

Еректильна дисфункція у чоловіків, які перехворіли на COVID-19

Є.В. Луцицький, В.Є. Луцицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, І.І. Складанна
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Стрімке поширення COVID-19 серед людської популяції та виникнення ускладнень від перенесеного захворювання, в тому числі з боку статевої функції, зумовлюють актуальність проведення досліджень серед медичної та наукової спільноти. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що COVID-19 частіше вражає чоловіків, ніж жінок. Також вагомими факторами розвитку ускладнень є вік та наявність супутніх захворювань, серед яких ключову роль відіграють цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та ожиріння.

Еректильна дисфункція (ЕД) у чоловіків сьогодні розглядається як маркер ендотеліальної дисфункції та системного запалення, спричиненого основним захворюванням та наявністю супутніх захворювань.

Представлено сучасні погляди на патогенез розвитку ЕД у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, та особливості розвитку порушення статевої функції за наявності супутніх захворювань.

За сучасними уявленнями, одними з основних механізмів проникнення вірусу SARS-CoV-2 є його взаємодія з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 і трансмембранною протеазою серину 2. Імуногістохімічними дослідженнями встановлена висока експресія цих ферментів в ендотеліальних клітинах тестикулярної тканини у чоловіків, що наразі розглядається дослідниками як прямий пошкоджувальний фактор нормального функціонування клітин Лейдіга та Сертолі.

Субклінічний гіпогонадізм, психологічний дистрес та порушення легеневої гемодинаміки спричинюють потенційний розвиток ЕД. Також у патогенезі розвитку ЕД у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, важливу увагу приділяють ролі системного запалення, спричиненого дисбалансом прозапальних та протизапальних цитокінів.

Актуальною проблемою сьогодення став вплив коронавірусу на репродуктивну функцію чоловіків. Відомо, що чоловіче безпліддя останнім часом діагностують частіше, ніж раніше. Крім того, існує достатньо обґрунтованих підстав очікувати вплив негативних наслідків COVID-19 на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Еректильна функція, як маркер серцево-судинного здоров'я, також може розглядатися як швидка та недорога оцінка серцево-судинних ускладнень для тих, хто переніс COVID-19.

Ключові слова: чоловік, COVID-19, еректильна дисфункція, серцево-судинні захворювання.

Erectile dysfunction in men who have been ill with COVID-19

Ye.V. Luchytskyi, V.Ye. Luchytskyi, H.A. Zubkova, V.M. Rybal'chenko, I.I. Skladanna

The rapid spread of COVID-19 among the human population and the occurrence of complications of the disease, including sexual function, lead to the relevance of researches among the medical and scientific community.

The results of epidemiological studies indicate that COVID-19 more often affects men than women. Also, among the significant factors for the development of complications are the age and presence of comorbidities, among which diabetes, hypertension and obesity play an important role.

Erectile dysfunction (ED) in men today is considered as a marker of endothelial dysfunction and systemic inflammation caused by the background disease, and the presence of comorbidities.

Modern views on the pathogenesis of the development of ED in men who had COVID-19, and the features of development of sexual function in the presence of comorbidities are presented in the article.

According to modern positions, one of the main mechanisms of penetration of the SARS-CoV-2 virus is its interaction with angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2. Immunohistochemical studies have established a high expression of these enzymes in the endothelial cells of testicular tissue in men, which is currently considered by researchers as a direct damaging factor for the normal functioning of Leydig and Sertoli cells.

Subclinical hypogonadism, psychological distress and impaired pulmonary hemodynamics cause the potential development of ED. Also, in the pathogenesis of ED development in men who have been ill with COVID-19, important attention is paid to the role of systemic inflammation caused by the disbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

The relevant problem of today is the influence of coronavirus on the reproductive function of men. It is known that now male infertility has been diagnosed more often than before. In addition, there are enough reasonable factors to expect the effects of the negative effects of the COVID-19 not only on reproductive health but also on sexual and cardiovascular health of men, both in the short-term and in the long-term perspective.

Keywords: man, COVID-19, erectile dysfunction, cardiovascular diseases.

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що COVID-19 частіше вражає чоловіків, ніж жінок [1], а вік, супутні захворювання (ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет) є факторами підвищеного ризику важкого перебігу COVID-19 [2, 3].

Середній вік пацієнтів з тяжкими формами захворювання був вищим, ніж у чоловіків з легкими формами, причому 86% постраждалих пацієнтів з тяжкими формами COVID-19 були віком понад 40 років, а 90% пацієнтів з легкими формами інфекції – молодше 70 років [4]. Підвищений ризик захворювання на SARS-CoV-2 мають чоловіки похилого віку із супутніми захворюваннями (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, серцево-судинні захворювання) [5, 6].

