

На правах рукописи

НЕСТЕРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

**ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И
ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У МУЖЧИН**

3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023 год

Работа выполнена на кафедре урологии и андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель:

Камалов Армаис Альбертович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Ибишев Халид Сулейманович – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Роживанов Роман Викторович – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отделения андрологии и урологии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра урологии

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8) и на сайте: <https://www.1spbgmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Боровец Сергей Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 на государственном и мировом уровнях привела не только к колоссальной нагрузке на систему здравоохранения, но и к значительным демографическими потерям (World Health Organization, 2019). Общепринятыми факторами риска осложнённого течения COVID-19 были признаны сопутствующие кардиометаболические заболевания: ожирение, сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), заболевания почек (Giri M. et al., 2021; Howell C.R. et al., 2022). Помимо этого, доказанным фактором риска тяжёлого течения COVID-19 является мужской пол (Vahedian-Azimi A. et al., 2021).

Если на начальных этапах пандемии считалось, что мужчины более восприимчивы к SARS-Cov-2, то на сегодняшний день частота заболеваемости среди мужчин и женщин сопоставима, однако для мужчин характерно более тяжёлое течение заболевания, и, как следствие, более высокий риск летального исхода (Pijls B.G. et al., 2021). Так, по результатам крупного исследования, включающего более 2000 госпитализированных с COVID-19 человек, риск летального исхода у мужчин в 1,7 раз выше, чем у женщин (Vahedian-Azimi A. et al., 2021).

Для более детального понимания половых различий особое внимание следует уделить рецепторам, напрямую вовлечённым в патогенез COVID-19. В качестве рецептора для поражения клеток SARS-Cov-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который после активации трансмембранной сериновой протеазой 2 типа (TMPRSS2) обеспечивает эндоцитоз вирусных частиц в клетку с их последующей репликацией (Parmar M.S., 2021). Исследования показывают, что экспрессия и активность как АПФ2, так и TMPRSS2 являются зависимыми от андрогенов (Song H. et al., 2020; Lin B. et al., 1999), указывая тем самым на первостепенную роль мужских половых гормонов в отношении предрасположенности и тяжести течения COVID-19. Однако,

концентрация андрогенов в ходе течения инфекционного процесса постоянно меняется под действием ряда факторов, таких как длительная лихорадка, приём глюкокортикостероидов (ГКС), эмоциональный стресс, физическое перенапряжение (Ибишев Х.С. и соавт., 2021; Роживанов Р. В. и соавт., 2022; Navarra A. et al., 2020). Существует ли подобная динамика в ходе развития инфекционного процесса при COVID-19 у мужчин до сих пор остаётся под вопросом. В связи с этим для определения взаимосвязи между тестостероном (Т) / дигидротестостероном (ДГТ) и COVID-19 общество андрологов Франции в рамках ведения мужчин с COVID-19 рекомендовало проведения андрологического обследования, включающего изучение гормонального профиля, в том числе в остром периоде инфекции (Hamdi S. et al., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Мужчины являются более предрасположенными к развитию тяжёлых форм COVID-19. Ведущая роль в этом процессе принадлежит андрогенам, в частности Т и ДГТ (Ибишев Х.С. и соавт., 2021; Роживанов Р. В. и соавт., 2022), однако характер взаимосвязи мужских половых гормонов с предрасположенностью и тяжестью течения COVID-19 всё ещё не до конца понятен. Одни исследования показывают, что блокада андрогенов связана с меньшей предрасположенностью и более лёгким течением COVID-19 (Montopoli M. et al., 2020), в то время как другие говорят о неблагоприятном прогнозе инфекции на фоне сниженной концентрации Т и ДГТ (Caffo O. et al., 2020).

В связи с этим нами была поставлена следующая **цель**: оценить заболеваемость и особенности течения COVID-19 у мужчин в зависимости от андрогенного статуса.

Задачи исследования:

- 1) Оценить уровень тестостерона и дигидротестостерона у мужчин, госпитализированных с диагнозом COVID-19.
- 2) Оценить связь уровня тестостерона при поступлении с тяжестью течения и краткосрочным прогнозом COVID-19.

- 3) Оценить связь уровня дигидротестостерона при поступлении с тяжестью течения и краткосрочным прогнозом COVID-19.
- 4) Оценить заболеваемость COVID-19 среди пациентов с гиперплазией предстательной железы, не получающих и получающих ингибиторы 5-альфа-редуктазы
- 5) Оценить тяжесть течения COVID-19 у пациентов с гиперплазией предстательной железы, не получающих и получающих ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Научная новизна исследования

Впервые нами была проведена оценка андрогенного статуса мужчин с COVID-19 не только по уровню тестостерона, но и по уровню его активного метаболита, дигидротестостерона. Было обнаружено, что тестостерон в условиях COVID-19 у мужчин ассоциирован с менее выраженным системным воспалением, меньшим объемом поражения легких и более благоприятным течением новой коронавирусной инфекции. У дигидротестостерона выявлялась слабая ассоциация с более выраженным системным воспалением при COVID-19, которая нивелировалась при нормальном уровне тестостерона.

Впервые в России нами были оценены риски заболеваемости и тяжёлого течения COVID-19, требовавшего госпитализации, среди мужчин с гиперплазией простаты, принимающих ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АРИ). Было показано, что наряду с вакцинацией, приём 5-АРИ, независимо от длительности приёма, ассоциирован с меньшими рисками заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, требовавшего госпитализации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Взаимосвязь андрогенного статуса мужчин с течением COVID-19 позволяет уже в момент поступления пациентов в стационар прогнозировать тяжесть течения заболевания и планировать необходимый спектр лечебно-диагностических мероприятий. В качестве маркера более тяжелого течения COVID-19, на основании полученных данных, целесообразно использовать тестостерон, сниженная

концентрация которого ассоциирована с более неблагоприятным течением заболевания.

