

С. Сальчіччія, М.Л. Айзенберг, М. Merri, С. Лай, С.М. Мастосянні, П. Паскуллі, Сіарді та ін.,
Кафедра здоров'я матері, дитини та урології; Кафедра трансляційної та прецизійної медицини; Кафедра охорони здоров'я та інфекційних хвороб Римського університету «Салієнца», Італія;
Кафедра урології Медичної школи Стенфордського університету, США

Вплив тестостерону на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 у чоловіків

З'являється дедалі більше доказів того, що тестостерон може впливати майже на всі клітини, які беруть участь в імунній відповіді як при бактеріальних, так і при вірусних інфекціях. Подібні властивості тестостерону можуть пояснити більшу сприйнятливості чоловіків до інфекцій, включаючи COVID-19. У статті представлено результати дослідження, присвяченого вивченню прогностичної ролі рівня загального тестостерону сироватки крові у визначенні часу, необхідного для отримання негативного тесту на COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів.
Ключові слова: COVID-19, загальний тестостерон, полімеразна ланцюгова реакція, позитивний тест на COVID-19.

Пандемія COVID-19 підірвала функціонування системи охорони здоров'я у всьому світі [1]. Від початку пандемії було показано, що клінічна картина у пацієнтів з інфекцією COVID-19 варіює від безсимптомного до вкрай тяжкого перебігу інфекції з летальним кінцем [3]. Кілька факторів ризику, включаючи вік, супутні захворювання та стать, стали предметом вивчення для пояснення цієї мінливості клінічних проявів [4, 5]. Дослідження вказують на те, що чоловіча стать та старший вік є важливими факторами ризику тяжкої інфекції COVID-19, і припускають, що певні гормони можуть відігравати роль як у сприйнятливості до інфекції, так і в тяжкості її клінічного перебігу [6]. За деякими даними, тестостерон може впливати на всі клітини, які беруть участь в імунній відповіді, що може пояснити більшу схильність чоловіків до інфекцій, включаючи COVID-19 [7-9]. Дійсно, попередній клінічний досвід у пацієнтів з інфекцією COVID-19 показав, що рівень тестостерону був значно нижчим у пацієнтів із більш тяжким клінічним перебігом захворювання [10, 11], що свідчить про роль тестостерону в імунній відповіді на COVID-19 [12-14]. Фактори ризику тяжкості COVID-19 були оцінені в багатьох дослідженнях, а от вивчення факторів, які впливають на вірусний кліренс, майже не проводилося, хоча знання тривалості збереження позитивного результату тестування на COVID-19 є вирішальним фактором для стратегії епідеміологічного контролю.

Мета дослідження — оцінити зв'язок між рівнем загального тестостерону у сироватці крові чоловіків та тривалістю збереження позитивного результату тесту на вірус SARS-CoV-2 серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Матеріали та методи

Після затвердження Радою з інституційного огляду автори провели ретроспективний аналіз проспективно підтримуваної бази даних пацієнтів, які були госпіталізовані через інфекцію COVID-19 у період із березня по червень 2020 року. У дослідженні взяли участь пацієнти, які мали на момент госпіталізації позитивний результат ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 (полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією, Reverse Transcription PCR [RT-PCR]). Щоденне ПЛР-тестування (інтервал відбору проб ≥ 1 день) проводили протягом усього періоду перебування в лікарні. Тривалість збереження позитивного результату тесту на COVID-19 визначалася як часовий проміжок між першим підтверджуючим результатом при надходженні та двома послідовними днями з негативними результатами ПЛР-тесту.

Результати

Пацієнти ($n=25$) із середнім віком 70 років (міжквартильний розмах (IQR): 57-78) та середнім значенням індексу коморбідності Чарльсона з урахуванням віку (ACCI) 3 (IQR: 2-5) підлягали остаточного аналізу. Медіана тривалості збереження позитивного результату ПЛР для всієї когорти становила 20 днів (IQR, 16-26). Пацієнтів, які при госпіталізації потребували інвазивної оксигенації (киснева маска, $n=9$; СРАР (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах), $n=7$), мали значно більшу середню тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту (25 днів, IQR: 19-35 проти 12 днів,

IQR: 10-19, $p=0,001$) та нижчий середній рівень загального тестостерону у сироватці крові (2,64 нг/мл, IQR: 1,56-2,99 проти 5,4 нг/мл, IQR: 4,47-5,56, $p=0,011$). Залежність між рівнем загального тестостерону у сироватці крові та тривалістю збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 представлена на рисунку.

Слід зазначити, що як потреба в кисневій підтримці, так і зниження рівня загального тестостерону у сироватці крові були пов'язані з більш тривалим часом до отримання негативного результату ПЛР-тесту (середня тривалість збереження позитивного результату: 27,8 дня, 95% довірчий інтервал (ДІ) 22,2-33,2 проти 14,1 дня, 95% ДІ 10-18,2, $p=0,001$; 29,2 дня, 95% ДІ 22,5-35,9 проти 16 днів, 95% ДІ 12,9-19,2, $p=0,001$ відповідно).

Подібним чином однофакторна модель регресії Кокса підтвердила серед усіх перевірених коваріат, що потреба в кисневій підтримці (O_2), найвищі значення інтерлейкіну 6 (IL-6) (тобто 90 пг/мл), а також підвищення рівня загального тестостерону (ЗТ) були пов'язані зі значно коротшою тривалістю збереження позитивного ПЛР (відношення ризиків [HR] O_2 : 0,23, 95% ДІ 0,19-0,59, HR IL-6: 0,25, 0,11-0,90 та HR ЗТ: 1,47 95% ДІ: 1,11-1,94). Крім того, було виявлено, що підвищення рівня загального тестостерону було пов'язане з коротшою тривалістю позитивного результату ПЛР, навіть з урахуванням конкретних клініко-демографічних факторів, таких як ACCI, артеріальна гіпертензія в анамнезі, дисліпідемія та тютюнопаління (скориговане відношення ризиків: 1,34, 95% ДІ 1,02-1,88, $p=0,035$). Імовірність більшої тривалості збереження позитивного ПЛР-тесту (тобто більше, ніж медіана у 20 днів) мала лінійний зворотний зв'язок зі збільшенням значень загального тестостерону та IL-6 у сироватці крові.