Серед ускладнень COVID-19 повідомлялося про розвиток еректильної дисфункції (ЕД) як сурогатного маркера, ендотеліальної дисфункції (ЕТД) та зокрема серцево-судинних захворювань (ССЗ) [7]. Зв'язок між ЕД та COVID-19 відповідає патофізіологічним механізмам, що зв'язують ЕД, ЕТД та COVID-19 [8, 9, 10].

Еректильна дисфункція та COVID-19 мають подібні чинники ризику, зокрема скомпрометований ендотелій, порушення цілісності судин, вивільнення цитокінів, ССЗ, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ожиріння та психологічний чинник [11, 12], що може підкреслювати прогресування механізмів ускладнень при обох захворюваннях. Припускають, що чоловіки, уражені COVID-19, мають підвищений ризик розвитку ЕД, оскільки ендотелій у них скомпрометований інфекцією [13, 14, 15].

Гіперзапалення та імуносупресія є встановленими ознаками при COVID-19 [16], що призводить до цитокінового шторму [17], а в кінцевому підсумку – до розвитку мікротромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВС). Надлишкова продукція прозапальних цитокінів ранньої реакції, таких, як фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін-1 β , IL-6 і IL-10 відповідно, збільшує ризик гіперпроницності судин, що, можливо, прогресує до поліорганної недостатності та до смерті.

Наявність судинної дисфункції на кількох рівнях, включаючи тромбоемболію легеневої артерії, альвеолярну кровотечу, мікроангіопатію та васкуліт, було встановлено під час патологоанатомічного дослідження [18, 19]. Крім того, повідомлялося про венозні та артеріальні тромбоемболічні ускладнення, включаючи запалення ендотелію [20, 21]. Отримані результати, підтверджують, що ендотелій є мішенню для SARS-CoV-2 [22], а ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою симптомів COVID-19 [23, 24].

Інфікування SARS-CoV-2 є можливим завдяки взаємодії експресованого ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) і трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2) із частиною спайкового білка, що полегшує проходження SARS-CoV-2 у клітини ендотелію судин. Імуногістохімічні дослідження свідчать, що втрата фізіологічних функцій ендотеліальних клітин, інфікованих SARS-CoV-2, і подальше пошкодження ендотелію призводить до тромбоемболічних змін просвіту судин, формування імунного тромбозу та порушення кровообігу в кількох органах.

Вважають, що «тривалий COVID» може бути системним і тривалим станом, який виникає у деяких пацієнтів з попередньою інфекцією SARS-CoV-2 незалежно від тяжкості первинного захворювання [25, 26]. Частково це може бути пов'язано з наявністю ураження мікросудин навіть при «тихих» формах COVID-19 [27, 28] або з наявністю хронічного запалення низького ступеня навіть у безсимптомних пацієнтів [29]. Наявність цих сукупних факторів потенційно може збільшити ймовірність розвитку ЕД [10].

Наявність вірусної РНК була встановлена в ендотеліальних клітинах судин статевого члена у пацієнтів з COVID-19 (+) [30]. Цей стан можна розглядати як важливий аспект поширеної дисфункції ендотеліальних клітин і ЕД, оскільки система статевого члена вкрита багатими ендотелієм кровоносними судинами, як і легені, серце та нирки.

Отже, ранні зміни функціонального стану ендотеліальних клітин, які можуть бути виявлені на ранніх стадіях після зараження SARS-CoV-2, є основною мішенню захворювання SARS-CoV-2 і узгоджуються з розвитком системної судинної дисфункції.

Основною причиною ЕД, зумовленої COVID-19, можуть бути зв'язки, встановлені між ендотеліальною дисфункцією та SARS-CoV-2, які порушують фізіологічні шляхи, залучені до регуляції ерекції. ЕД асоційована з різними факторами, такими, як вік, цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертонія, ССЗ, ІМТ/ожиріння/окружність талії та метаболічний синдром [31].

Наявність або поява ЕД підвищує ризик майбутніх прогресуючих серцево-судинних подій, цереброваскулярних подій і смертності від усіх причин з тенденцією до більш високого ризику серцево-судинної смертності [32].

COVID-19 також може вплинути на поширеність і тяжкість ЕД через непрямий вплив вірусу на серцево-судинну систему чоловіків і через непрямий вплив лікування COVID-19 [33]. Наприклад, у деяких випадках COVID-19 може викликати гостре ураження серця, що призводить до зниження кровопостачання статевих органів [34]. Крім того, вважається, що пацієнти з COVID-19, госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії, яким призначають діуретики тіазидного типу, блокатори рецепторів альдостерону, блокатори β -адренергічних рецепторів або інгібітори АПФ для контролю артеріального тиску, мають ризик розвитку ЕД.