Анализ рисков заболеваемости COVID-19 и необходимости госпитализации у пациентов с гиперплазией простаты показал, что наряду с вакцинацией, приём 5-АРИ снижает заболеваемость и вероятность тяжёлого течения COVID-19, требующего госпитализации. В условиях пандемии полученные результаты могут стать дополнительным аргументом для назначения данной группы препаратов пациентам с гиперплазией простаты.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных методов статистической обработки данных. Теоретическая часть основана на работах отечественных и зарубежных авторов, посвящённых взаимосвязи андрогенного статуса мужчин и COVID-19. Исследование состоит из двух частей – проспективной части и ретроспективной части. В рамках проспективной части проведён анализ андрогенного статуса мужчин при COVID-19, а также его сопоставление с клинико-лабораторными данными. В рамках ретроспективной части проведён анализ взаимосвязи приёма ингибиторов 5-альфа-редуктазы с заболеваемостью и тяжестью течения COVID-19 у мужчин. На основании анализа полученных данных были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Андрогенный статус мужчин с тяжёлым течением COVID-19 при поступлении в стационар в значительной степени снижен: дефицит тестостерона выявляется у 46%, дефицит дигидротестостерона у 14%.
- 2) Низкий уровень тестостерона при поступлении в стационар был ассоциирован с более высоким воспалительным статусом, с большим объемом поражения легких и последующим более тяжёлым течением и неблагоприятным исходом COVID-19.

- 3) Высокий уровень дигидротестостерона при поступлении в стационар был ассоциирован с более высоким воспалительным статусом, однако ассоциация была слабая. Взаимосвязи с исходом заболевания не наблюдалось.
- 4) Приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы у пациентов с гиперплазией предстательной железы является протективным фактором в отношении риска заболеваемости COVID-19 и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях: XVII Конгресс «Мужское здоровье», Сочи, 2021; XVIII Конгресс «Мужское здоровье», Сочи, 2022; III Международный конгресс health age. Активное долголетие, Москва 2021; XXI Конгресс Российского Общества Урологов, Москва, 2021; XXII Конгресс Российского Общества Урологов, Москва, 2022; 5-й Международный Междисциплинарный Саммит «Женское здоровье», Москва, 2021; Онлайн-заседание Научного Совета РАН «Науки о жизни» по теме COVID-19 и репродуктивное здоровье», Москва, 2020; IX международного конгресса «Оргздрав-2021. Эффективное управление в здравоохранении», Москва, 2021. Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» 2 декабря 2022 года (протокол № 8).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются при чтении лекций студентам, слушателям кафедры урологии и андрологии МГУ им. М.В. Ломоносова. Данные, полученные при выполнении диссертационной работы, применяются в образовательных курсах и научно-практических конференциях, которые проводятся на кафедре, а также в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова. Материалы диссертации могут быть

рекомендованы для использования в учебном процессе на кафедрах урологии, а также для повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов. Дополнительно полученные данные смогут послужить необходимым заделом для поиска новых потенциальных методов профилактики и лечения COVID-19 у мужчин.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором, совместно с научным руководителем, были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования. Самостоятельно автором была перепроверена сформированная база данных пациентов, госпитализированных в МНОЦ МГУ с COVID-19. Самостоятельно автором была сформирована база данных пациентов с гиперплазией простаты, а также оценен фактор приёма 5-АРИ. Автор самостоятельно проводил систематизацию и анализ данных литературы, а также статистическую обработку полученных данных. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Объём и структура диссертации

Кандидатская диссертация изложена на 158 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список используемой литературы. Работа проиллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком. Библиографический аппарат работы включает 140 источников, из них 8 российских и 132 зарубежных. Количество ссылок за последние 5 лет (с 2017 года включительно) составляет 123 (87,85%).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование было проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова. Исследование состоит из

двух частей – проспективной и ретроспективной. Основу исследования составили 151 человек в проспективной части и 1678 человек в ретроспективной части.

Прспективная часть исследования

В проспективную часть исследования было включено 151 больных мужчин, госпитализированных в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова в период с апреля 2020 года по июль 2020 года с подтверждённым диагнозом COVID-19 по результатам положительного ПЦР теста из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2. При поступлении всем пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с количественным анализом инфильтративных изменений лёгких. Для объективизации тяжести клинического состояния использовались шкалы National Early Warning Score (NEWS-2) и Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). У всех пациентов, помимо стандартного набора лабораторных исследований, был определён уровень общего Т методом иммунохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys Testosterone II. Нижней границей нормы содержания Т в плазме крови мужчин, в соответствии с инструкцией к тест-системе, были 2,49 нг/мл у больных моложе 50 лет (диапазон 2,49-8,36 нг/мл) и 1,93 нг/мл у лиц старше 50 лет (диапазон 1,93-7,40 нг/мл). Определение уровня общего ДГТ было проведено с помощью автоматического анализатора Roche Cobas 6000 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Нижней границей нормы содержания ДГТ в плазме крови мужчин, в соответствии с инструкцией к тест-системе, было 175 пг/мл. Концентрация ДГТ была определена у 125 пациентов.

Ретроспективная часть исследования

В ретроспективную часть исследования было включено 1678 мужчин, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом «гиперплазия предстательной железы» с 1 января 2020 года по 1 апреля 2022 года. Были проанализированы электронные медицинские карты и собрана информация о возрасте пациентов, индексе массы тела (ИМТ), наличии сопутствующих заболеваний, приёме и длительности приёма 5-АРИ, заболеваемости COVID-19 и частоте госпитализаций по поводу COVID-19, а также проведённой пациентам вакцинации.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ был проведён в программах IBM SPSS Statistics версия 26 (выпуск 26.0.0.0) и STATISTICA StatSoft версия 12. При проверке статистических гипотез различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Андрогенный статус мужчин с COVID-19

Медиана возраста включённых в исследование мужчин составила 58,00 лет (IQR 43,00-69,00). Медиана Т оказалась равной 2,15 нг/мл (IQR 1,21-3,42). Дефицит Т наблюдался у 46,36% пациентов (70 мужчин). Медиана ДГТ составила 374,00 пг/мл (IQR 242,70-557,90). При этом дефицит ДГТ наблюдался лишь у 14,4% пациентов (18 мужчин). Из 70 пациентов с дефицитом Т – дефицит ДГТ был обнаружен только у 12 пациентов (17,14%). Среди пациентов с нормальным Т (81 человек) дефицит ДГТ был обнаружен у 7,41% человек (6 мужчин) (Рисунок 1А). При этом была обнаружена слабая положительная корреляционная взаимосвязь между Т и ДГТ ($r=0,226$; $p=0,011$) (Рисунок 1Б).

