підвищеною. Якщо концентрація низька, дозу можна збільшити, але вона не має перевищувати 10 г гелю на добу.

Побічні реакції.

Найчастіше при застосуванні рекомендованої дози (5 г гелю на добу) можуть виникати шкірні реакції (10 %): подразнення шкіри у місці нанесення гелю, еритема, вугри, сухість шкіри.
Побічні реакції, зафіксовані у 1 – < 10 % пацієнтів, які лікувалися Андрожелем під час контрольованих клінічних досліджень: зміни у лабораторних тестах (зміни рівня ліпідів поліцитемія), підвищення гематокриту, гемоглобіну, кількості еритроцитів у крові, головний біль, порушення з боку передміхурової залози, гінекомастія, мастодія, запаморочення, парестезії, амнезія, гіперестезія, зміни настрою, артеріальна гіпертензія, діарея, алопеція, кропив'янка. Інші рідкісні відомі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням надмірними дозами тестостерону, включають новоутворення у печінці. Через наявність спирту у препараті часте нанесення його на шкіру може спричинити її подразнення і сухість.

Виробник. АНДРОЖЕЛЬ. Гель для зовнішнього застосування. Делфарм Дрогенбос СА. Грот-Бігарденштрат 128, 1620 Дрогенбос, Бельгія. Затверджено Наказ МОЗ 01.12.2016 № 1299 РП № UA/5301/01/01. Зміни внесені Наказ МОЗ 29.03.2021 № 592

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Lunenfeld B., Oettel M. Aging Health 2009 5:2, 227-245
2. Saad F. et al. European Journal of Endocrinology, 2011; 165: 675-685.
3. Wang C. et al. Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2085-2098.