Вважають, що COVID-19 може впливати на гормональну і репродуктивну функцію яєчок та судинне русло [35], що пов'язано з розвитком ЕД [36]. Швидкість експресії АПФ2 у клітинах яєчок висока [37] і пов'язана з віком, причому найвища експресія АПФ2 була зафіксована в групах молодших за віком пацієнтів. Отже, вірус SARS-CoV-2 згубно впливає на стан судин та ендокринної системи, що може призводити до розвитку ЕД. Зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором АПФ2 на поверхні ендотеліальної клітини порушує ендотеліальну передачу сигналів і, отже, призводить до пошкодження ендотелію. Так само змінена АПФ2, що зумовлена SARS-CoV-2 в яєчках, спричиняє збій у клітинах Лейдіга та Сертолі.

Результати проведених досліджень встановили, що показник ЕД вищий у чоловіків з інфекцією COVID-19 в анамнезі [30, 33]. Отже, можливо існує

вірогідний зв'язок між інфекцією COVID-19 і новим діагнозом ЕД у дорослих чоловіків. Аналіз багатонаціонального електронного медичного реєстру засвідчив, що ймовірність виявлення ЕД була на 20% вищою, якщо у пацієнта був попередній діагноз COVID-19. Ці висновки узгоджуються з результатами ретроспективного аналізу, проведеного Sansone та ін. (2021), які порівнювали результати анкети Інвентаризації сексуального здоров'я чоловіків (SHIM) між пацієнтами з COVID-19 (+) і Covid-19 (-). ЕД діагностували у 28% чоловіків з COVID-19 (+) та у 9,33% чоловіків з COVID-19 (-). Подальший статистичний аналіз із зіставленням показників схильності продемонстрував зв'язок п'ятикратного ризику зараження COVID-19 серед суб'єктів з ЕД [8].

Спалах COVID-19 різко вплинув на якість життя чоловіків, змінивши міжособистісні стосунки, життя суспільства та сексуальне здоров'я. Вважають, що COVID-19 можна розглядати як довготерміновий стресор та провокуючий фактор у запуску проблем з ерекцією у чоловіків. За передбачуваних несприятливих обставин можна очікувати виникнення або загострення порушень ерекції у відповідь на посилення емоційного стресу [38].

У пацієнтів із COVID-19 ЕД діагностували у 3,3 раза частіше (95% ДІ (2,8, 3,8). Асоціація ставала сильнішою з OR 4,8 (95% ДІ (4,1, 5,7)) після коригування для вікових груп та залишалася вірогідною після врахування таких чинників, як ССЗ, ЦД, раса та куріння [39].

За даними турецького дослідження, яке оцінювало вплив пандемії COVID-19 на сексуальність пар (n=245) з використанням шкали IIEF-15, встановлено, що показники чоловічої статевої функції (домен еректильної функції IIEF) під час пандемії (травень 2020 року) були вірогідно нижчими порівняно з допандемічним періодом (24,55±5,79 проти 26,59±4,51; p=0,001) [40]. Припускають, що ЕД може бути потенційно довготерміновим наслідком COVID-19 [33].

Для визначення поширеності ЕД серед пацієнтів з COVID-19 були проведені обстеження 153 сексуально активних чоловіків з COVID-19, середній вік яких становив 40,8 років та ІМТ 25,6 кг/м². Більшість були одруженими або подружніми парами (81,7%), у більшості була легка форма ЕД [41]. Загальна поширеність ЕД становила 64,7%, причому найбільш поширеною була легка форма ЕД (45,1%), потім йшли помірні (15,7%) і легка або помірні (3,9%) тяжкості ЕД. Логістична регресія, скоригована на вік, ІМТ та супутні захворювання, продемонструвала вірогідний зв'язок між ЕД та станом психічного здоров'я. Вищий ризик ЕД був виявлений у пацієнтів з вираженою депресією [скориговане OR 8,45, 95% ДІ: 1,01–70,96; p=0,049] і вищим загальним балом шкали GAD-7 (шкали загального виснаження Generalized Anxiety Disorder Scale) [скориговане OR 1,15, 95% ДІ: 1,01–1,31; p=0,039].

Отримані результати засвідчили, що вік, ІМТ та медичні супутні захворювання, які вважаються факторами ризику ЕД, не були вірогідно асоційовані з ЕД. Отже, ці біологічні фактори можуть відігравати меншу роль в етіології ЕД серед обстежених пацієнтів. Можливо, це було зумовлено незначною кількістю пацієнтів

обстеженої групи. Результати дослідження підтвердили, що психологічні навантаження, включаючи тривогу, депресію та поганий соціально-економічний статус, є суттєвими чинниками ризику розвитку ЕД.