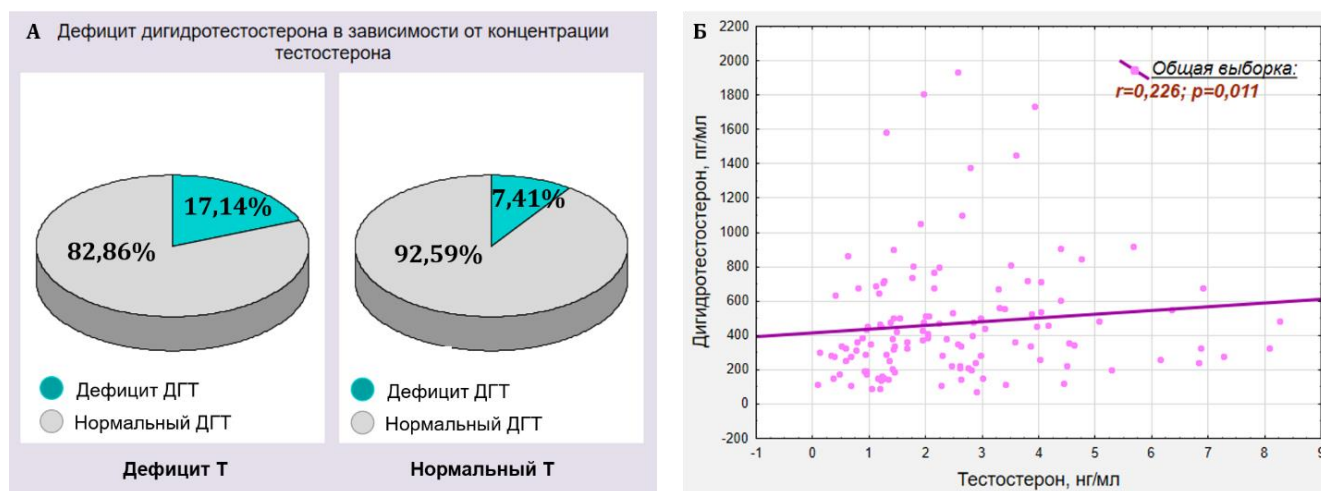


Рисунок 1 – Взаимосвязь Т и ДГТ. (А) - дефицит ДГТ в зависимости от концентрации Т; (Б) - корреляционная взаимосвязь между Т и ДГТ

Говоря об исходах COVID-19, медиана длительности госпитализации у мужчин исследуемой выборки составила 11 дней (IQR 9,00-15,00). 17,22% мужчинам необходимо было назначение ГКС в ходе госпитализации. У 4,64%

мужчин наблюдались осложнения в виде тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)/тромбозов. 16,56% в ходе госпитализации попадали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с медианой пребывания в ОРИТ 12 дней (IQR 4,00-21,00). Для 9,93% пациентов требовался перевод на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ), медиана длительности на ИВЛ составила 12,50 дней (IQR 8,00-21,00). Смертность от COVID-19 в ходе госпитализации составила 4,64%.

Тестостерон и тяжесть течения COVID-19

Результаты сравнения показателей между 2-мя группами пациентов, разделённых в соответствии с концентрацией Т – выше и ниже медианы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты сравнения показателей в двух группах с тестостероном ниже медианы и выше медианы

	Т ниже медианы (n=76)	Т выше медианы (n=75)	p
Клинические характеристики			
Возраст, лет, медиана (IQR)	58,00 (47,00-67,00)	58,00 (39,00-70,00)	0,598
ИМТ, кг/м ² , медиана (IQR)	29,37 (25,95-33,03)	28,69 (25,40-32,32)	0,233
Тестостерон, нг/мл, медиана (IQR)	1,22 (0,78-1,59)	3,42 (2,64-4,75)	<0,001
Дигидротестостерон, пг/мл, медиана (IQR)	369,20 (230,95-575,10)	379,10 (242,70-557,90)	0,620
ГБ, % (n)	52,63% (40)	52,7% (39)	0,993
ИБС, % (n)	14,47% (11)	13,51% (10)	0,865
СД, % (n)	19,74% (15)	10,81% (8)	0,129
Онкологические заболевания, % (n)	5,26% (4)	4,05% (3)	1,000
ХСН, % (n)	10,53% (8)	6,85% (5)	0,614
ФП, % (n)	11,84% (9)	10,96% (8)	0,929
Инсульт/ТИА, % (n)	2,63% (2)	5,48% (4)	0,436
ХОБЛ, % (n)	6,58% (5)	5,41% (4)	1,000
Контрольная точка 1 – данные при поступлении			
<i>Клинические</i>			
SpO ₂ , %, медиана (IQR)	94,00 (89,50-96,00)	96,00 (94,00-97,00)	<0,001
NEWS-2, баллы, медиана (IQR)	4,00 (2,00-7,50)	3,00 (1,00-5,00)	0,004
Необходимость респираторной поддержки, % (n)	42,67% (32)	20,83% (15)	0,005
<i>Лабораторно-инструментальные</i>			
Поражение лёгких по КТ, %, медиана (IQR)	25,75 (7,90-49,70)	11,95 (4,30-29,45)	<0,001
СРБ, мг/л, медиана (IQR)	88,12 (45,54-147,45)	40,22 (10,80-86,96)	<0,001
Д-димер, мкг/мл, медиана (IQR)	0,76 (0,40-1,14)	0,42 (0,28-0,96)	0,023