Обговорення

На сьогодні лише декілька досліджень зосереджували увагу на тривалості збереження позитивного результату ПЛР-тесту при інфікуванні SARS-CoV-2 [15]. Описано, що ПЛР-тест на COVID-19 може бути позитивним протягом інтервалу від 10 до 60 днів після появи симптомів захворювання [16, 17]. Вік є значущим фактором ризику більш тривалого збереження позитивного результату ПЛР-тесту [21, 22], що, як було показано в дослідженнях, також пов'язано з більш тяжким

перебігом захворювання [19, 21, 23]. У даному дослідженні це також було підтверджено, оскільки у пацієнтів, які потребували кисневої підтримки — тобто перебували у більш тяжкому стані, позитивний результат ПЛР-тесту зберігався значно довше, ніж в інших. Також дане дослідження показало, що підвищення рівня загального тестостерону у сироватці крові було незалежно пов'язане з коротшою тривалістю позитивного результату ПЛР-тесту (HR 1,34, 95% ДІ 1,02-1,88).

Останнім часом тестостерону приділяється багато уваги, особливо в контексті пандемії COVID-19, враховуючи його вплив на загальний стан здоров'я та модуляцію трансмембранної сериної протеази 2 (TMPRSS2), яка відіграє ключову роль у проникненні вірусу SARS-CoV-2 в епітеліальні клітини дихальних шляхів [24, 25]. TMPRSS2 експресується в епітелії передміхурової залози і регулюється рецептором андрогена [26]. З огляду на це було висунуто гіпотезу про ключову роль тестостерону в перебігу COVID-19 й запропоновано терапію андрогенної депривації у пацієнтів з цією інфекцією [27, 28]. Незважаючи на модулюючу дію тестостерону на TMPRSS2, наявні на даний час дані демонструють суперечливі результати [29, 30]. Попередній досвід показав, що низький рівень тестостерону був незалежно пов'язаний із гіршим загальним станом здоров'я чоловіків та клінічним фенотипом COVID-19, потребою у госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та смертністю [10, 11, 30-35]. Більше того, було виявлено зворотну кореляцію між рівнем тестостерону та рівнями IL-6 [11], що вказувало на важливу роль тестостерону у перебігу захворювання як на ранніх, так і на пізніх стадіях [8]. Також було висунуто гіпотезу, що тестостерон може відігравати двобічну роль у патогенезі COVID-19. На ранній стадії імуносупресивна дія тестостерону може пояснити більшу сприйнятливості чоловіків до інфекції порівняно із жінками всіх вікових груп. При інфекції у літніх чоловіків, що часто мають тяжкий перебіг захворювання, нижчий рівень тестостерону, зумовлений віком, може бути пов'язаний зі зниженням імуносупресивного впливу на цитокіновий шторм [8].

З огляду на попередні докази ролі тестостерону у клінічному перебігу COVID-19, у цьому дослідженні була підтверджена гіпотеза, що тестостерон також може впливати на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту. Середній рівень загального тестостерону у сироватці крові пацієнтів із більш тривалим збереженням позитивного результату ПЛР становив 2,64 нг/мл, IQR 1,56-2,99 проти 5,4 нг/мл, IQR 4,47-5,56 у групі з коротшим часом до отримання негативного ПЛР-тесту ($p=0,011$).

Наведені дані дозволяють припустити, що рівень загального тестостерону може впливати на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19. Таким чином, визначення сироваткового тестостерону дозволяє прогнозувати вірусний кліренс, тому може бути цінним інструментом у боротьбі з пандемією. Зокрема, більш високі вихідні рівні загального тестостерону у пацієнтів чоловічої статі з COVID-19 під час госпіталізації асоціюються з коротшим періодом отримання позитивного результату ПЛР-тесту, а отже, і менш тривалим вірусним кліренсом. Необхідні подальші дослідження для більшого розуміння ролі тестостерону в патогенезі COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анастасія Романова**

Реферативний огляд за матеріалами: Salicci S. et al. Modeling the contribution of male testosterone levels to the duration of positive COVID testing among hospitalized male COVID-19 patients. Diagnostics 2021, 11, 581.

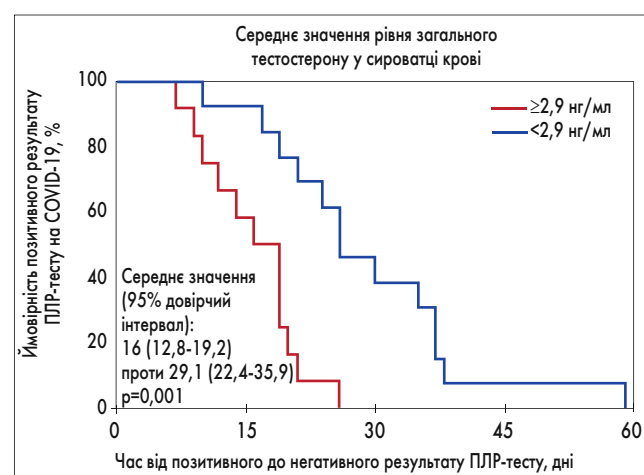


Рис. Залежність тривалості збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 від рівня загального тестостерону у сироватці крові



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, симпозіумах 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.