Дослідження зв'язку між підтвердженим COVID-19 і розвитком ЕД проведене при обстеженні 3098 чоловіків, хворих на COVID-19, виявило ЕД у 146 (4,7% чоловічого населення COVID-19) [39]. У всіх обстежених діагноз COVID-19 передував діагнозу ЕД. Встановлено, що пацієнти з COVID-19 мали у 3,68 раза більше шансів розвитку ЕД, ніж пацієнти без COVID-19 (95% ДІ: 3,33–4,05; p<0,0001), причому асоціація залишалася вірогідною після коригування для вікової групи (OR 5,27; 95% ДІ: 4,77–5,81; p<0,0001) і тривожності (OR 2,98; 95% ДІ: 2,70–3,29; p<0,0001). Вік і тривожність були вірогідно асоційовані з розвитком ЕД.

За даними авторів, ризики розвитку ЕД у пацієнтів вікової групи 45–64 років були майже такими, як і у пацієнтів вікової групи понад 65 років (OR 0,99; 95% ДІ: 0,96–1,03; p>0,05). Відношення шансів залишалось незмінним після коригування на статус куріння з 3,5 (95% ДІ (3,0, 4,1)). Після поправки на респіраторні захворювання, ожиріння, захворювання кровообігу та ЦД відношення шансів становило 1,6, 1,8, 1,9 та 2,3 відповідно.

Дослідженнями взаємозв'язку між інфекцією COVID-19 і ризиком розвитку ЕД у чоловіків із COVID-19, проведеними у США [42], встановлено, що діагноз COVID-19 був вірогідно асоційований з ЕД при порівнянні 230 517 чоловіків із COVID-19 із 232 645 чоловіками без COVID-19 (співвідношення шансів 1,20, 95% ДІ: 1,004–1,248; p=0,04). Чоловіки з COVID-19 виявилися старшими за чоловіків без COVID-19 (47,1±21,4 року проти 42,4±24,3 року), у них відзначали вищу поширеність ЦД та артеріальної гіпертензії (АГ) порівняно з чоловіками без COVID-19 (13% ЦД і 27% АГ проти 7% ЦД і 22% АГ). Автори вважають, що діагноз COVID-19 значною мірою асоційований з ЕД (співвідношення шансів 1,20, 95% ДІ: 1,004–1,248; p=0,04).

Отримані результати дали можливість прогнозувати підвищену ймовірність появи нових випадків еректильної дисфункції після інфікування COVID-19.

Проведено огляд літератури з метою узагальнити опубліковані докази впливу COVID-19 на поширеність, тяжкість та лікування ЕД; визначити тенденції, пов'язані із станом здоров'я. Результати дослідження продемонстрували, що було вірогідне збільшення загальної андрологічної патології у цих пацієнтів протягом періоду пандемії порівняно з допандемічним періодом (n=293 [17%] проти n=428 [13,2%] відповідно; p<0,001). Кількість пацієнтів з діагнозом ЕД під час пандемії була значно більшою під час COVID-19 порівняно з періодом до пандемії COVID-19 (n=150 [8,7%] проти n=214 [6,6%] відповідно; p=0,008) [43].

Андрологічні проблеми (тобто ЕД, передчасна еякуляція, хвороба Пейроні та пріапізм, варикоцеле, безпліддя, первинний/вторинний гіпогонадизм, анеякуляція, сперматоцеле та неопущені яєчка) були виявлені у 721 із 4955 пацієнтів чоловічої статі, включених у дослідження, проведеному у 12 амбулаторних урологічних клініках Туреччини [41]. Зафіксовано вірогідне збільшення загальної андрологічної патології

протягом періоду пандемії порівняно з допандемічним періодом ($n=293$ [17%] проти $n=428$ [13,2%] відповідно; $p<0,001$). Кількість пацієнтів з діагнозом ЕД під час пандемії була значно більшою під час COVID-19 порівняно з періодом до пандемії COVID-19 ($n=150$ [8,7%] проти $n=214$ [6,6%] відповідно; $p=0,008$).

Встановлено, що клінічний вплив COVID-19 значною мірою залежить від віку та наявності супутніх хронічних неінфекційних захворювань. Усі ці аспекти можуть бути відображені в сексуальному тривалому COVID-синдромі (SLC) (СТК-синдром), який може мати не тільки патофізіологічне значення, але й виступати як біомаркер клінічного впливу тривалого COVID. ЕД є широко визнаним клінічним біомаркером серцево-судинного та загального стану здоров'я та може бути також клінічним маркером тривалого COVID-19, підкреслюючи актуальність статевої функції поза межами сексуальної медицини.

Насправді багато доказів пояснюють, як сексуальне здоров'я втрачається на найраніших стадіях хронічних захворювань та із запізненням відновлюється у процесі повного зцілення. У цьому світлі СТК-синдром може стати клінічним біомаркером усіх системних факторів, що лежать в основі тривалого COVID. Пацієнти, у яких розвиваються симптоми СТК-синдрому, справді можуть мати гірші профілі ризику щодо всіх інших ускладнень тривалого COVID порівняно з тими, хто підтримує хорошу еректильну функцію.