Фибриноген, г/л, среднее±СО	6,16±1,72	5,35±1,61	0,005
WBC, 10 ⁹ /л, медиана (IQR)	6,18 (4,87-7,58)	5,52 (3,77-6,48)	0,004
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, медиана (IQR)	4,48 (2,97-6,21)	3,55 (2,21-4,62)	0,002
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, медиана (IQR)	1,19 (0,82-1,61)	1,14 (0,88-1,65)	0,457
ШОКС–КОВИД, баллы, медиана (IQR)	7,00 (5,00-10,00)	5,00 (3,00-7,00)	<0,001
Исходы			
Приём ГКС, % (n)	27,03% (20)	8,33% (6)	0,003
Длительность госпитализации, дней, медиана (IQR)	13,00 (10,00-17,50)	10,00 (7,00-14,00)	0,002
ТЭЛА/тромбоз, % (n)	5,26% (4)	4,17% (3)	1,000
Попадание в ОРИТ, % (n)	23,68% (18)	9,33% (7)	0,018
Пребывание ОРИТ, дней, медиана (IQR)	12,50 (4,00-21,00)	12,00 (3,00-16,00)	0,717
Необходимость ИВЛ, % (n)	15,79% (12)	4,00% (3)	0,032
Длительность ИВЛ, дней, медиана (IQR)	13,00 (9,00-17,00)	8,00 (0,00-33,00)	0,554
Летальный исход, % (n)	6,58% (5)	2,67% (2)	0,442

В ходе анализа было показано, что основные клинические характеристики, а также соматический статус пациентов в двух группах оказались сопоставимы. Было установлено, что у пациентов с более высоким уровнем Т выраженность системного воспаления была значительно ниже, чем у пациентов с более низким уровнем Т. Пациенты с более высоким уровнем Т реже попадали в ОРИТ и, соответственно, им реже требовалось проведение ИВЛ. Помимо этого, пациентам с более высоким уровнем Т реже назначалась терапия ГКС. Соответственно, пациенты с Т ниже медианы дольше находились в стационаре, требуя более продолжительного лечения, по сравнению с пациентами с Т выше медианы (13 дней и 10 дней соответственно, $p=0,002$). Аналогичные результаты были получены и при разделении пациентов в зависимости от референсных значений Т.

На следующем этапе был проведён корреляционный анализ между изучаемыми параметрами и Т. Было показано, что в настоящей выборке ассоциации Т и возраста обнаружено не было. При этом была подтверждена протективная функция повышенных значений Т в отношении характера течения и исходов COVID-19: наблюдалась отрицательная корреляционная взаимосвязь между Т и основными провоспалительными маркерами, такими как СРБ ($r=-0,310$; $p<0,001$), WBC ($r=-0,178$; $p=0,028$), нейтрофилы ($r=-0,194$; $p=0,017$). Аналогичная тенденция сохранялась как при поступлении, так и при выписке из стационара.

Более высокий Т был ассоциирован с меньшей длительностью госпитализации ($r=0,321$; $p<0,001$).

Дигидротестостерон и тяжесть течения COVID-19

С целью изучения ассоциации ДГТ и характера течения COVID-19 пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от референсных значений ДГТ. Результаты сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты сравнения показателей в двух группах с дигидротестостероном ниже референсных значений и в пределах референсных значений

Все пациенты (n=125)	ДГТ ниже нормы (n=18)	ДГТ норма (n=107)	p
Клинические характеристики			
Возраст, лет, медиана (IQR)	66,00 (59,00-74,00)	56,00 (42,00-68,00)	0,004
ИМТ, кг/м ² , медиана (IQR)	29,37 (25,81-31,65)	28,70 (25,71-32,51)	0,991
Тестостерон, нг/мл, медиана (IQR)	1,21 (0,68-2,63)	2,05 (1,25-3,39)	0,029
Дигидротестостерон, пг/мл, медиана (IQR)	128,65 (108,20-150,00)	436,10 (303,90-669,20)	<0,001
ГБ, % (n)	64,71% (11)	51,40% (55)	0,448
ИБС, % (n)	17,65% (3)	12,15% (13)	0,460
СД, % (n)	11,76% (2)	14,95% (16)	0,536
Онкологические заболевания, % (n)	11,76% (2)	4,67% (5)	0,245
ХСН, % (n)	11,76% (2)	7,48% (8)	0,902
ФП, % (n)	35,29% (6)	8,41% (9)	0,006
Инсульт/ТИА, % (n)	5,88% (1)	4,67% (5)	1,000
ХОБЛ, % (n)	11,76% (2)	5,61% (6)	0,301
Контрольная точка 1 – данные при поступлении			
<i>Клинические</i>			
SpO ₂ , %, медиана (IQR)	94,00 (92,00-97,00)	95,00 (93,00-97,00)	0,372
NEWS-2, баллы, медиана (IQR)	5,00 (3,00-8,00)	4,00 (2,00-7,00)	0,104
Необходимость респираторной поддержки, % (n)	43,75% (7)	31,13% (33)	0,474
<i>Лабораторно-инструментальные</i>			
Поражение лёгких по КТ, %, медиана (IQR)	17,70 (4,80-46,60)	20,80 (6,20-39,40)	0,973
СРБ, мг/л, медиана (IQR)	48,78 (17,35-66,63)	67,22 (22,35-114,63)	0,145
Д-димер, мкг/мл, медиана (IQR)	0,80 (0,48-1,15)	0,56 (0,31-1,13)	0,191
Фибриноген, г/л, среднее±СО	4,97±1,96	5,86±1,59	0,036
WBC, 10 ⁹ /л, медиана (IQR)	4,94 (3,86-5,82)	6,07 (4,36-7,24)	0,044
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, медиана (IQR)	2,82 (2,56-3,32)	4,17 (2,69-5,62)	0,011
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, медиана (IQR)	1,21 (0,91-1,84)	1,19 (0,82-1,63)	0,555
ШОКС–КОВИД, баллы, медиана (IQR)	6,00 (4,00-9,00)	6,00 (4,00-8,50)	0,860
Исходы			

Приём ГКС, % (n)	31,25% (5)	16,98% (18)	0,181
Длительность госпитализации, дней, медиана (IQR)	14,00 (10,00-18,00)	11,00 (8,00-15,00)	0,119
ТЭЛА/тромбоз, % (n)	0% (0)	6,67% (7)	0,592
Попадание в ОРИТ, % (n)	27,78% (5)	14,95% (16)	0,184
Пребывание ОРИТ, дней, медиана (IQR)	16,00 (13,00-21,00)	12,00 (3,50-32,00)	0,563
Необходимость ИВЛ, % (n)	22,22% (4)	9,35% (10)	0,119
Длительность ИВЛ, дней, медиана (IQR)	12,50 (10,50-13,00)	19,00 (9,00-34,00)	0,322
Летальный исход, % (n)	11,11% (2)	3,74% (4)	0,207

В ходе данного этапа исследования было показано, что при более высоких концентрациях ДГТ отмечается более высокая концентрация провоспалительных маркёров, таких как фибриноген, WBC, нейтрофилы при поступлении. Аналогичной закономерности при делении пациентов на группы в зависимости от медианы ДГТ не наблюдалось. Значимых различий в отношении исходов заболевания, а также результатов при выписке в двух группах обнаружено не было.