Отже, еректильні розлади можуть бути клінічно відчутним попередженням про складну мережу судинних, ендотеліальних, метаболічних, нейропсихіатричних і легеневих чинників ризику [44]. Оскільки підтверджується двосторонній зв'язок, який існує між COVID-19 і ЕД, це свідчить не тільки про те, що пацієнти з COVID-19 мають більшу ймовірність розвитку ЕД, але й про те, що через спільні фактори ризику співвідношення шансів на розвиток COVID-19 значно вище у чоловіків із ЕД [33, 44].

Дослідження щодо можливих механізмів розвитку ЕД у тих, хто переніс COVID-19 [33] дало можливість підсумувати, що ендотеліальна дисфункція, субклінічний гіпогонадизм, психологічний дистрес і порушення легеневої гемодинаміки сприяють потенційному виникненню ЕД.

На тлі пандемії COVID-19 важливо враховувати вплив стресу та занепокоєння щодо фізичного здоров'я для чоловіків з ЕД. Психологічні та психічні проблеми можуть призвести до розвитку ЕД або погіршення ЕД у чоловіків із вже наявною ЕД, оскільки раніше було встановлено, що ЕД виявляють в 1,3–2,3 рази частіше у людей з тривожністю та депресією [45, 46].

Негативний вплив на ЕД можуть мати неврологічні ефекти, які спостерігаються в деяких випадках COVID-19 та розвиваються через пряме інфекційне ураження (шляхи кровообігу та нейронного шляху), гіпоксію та пошкодження імунітету [34, 47]. Нейрогенна ЕД становить приблизно 10–19% усіх випадків ЕД у чоловіків, які перенесли COVID-19. Величезна різноманітність етіологічних факторів, пов'язаних із нейрогенними факторами, що сприяють ЕД, у поєднанні з багатомірними ефектами COVID-19 демонструють

важливість подальшого вивчення впливу COVID-19 на нервову систему [47, 48].

У китайських чоловіків, які перенесли COVID-19, погіршення еректильної функції спостерігалось у 31,9%, здатність контролювати еякуляцію – у 17,9% за показниками IIEF-5 [49]. Водночас у них фіксували вірогідно вищий загальний тривожний розлад, зниження частоти статевих актів та депресію.

Нарешті, розвиток ЕД у чоловіків, які перенесли COVID-19 може асоціюватися з ендокринними механізмами. COVID-19 характеризується станом гіперзапалення, спричиненого тими ж запальними цитокінами, які, як виявлено, пов'язані з клінічним прогресуванням сексуальної дисфункції (фактор некрозу пухлини [ФНП]- α , інтерлейкін [IL]-6 та IL-1 β) [33]. Хоча було показано, що COVID-19 викликає системне запалення, що спричиняє ураження багатьох органів, ступінь його впливу на сечостатеву систему ще недостатньо вивчена. Висунуто припущення, що пошкодження яєчок може виникнути після інфікування COVID-19 [50]. Вплив на тканину яєчка може порушити продукцію тестостерону, що, зі свого боку, пов'язано з розвитком ЕД. Більш імовірним ефектом дефіциту тестостерону в результаті інфекції COVID-19 є зниження сексуального лібідо [33].

Деякі автори вважають, що ЕД може бути вторинною по відношенню до розвитку гіпогонадизму. Було зазначено, що гіперзапальний стан, типовий для інфекції COVID-19, характеризується цитокінами, які також пов'язані з погіршенням чоловічої сексуальної дисфункції, включаючи TNF- α , IL-6 та IL-1 β [51]. Ці цитокіни також асоційовані з розвитком гіпогонадизму у чоловіків, і, що цікаво, було виявлено зв'язок між інфекцією COVID-19 і подальшим розвитком гіпогонадизму. Низькі рівні тестостерону в крові, які фіксують у чоловіків, можуть спричинювати розвиток більшого фонового системного запалення, серцево-судинних та метаболічних захворювань, а також дисфункції імунної системи внаслідок інфекції COVID-19, отже, потенційно посилюючи довготривалі наслідки вірусу.

Визначення концентрації загального тестостерону (Тзаг) в крові у 90 чоловіків із COVID-19 засвідчило, що у 66 чоловіків із важким перебігом COVID-19 медіана [міжквартильний діапазон] концентрації Т в крові була нижчою в день 0 (53 [18–114] нг/дл проти 151 [95–217] нг/дл; $p=0,01$) і на день 3 (19 [6–68] нг/дл проти 111 [49–274] нг/дл; $p=0,006$) порівняно з 24 чоловіками з більш легким перебігом COVID-19 [53]. Концентрації Т в крові були обернено асоційовані з концентраціями IL-6 ($\beta=-0,43$; 95% ДІ: від -0,52 до -0,17; $p<0,001$), С-реактивного білка ($p=0,004$). Концентрації естрадіолу та IGF-1 в крові не були пов'язані з тяжкістю COVID-19 у чоловіків. Отримані результати засвідчили, що нижча концентрація Тзаг в крові під час госпіталізації чоловіків із COVID-19 асоційована зі збільшенням тяжкості захворювання та ступенем запалення [52].

Пошкодження ендотелію SARS-COV-2, асоційоване з ендотеліальною експресією АПФ2, у поєднанні з роллю тестостерону в модуляції функції ендотелію [33]. Крім того, збільшення маси тіла в результаті пандемії може мати довготривалий негативний вплив на

ризик розвитку ЦД, гіпертонії та серцево-судинних захворювань, які пов'язані з ЕД [54]. З рівнями Т у крові тісно пов'язані прозапальні цитокіни, оскільки у пацієнтів з гіпогонадизмом спостерігаються підвищені концентрації TNF- α , IL-6 та IL-1 β , що в кінцевому підсумку погіршує ендотеліальну функцію, а також і еректильну функцію.

Отже, у тих, хто перехворів на COVID-19, більша ймовірність розвитку тяжких серцево-судинних наслідків. Однак лікування не звільняє від можливих побічних ефектів, серед яких надзвичайно часто зустрічаються сексуальні дисфункції. Такі препарати, як β -блокатори та антигіпертензивні засоби, які зазвичай використовуються у пацієнтів із COVID-19, можуть порушувати сексуальну функцію [55].

Ендокринні розлади є відомими факторами ризику розвитку та прогресування статевої дисфункції у чоловіків. У пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 спостерігається зниження рівня Т у крові, що підкреслює ризик розвитку стійкого субклінічного гіпогонадизму після перенесеної інфекції COVID-19, потенційно впливаючи на імунну відповідь [56], а також на репродуктивне здоров'я [57]. Більше того, у пацієнтів із нижчим рівнем Т в крові спостерігався більш тяжкий перебіг COVID-19 [52, 53]. Вважають, що Т є маркером, асоційованим із більш тяжким перебігом COVID-19 [58] і може відігравати захисну роль у чоловіків.

Вважають, що нижчі рівні загального та вільного Т діють як провісники несприятливого прогнозу у чоловіків SARS-CoV-2 [52], хоча неясно, є цей гіпогонадизм постійним чи тимчасовим. Тестостерон діє як модулятор функції ендотелію і пригнічує запалення, підвищуючи рівні протизапальних цитокінів (таких як IL-10) і знижуючи рівні прозапальних цитокінів, таких, як TNF- α , IL-6 та IL-1 β [57]. Отже, можна припустити, що зниження рівня Т у крові може бути однією з причин великої різниці в показниках смертності та госпіталізації між чоловіками та жінками, а також може пояснити, чому SARS-CoV-2 найчастіше інфікує літніх чоловіків.

Численні докази підтверджують думку про те, що еректильна функція може використовуватися як маркер системного здоров'я загалом і роботи судин зокрема, а також те, що еректильна функція може бути предиктором серцевих захворювань. Цілісність судин необхідна для нормальної еректильної функції, а пошкодження судин, пов'язане з COVID-19, ймовірно, призводить до порушення судинного русла члена та ЕД [18].

Отже, порушення цілісності судин, скомпрометований ендотелій і зростання рівня цитокінів є загальними (спільними) ознаками як ЕД, так і інфекції COVID-19 [12], що може підкреслювати прогресування механізмів ускладнень при обох захворюваннях.

Переконливі докази, накопичені за останні десятиліття, підтверджують, що еректильна функція є суттєвим сурогатним маркером системного здоров'я взагалі і стану судин зокрема [59], оскільки має багато факторів ризику, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями. В літературі описано рівняння ЕД = ЕД (ендотеліальна дисфункція дорівнює еректильній дисфункції, і навпаки [70], оскільки цілісність судин

необхідна для забезпечення еректильної функції, а пошкодження судин, пов'язане з COVID-19, ймовірно, вплине на крихке судинне русло статевого члена, що призведе до порушення еректильної функції [18, 20]. З іншого боку, епідеміологічні дані також підкреслили зв'язок між ЕД та імунно-запальною системою ризику [61], а COVID-19 характеризується станом гіперзапалення, якому сприяють підвищені рівні TNF- α , IL-6 та IL-1 β у крові, і ці запальні цитокіни є асоційовані з клінічним прогресуванням ЕД [51].