На следующем этапе был проведён корреляционный анализ между изучаемыми параметрами и ДГТ. В отличие от Т, повышенный ДГТ был ассоциирован с более старшим возрастом ($r=-0,391$; $p<0,001$), более высоким значением СРБ при поступлении ($r=0,215$; $p=0,016$) и более высоким значением лимфоцитов при выписке ($r=0,207$; $p=0,024$). Дополнительно была обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь ДГТ и баллов, набранных по шкале NEWS-2 при выписке ($r=-0,286$; $p=0,002$). С исходами COVID-19 ДГТ ассоциирован не был. На основании проведённых для ДГТ статистических анализов показано, что у пациентов с более высоким ДГТ характерна большая выраженность системного воспаления на фоне инфекции.

Тяжесть течения COVID-19 в зависимости от вариантов андрогенного статуса

Для С-реактивного белка, который коррелирует как с Т, так и с ДГТ был проведён дополнительных корреляционный анализ. В первом анализе (рисунок 4, А2) показана корреляция Т и СРБ в двух группах: в группе с ДГТ ниже медианы и с ДГТ выше медианы. Для СРБ при поступлении независимо от концентрации ДГТ сохранялась отрицательная корреляционная взаимосвязь: для группы ДГТ ниже медианы $r=-0,266$; $p=0,037$ и для группы ДГТ выше медианы $r=-0,380$; $p=0,002$.

На рисунке 4, Б2 представлен корреляционный анализ, где была изучена ассоциация ДГТ и параметров в двух группах в зависимости от концентрации Т (выше и ниже медианы). Было показано, что для СРБ при поступлении положительная корреляционная взаимосвязь не только сохраняется, но и усиливается в группе мужчин с Т ниже медианы ($r=0,315$; $p=0,009$). В группе пациентов с Т выше медианы ассоциации ДГТ и СРБ обнаружено не было ($r=0,092$; $p=0,407$).

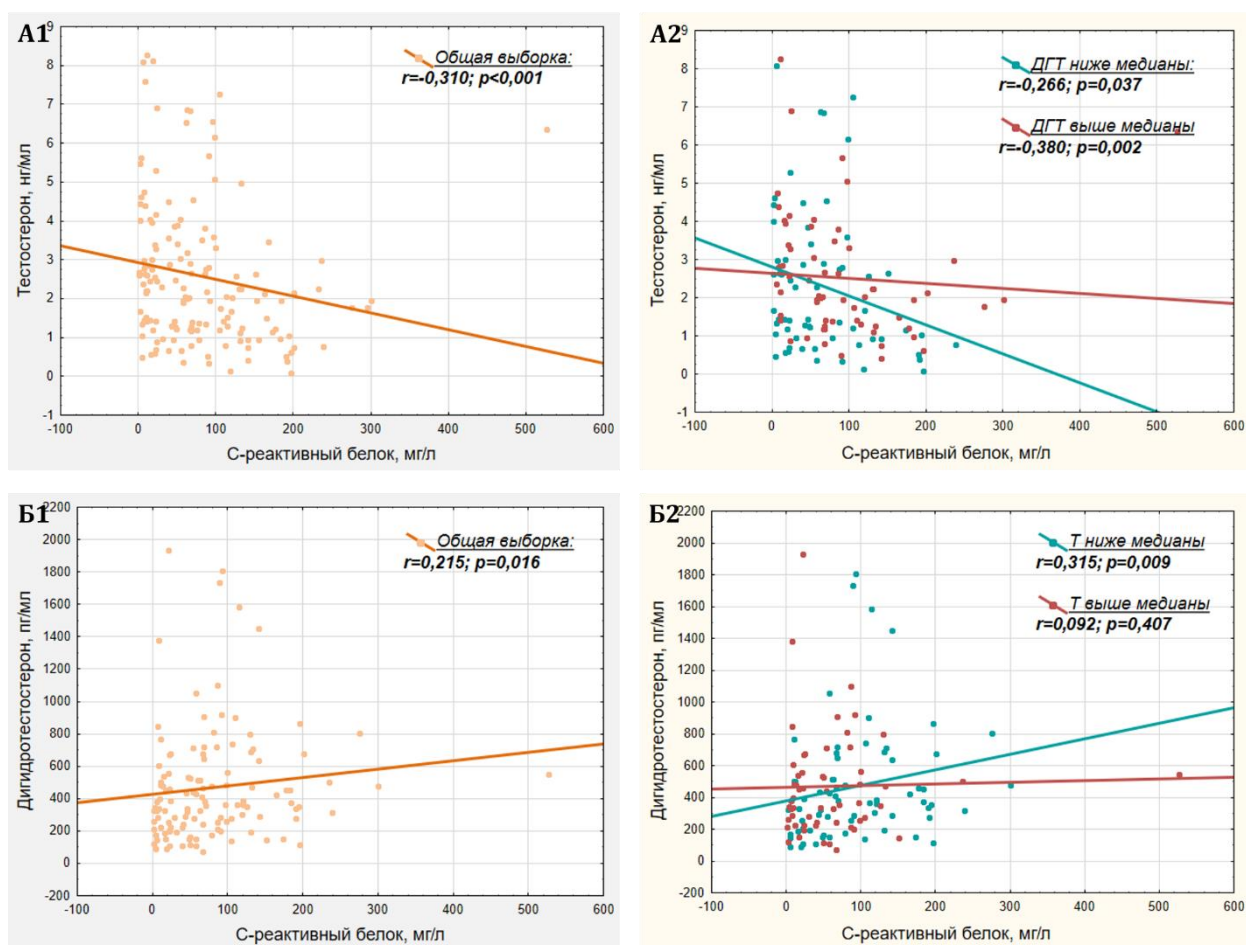


Рисунок 4 – Результаты корреляционного анализа С-реактивного белка при поступлении, тестостерона и дигидротестостерона; (А1) тестостерон и С-реактивный белок в общей выборке пациентов; (А1) тестостерон и С-реактивный белок в группе пациентов с дигидротестостероном ниже медианы и выше медианы; (Б1) дигидротестостерон и С-реактивный белок в общей выборке

пациентов; (Б2) – дигидротестостерон и С-реактивный белок в группе пациентов с тестостероном ниже медианы и выше медианы

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы и COVID-19

В ретроспективную часть исследования было включено 1678 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом «гиперплазия простаты». В результате для финального анализа были отобраны 1490 мужчин. Схема исследования представлена на рисунке 6.