Враховуючи, що еректильна функція є предиктором ССЗ [62], дослідження того, чи розвивається ЕД у пацієнтів із COVID-19 також може бути хорошим сурогатним маркером загальної серцево-судинної функції, покращуючи догляд за пацієнтами та якість їхнього життя. Оскільки ЕД є вищою у чоловіків з інфекцією COVID-19 в анамнезі [30, 33], дослідники припускають, що ураження еректильної функції, яке спостерігається при тяжких формах COVID-19, є результатом ендотеліальної дисфункції, що розвивається внаслідок прямої дії інфекції та системної запальної відповіді. Вважають, що існує вірогідний зв'язок між інфекцією COVID-19 і новим діагнозом ЕД у дорослих чоловіків.

Основні механізми, залучені в ендотеліальну дисфункцію, включають підвищений окислювальний стрес, зниження рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту, стрес ендоплазматичного ретикулулу та зміну експресії фактора росту ендотелію судин, що викликає судинні ускладнення, такі, як мікросудинні захворювання та захворювання коронарних артерій [63].

ЕД, що проявляється під час COVID-19, може бути сигналом основного серцево-судинного захворювання і може надати можливості для більш ранньої оцінки судинної дисфункції. ЕД, як сурогатний маркер серцево-судинного та/або легеневого здоров'я, може стати надзвичайно цінним як швидка та недорога оцінка першої лінії серцево-судинних ускладнень для тих, хто переніс COVID-19 [33].

ВИСНОВКИ

На сьогодні існує достатньо обґрунтованих підстав очікувати вплив негативних наслідків COVID-19 на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Еректильна функція, як маркер серцево-судинного здоров'я, також може розглядатися як швидка та недорога оцінка серцево-судинних ускладнень для тих, хто переніс COVID-19.

Особистий внесок: Лучицький Є.В. – концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький В.Є. – аналіз літератури, написання статті; Зубкова Г.А. – аналіз літератури, написання статті; Рибальченко В.М. – аналіз літератури; Складанна І.І. – аналіз літератури.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Відомості про авторів

Лучицький Євген Васильович – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-4894-5110

Лучицький Віталій Євгенович – д-р мед. наук, ст. науковий співробітник, провідний науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ. *E-mail: vitaliyhuchytskiy@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3515-3264

Зубкова Галина Анатоліївна – канд. біол. наук, ст. науковий співробітник, головний науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9555-1689

Рибальченко Вікторія Михайлівна – ст. науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9971-3526;

Складання Інна Іванівна – мол. науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-4456-8960

Information about the authors

Luchytskiy Yevhen V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID 0000-0003-4894-5110

Luchytskiy Vitaliy E. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Leading Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Kyiv. *E-mail: vitaliyhuchytskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3515-3264

Zubkova Halyna A. – Candidate of Biology Sciences, Senior Researcher, Head Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0001-9555-1689

Rybal'chenko Viktoriya M. – Senior Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0001-9971-3526

ПОСИЛАННЯ

- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- Gallo MB, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, 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.
- He Y, Wang J, Ren J, Zhao Y, Chen J, Chen X. Effect of COVID-19 on male reproductive sSystem - A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:677701. doi: 10.3389/fendo.2021.677701.
- Meng TT, Dong RJ, Li TG. Relationship between COVID-19 and the male reproductive system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(2):1109-13. doi: 10.26355/eurrev_202101_24682.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Fang D, Peng J, Liao S, Tang Y, Cui W, Yuan Y, et al. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult men during the Coronavirus disease 2019 Epidemic. *Sex Med*. 2021;9(1):100293. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
- Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Colonnello E, Limoncin E, Balercia G, Jannini EA. "Mask up to keep it up": Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Androl*. 2021;9(4):1053-9. doi: 10.1111/andr.13003.
- Bakr AM, El-Sakka AI. Erectile dysfunction among patients and health care providers during COVID-19 pandemic: A systematic review. *Int J Impotence Res*. 2022;34(2):145-51. doi: 10.1038/s41443-021-00504-w.
- Sansone A, Mollaioli D, Limoncin E, Ciocca G, Bacc NH, Cao TN, et al. The sexual long COVID (SLC): Erectile dysfunction as a biomarker of systemic complications for COVID-19 long haulers. *Sex Med Rev*. 2022;10(2):271-85. doi: 10.1016/j.esxm.2021.11.001.
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-6. doi: 10.1002/jmv.26232.
- Blick C, Ritchie RW, Sullivan ME. Is erectile dysfunction an example of abnormal endothelial function? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(2):163-7. doi: 10.2174/1570161114666151202205950.
- Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.
- Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):130-42. doi: 10.2174/1570161115666170609101502.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathol*. 2020;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complica-