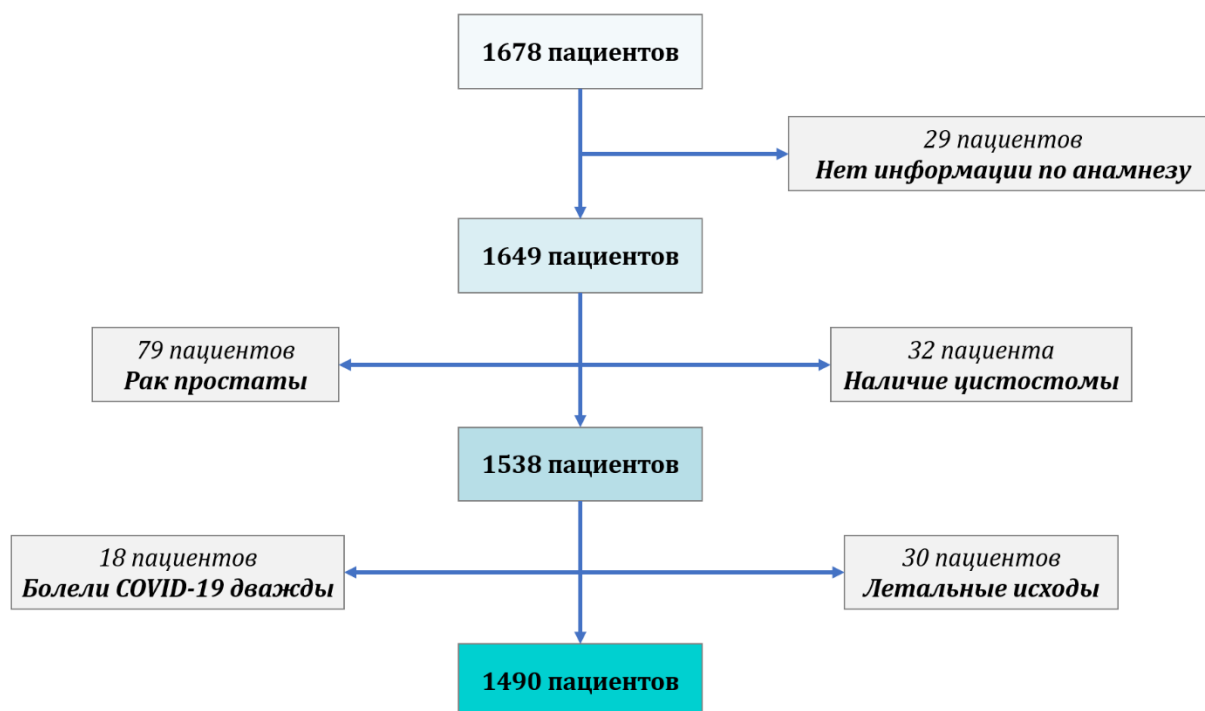


Рисунок 6 – Схема ретроспективной части исследования

269 мужчин изучаемой выборки (18,05%) принимали 5-АРИ по поводу гиперплазии простаты, в то время как 1221 пациент не принимал препараты данной группы. Сравнение показателей в двух группах пациентов (принимающих и не принимающих 5-АРИ) показано в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение изучаемых показателей между принимающими и не принимающими 5-АРИ

Показатель	Не принимающие 5-АРИ (n=1221)	Принимающие 5-АРИ (n=269)	P
------------	-------------------------------	---------------------------	---

Возраст, лет, медиана (IQR)	70,00 (63,00-75,00)	72,00 (68,00-79,00)	<0,001
ИМТ, кг/м ² , медиана (IQR)	27,73 (24,91-30,49)	27,17 (24,44-30,11)	0,149
Заболеваемость COVID-19, % (n)	59,71% (729)	22,68% (61)	<0,001
Госпитализации по поводу COVID-19, % (n)	47,87% (349)	18,03% (11)	<0,001
Прививка от COVID-19, % (n)	44,47% (543)	69,52% (187)	<0,001
ИБС, % (n)	52,74% (644)	57,99% (156)	0,118
ГБ, % (n)	79,12% (966)	78,81% (212)	0,911
СД, % (n)	21,95% (268)	18,96% (51)	0,279
Онкологические заболевания, % (n)	14,17% (173)	12,27% (33)	0,157

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы и заболеваемость COVID-19

Частота заболеваемости COVID-19 в изучаемой выборке составила 53,2% (790 человек). Сравнение показателей между заболевшими COVID-19 и не заболевшими COVID-19 мужчинами представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение изучаемых показателей между заболевшими и не заболевшими COVID-19

Показатель	Не заболевшие COVID-19 (n=700)	Заболевшие COVID-19 (n=790)	p
Возраст, лет, медиана (IQR)	71,00 (65,00-76,00)	70,00 (63,00-75,00)	0,013
ИМТ, кг/м ² , медиана (IQR)	27,45 (24,46-30,12)	27,76 (25,14-30,67)	0,078
Приём 5-АРИ, % (n)	29,71% (208)	7,72% (61)	<0,001
Длительность приёма 5-АРИ, месяцы, медиана (IQR)	14,00 (12,00-21,50)	9,00 (4,00-15,00)	<0,001
Вакцинация от COVID-19, % (n)	77,57% (543)	23,67% (187)	<0,001
ИБС, % (n)	51,86% (363)	55,32% (437)	0,181
ГБ, % (n)	79,43% (556)	78,73% (622)	0,743
СД, % (n)	21,43% (150)	21,39% (169)	0,986
Онкологические заболевания, % (n)	14,29% (100)	13,42% (106)	0,628

На основании проведённого выше анализа была построена модель, включавшая факторы, значимо отличающиеся между заболевшими и не заболевшими COVID-19 пациентами: возраст, приём 5-АРИ и прививка от COVID-19. Длительность приёма 5-АРИ была исключена из модели в связи с наличием прямой зависимости от приёма 5-АРИ. Результаты представлены в таблице 6. Было показано, что возраст не влияет на заболеваемость COVID-19 (ОШ=0,998, 95% ДИ=0,984-1,011, p=0,757). Вакцинация от COVID-19 и приём 5-АРИ ассоциировались со снижением заболеваемости COVID-19. Установлено, что у мужчин с гиперплазией простаты шансы заболеть COVID-19 при приёме 5-АРИ

были меньше на 76,5% (ОШ=0,235; 95%ДИ=0,165-0,335; $p<0,001$). Мощным протективным фактором являлась в нашей когорте оказалась вакцинация, шанс не заболеть у вакцинированных возрастал на 90,4% (ОШ=0,096; 95%ДИ=0,076-0,123; $p<0,001$).

Таблица 6 – Факторы, определяющие заболеваемость COVID-19. Данные многофакторного логистического анализа (Модель 1).

	В	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	-0,002	0,998 (0,984-1,011)	0,757
Приём 5-АРИ	-1,447	0,235 (0,165-0,335)	<0,001
Вакцинация от COVID-19	-2,348	0,096 (0,074-0,123)	<0,001
Константа	1,704		0,001

При замене фактора «приём 5-АРИ» на длительность приёма 5-АРИ, было показано, что только вакцинация от COVID-19 остаётся значимым фактором, снижающим вероятность инфицирования вирусом (таблица 7).

Таблица 7 – Факторы, определяющие заболеваемость COVID-19. Данные многофакторного логистического анализа (Модель 2).

	В	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	0,015	1,015 (0,979-1,054)	0,413
Длительность приёма 5-АРИ	-0,022	0,978 (0,952-1,006)	0,119
Вакцинация от COVID-19	-1,610	0,200 (0,109-0,368)	<0,001
Константа	-1,014		0,455

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы и частота госпитализаций по поводу COVID-19

Частота госпитализации мужчин по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 45,57% пациентов (360 человек) от всех заболевших ($n=790$). 430 человек перенесли COVID-19 находясь на самоизоляции. Результаты сравнения госпитализированных и не госпитализированных пациентов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение изучаемых показателей между госпитализированными и не госпитализированными с COVID-19 мужчинами

Показатель	Не госпитализированные (n=430)	Госпитализированные (n=360)	Р
Возраст, лет, медиана (IQR)	70,00 (63,00-75,00)	71,00 (64,00-76,00)	0,025
ИМТ, кг/м ² , медиана (IQR)	27,76 (25,15-30,44)	27,78 (25,10-30,86)	0,833

Приём 5-АРИ, % (n)	11,63% (50)	3,06% (11)	<0,001
Длительность приёма 5-АРИ, дней, медиана (IQR)	9,00 (4,00-13,00)	8,00 (5,00-30,00)	0,925
Вакцинация от COVID-19, % (n)	28,37% (122)	18,06% (65)	<0,001
ИБС, % (n)	50,70% (218)	60,83% (219)	0,004
ГБ, % (n)	76,98% (331)	80,83% (291)	0,187
СД, % (n)	20,93% (90)	21,94% (79)	0,729
Онкологические заболевания, % (n)	11,86% (51)	15,28% (55)	0,160

На основании проведённого анализа была построена модель, включавшая факторы, значимо отличающиеся между госпитализированными и не госпитализированными по поводу COVID-19 пациентами: возраст, приём 5-АРИ, вакцинация от COVID-19, наличие в анамнезе ИБС (таблица 9). Все включённые в многофакторную модель параметры статистически значимо влияли на частоту госпитализаций по поводу COVID-19. Приём 5-АРИ и вакцинация от COVID-19 ассоциировались с меньшими шансами госпитализаций независимо друг от друга. Так, при приёме 5-АРИ вероятность госпитализации снижалась на 76% (ОШ=0,240; 95%ДИ=0,122-0,473; $p < 0,001$). Аналогичным образом и вакцинация ассоциируется с меньшими шансами госпитализации на 43% (ОШ=0,570; 95%ДИ=0,401-0,808; $p=0,002$). Факторами, ассоциированными с большим риском госпитализации в связи с тяжёлым течением COVID-19, были наличие сопутствующей ИБС (+43,8%, $p=0,019$) и больший возраст (+1,7%, $p=0,046$).

Таблица 9 – Факторы, определяющие необходимость госпитализации с COVID-19.

Данные многофакторного логистического анализ

	В	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	0,017	1,017 (1,000-1,034)	0,046
Приём 5-АРИ	-1,427	0,240 (0,122-0,473)	<0,001
Вакцинация от COVID-19	-0,563	0,570 (0,401-0,808)	0,002
ИБС	0,363	1,438 (1,057-1,955)	0,021
Константа	-1,337		0,019

Заболеваемость COVID-19 и необходимость госпитализации в зависимости от длительности приёма 5-АРИ

Для проверки гипотезы о влиянии длительности приёма 5-АРИ на частоту заболеваемости и госпитализации пациентов, принимающих 5-АРИ, был выполнен регрессионный анализ Кокса на подгруппе пациентов, принимающих 5-АРИ. В

качестве факторов, включавшихся в модель, выступали факторы, значимо отличающиеся между заболевшими и не заболевшими, госпитализированными и не госпитализированными. Дополнительно длительность приёма 5-АРИ была преобразована в категориальную переменную в зависимости от медианы: пациенты, принимающие 5-АРИ 13 месяцев и менее были отнесены в группу меньше медианы; пациенты, принимающие 5-АРИ более 13 месяцев, были отнесены в группу больше медианы. Результаты регрессионного анализа Кокса для заболеваемости COVID-19 среди пациентов, принимающих 5-АРИ, представлены в таблице 10. Установлено, что только вакцинация уменьшает шанс заболевания COVID-19 на 75,8% (ОШ=0,242; 95%ДИ=0,144-0,406; $p<0,001$). Длительность приёма 5-АРИ и возраст не влияют на заболеваемость COVID-19 среди пациентов, принимающих 5-АРИ.