- tions in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
22. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
23. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):7-11. doi: 10.3233/CH-209007.
24. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
25. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021;199(2):113-9. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.
26. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
27. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7. doi: 10.7326/M20-3012.
28. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-4. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6.
29. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC Rev.* 2021;23(2):42. doi: 10.37757/MR2021.V23.N2.4.
30. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health.* 2021;39(3):466-9. doi: 10.5534/wjmh.210055.
31. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):445-75. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x.
32. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis Cl. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(1):99-109. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903.
33. Sansone A, Mollaoli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, Janini EA. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):223-31. doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.
34. Abbas AM, Fathy SK, Khamees AA, Salem AS, Ahmed L. A focused review on the genital and sexual affection of COVID-19 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(8):101848. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101848.
35. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, Roozbeh J. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia.* 2021;53(1):e13883. doi: 10.1111/and.13883.
36. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl.* 2016;18(3):435-40. doi: 10.4103/1008-682X.173932.
37. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472-7. doi: 10.1111/jcmm.15541.
38. Nobre PJ. Psychological determinants of erectile dysfunction: testing a cognitive-emotional model. *The Journal of Sexual Medicine.* 2010;7(4 Pt1):1429-37. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01656.x.
39. Katz J, Yue S, Xue W, Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(4):859-64. doi: 10.1007/s40618-021-01717-y.
40. Karagöz MA, Gül A, Borg C, Erihan İB, Uslu M, Ezer M, et al. Influence of COVID-19 pandemic on sexuality: a cross-sectional study among couples in Turkey. *Int J Impot Res.* 2020;33(8):815-23. doi: 10.1038/s41443-020-00378-4.
41. Hariugsakul K, Wainipitapong S, Phannajit J, Paitoonpong L, Tantiwongse K. Erectile dysfunction among Thai patients with COVID-19 infection. *Transl Androl Urol.* 2021;10(12):4376-83. doi: 10.21037/tau-21-807.
42. Chu KY, Nackeeran S, Horodyski L, Masterson TA, Ramasamy R. COVID-19 infection is associated with new onset erectile dysfunction: insights from a National registry. *Sex Med.* 2022;10(1):100478. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100478.
43. Duran MB, Yildirim O, Kizilkan Y, Tosun C, Cirakoglu A, Gultekin MH, et al. Variations in the number of patients presenting with andrological problems during the coronavirus disease 2019 pandemic and the possible reasons for these variations: A multicenter study. *Sex Med.* 2021;9(1):100292. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100292.
44. Hsieh TC, Edwards NC, Bhattacharyya SK, Nitschelm KD, Burnett AL. The epidemic of COVID-19-related erectile dysfunction: A scoping review and health care perspective. *Sex Med Rev.* 2022;10(2):286-310. doi: 10.1016/j.sxmr.2021.09.002.
45. Pennanen-lire C, Preira-Lourenço M, Padoa A, Ribeirinho A, Samico A, Gressler M, et al. Sexual health implications of COVID-19 pandemic. *Sex Med Rev.* 2021;9(1):3-14. doi: 10.1016/j.sxmr.2020.10.004.
46. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(3):144-8. doi: 10.1136/jech.53.3.144.
47. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
48. Thomas C, Konstantinidis C. Neurogenic erectile dysfunction. Where do we stand? *Medicines (Basel).* 2021;8(1):3. doi: 10.3390/medicines8010003.
49. Fang D, Peng J, Liao S, Tang Y, Cui W, Yuan Y, et al. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult men during the Coronavirus disease 2019 Epidemic. *Sex Med.* 2021;9(1):100293. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
50. Roychoudhury S, Das A, Jha NK, Kesari KK, Roychoudhury S, Jha SK, et al. Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health. *Open Biol.* 2021;11(1):200347. doi: 10.1098/rsob.200347.
51. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202-5. doi: 10.1172/JCI137647.
52. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021;9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
53. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, 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.
54. Sathyanarayana Rao TS, Andrade C. Sexual behavior in the days of COVID-19. *J Psychosex Health.* 2020;2(2):111-2. doi: 10.1177/2631831820934987.
55. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
56. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, Torregrosa ME, Andres M, Leon-Ramirez JM, et al. COVID19-ALC Research group. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome-prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(3):353-62. doi: 10.1111/cen.14537.
57. Corona G, Baldi E, Isidori AM, Paoli D, Pallotti F, De Santis L, et al. SARS-CoV-2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità). *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1153-7. doi: 10.1007/s40618-020-01290-w.
58. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurrian C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
59. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):771-6. doi: 10.1002/ddr.21688.
60. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):453-63. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.007.
61. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-57. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
62. Kloner RA. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. *Int J Impot Res.* 2008;20(5):460-5. doi: 10.1038/ijir.2008.20.
63. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2020;30(2):71-4. doi: 10.26326/2281-9649.30.2.2102.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2022. – Дата першого рішення 14.10.2022. – Стаття подана до друку 18.11.2022