Таблица 10 – Факторы, определяющие заболеваемость COVID-19 среди принимающих 5-АРИ. Данные многофакторного регрессионного анализа Кокса

	В	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	0,005	1,005 (0,974-1,037)	0,756
Длительность приёма 5-АРИ	12,825	-	0,849
Вакцинация от COVID-19	-1,419	0,242 (0,144-0,406)	<0,001

Результаты регрессионного анализа Кокса для частоты госпитализаций по поводу COVID-19 среди пациентов, принимающих 5-АРИ представлены в таблице 11. Показано, что ни один из изучаемых факторов, в том числе длительность приёма 5-АРИ, не влияет частоту госпитализаций по поводу COVID-19 в изучаемой группе.

Таблица 11 – Факторы, определяющие необходимость госпитализации с COVID-19 среди принимающих 5-АРИ. Данные многофакторного регрессионного анализа Кокса

	В	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст	0,029	1,029 (0,961-1,101)	0,409
Длительность приёма 5-АРИ	-11,925	-	0,947
Вакцинация от COVID-19	-0,305	0,737 (0,210-2,591)	0,635
ИБС	-0,089	0,915 (0,266-3,148)	0,915

ВЫВОДЫ

- 1) У 46,4% мужчин, госпитализированных с COVID-19, наблюдается дефицит тестостерона (<2,31 нг/мл), в то время как дефицит дигидротестостерона (<175 пг/мл) характерен только для 14,4% мужчин. При этом дефицит дигидротестостерона у мужчин с дефицитом тестостерона наблюдался в 17,1% случаев. Взаимосвязь между тестостероном и дигидротестостероном у госпитализированных с COVID-19 мужчин была слабая.
- 2) Низкий тестостерон при поступлении ассоциирован с тяжёлым клиническим состоянием пациентов (низкая сатурация, более высокая необходимость респираторной поддержки), повышенной концентрацией провоспалительных маркёров (С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, нейтрофилы), большей площадью поражения лёгочной ткани, а также с неблагоприятным исходом COVID-19 (высокая вероятность попадания в реанимацию, а также необходимости искусственной вентиляции лёгких). Соответственно, пациенты с более низким тестостероном дольше находились на стационарном лечении с COVID-19.
- 3) Высокий дигидротестостерон ассоциирован с повышенной концентрацией провоспалительных маркёров (С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы), однако данная взаимосвязь нивелируется при повышенном уровне тестостерона. Ассоциации дигидротестостерона с исходом COVID-19 обнаружено не было.
- 4) У пациентов с гиперплазией предстательной железы приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы снижал риск заболеваемости COVID-19 на 76,5%, в сравнении с пациентами, которым ингибиторы 5-альфа-редуктазы не назначалась. Длительность терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы не влияла на вероятность заболеть COVID-19.
- 5) У пациентов с гиперплазией предстательной железы приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы снижал риск госпитализации по поводу COVID-19 на 76% в сравнении с пациентами, которым ингибиторы 5-альфа-редуктазы не назначалась. Длительность терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы не была ассоциирована с тяжестью течения COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Оценка андрогенного статуса мужчин с COVID-19 при поступлении в стационар может быть использована для определения госпитального прогноза.
- 2) В период пандемии новой коронавирусной инфекции мужчинам с гиперплазией простаты, при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, в качестве препаратов первой линии предпочтительно назначать ингибиторы 5-альфа-редуктазы, так как терапия препаратами данного группы способна снижать заболеваемость и риск госпитализаций при COVID-19.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) **Камалов А.А. Защитный потенциал ингибиторов 5-альфа-редуктазы в отношении заболеваемости и тяжести течения Covid-19: результаты ретроспективного когортного исследования в рамках программы «ОСНОВАТЕЛЬ» (особенности течения новой коронавирусной инфекции и варианты терапии больных в зависимости от андрогенного статуса) / Камалов А.А., Нестерова О.Ю., Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Павлова З.Ш., Охоботов Д.А., Стригунов А.А., Василевский Р.П., Несук О.М., Демкин В.В. // Урология. – 2022. – №5. – С.15-22.**
- 2) Некрасова Л.А. Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий / Некрасова Л.А., Нестерова О.Ю., Самоходская Л.М., Семина Е.В., Камалов А.А. // Кардиологический вестник. – 2022. – Т 17. – №5. – С.29-38
- 3) **Камалов А.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции и варианты терапии больных в зависимости от андрогенного статуса (основатель): андрогенный статус у мужчин с COVID-19 и его связь с течением заболевания / Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А.,**

Охоботов Д.А., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Павлова З.Ш., Плисюк А.Г., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Третьяков А.А., Нестерова О.Ю., Шурыгина А.С. // Урология. – 2021. – №6. – С.85-99.

- 4) Камалов А.А. Андрогенный статус у мужчин с COVID-19 и его связь с течением заболевания. / Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Охоботов Д.А., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Павлова З.Ш., Плисюк А.Г., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Третьяков А.А., Нестерова О.Ю., Шурыгина А.С. // Московский уролог. – 2021. – №4. с. 2-3

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ2	– ангиотензинпревращающий фермент 2
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДГТ	– дигидротестостерон
ДИ	– доверительный интервал
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
ИМТ	– индекс массы тела
КТ	– компьютерная томография
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	– отношение шансов
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
Т	– тестостерон
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА	– тромбоэмболия лёгочной артерии
ФП	– фибрилляция предсердий
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ШОКС-	– шкала оценки клинического состояния больных с
КОВИД	коронавирусной инфекцией

- 5-АРИ – ингибиторы 5-альфа-редуктазы
- COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 / новая коронавирусная инфекция
- NEWS-2 – шкала оценки тяжести дистресс-синдрома National Early Warning Score
- SARS-Cov-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
- TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2 / трансмембранная сериновая протеаза 2 типа
- WBC – white blood cell / лейкоциты