

УДК 616.98:578.834.1-053.2-092:612.62
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.5

К. В. Козак, Г. А. Павлишин

Тернопільський національний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського Міністерства
охорони здоров'я України
(м. Тернопіль, Україна)

ПРОФІЛІ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ДІТЕЙ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ТА ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ПРИ ІНФЕКЦІЇ SARS-COV-2 ТА МУЛЬТИСИСТЕМНОМУ ЗАПАЛЬНОМУ СИНДРОМІ

Резюме.

Статеві гормони не лише впливають на тяжкість перебігу інфекції SARS-CoV-2, але й самі можуть бути мішенню для вірусного ураження. Водночас у дитячій популяції їх визначення не входило до протоколів менеджменту COVID-19, що зумовило недостатню вивченість змін гормонального профілю при SARS-CoV-2 та мультисистемному запальному синдромі у дітей (MIS-C).

Мета дослідження: вивчити особливості рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тестостерону та естрадіолу у дітей препубертатного та пубертатного віку, інфікованих вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 123 дитини із COVID-19, 32 пацієнти із MIS-C та 25 здорових дітей, не інфікованих вірусом SARS-CoV-2, віком 1-17 років. Рівні гормонів визначали за допомогою тест-систем AccuBind ELISA Kit (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA). Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (Протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року). Статистичний аналіз проведено з використанням програм IBM SPSS Statistics 21.0 та GraphPad Prism 8.4.3.

Науково-дослідна робота «Оптимізація діагностики клініко-патогенетичних характеристик коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей з коморбідною патологією та особливості лікування», УДК: 616.98:578.834.1-06-071-08-05 3.26 № держ. реєстрації 0123U100064, терміни виконання – 2023-2025 роки.

Результати дослідження. У хлопчиків із COVID-19 відзначено достовірне зниження рівнів ЛГ та тестостерону у пубертатному віці, а також тестостерону у препубертатному періоді порівняно зі здоровими однолітками. Для MIS-C у хлопчиків характерне зниження рівнів ЛГ, ФСГ і тестостерону як у препубертатному, так і пубертатному віці. Попри статистично значуще зниження рівня тестостерону відносно контролю його показники залишалися у межах референтних норм. У дівчаток із COVID-19 спостерігалось зниження ФСГ у препубертатному віці та ЛГ і ФСГ у пубертатному періоді, тоді як при MIS-C відзначено прогресивне зниження концентрацій гонадотропінів. Порівняльний аналіз відносно референтних значень продемонстрував достовірно вищу частоту зниженого рівня ФСГ при COVID-19 (13,43%) і MIS-C (25,00%), а також підвищеного рівня ФСГ при MIS-C (18,75%) порівняно з контролем у препубертатному віці ($p < 0,05$). Третина підлітків з MIS-C (31,25%) характеризувалася зниженим рівнем ФСГ, що не було властивим для контрольної групи ($p < 0,05$).

Висновки. Перебіг COVID-19 та MIS-C у дітей асоціюється із дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, що варто враховувати при клінічному спостереженні та подальшому менеджменті пацієнтів після перенесених форм захворювання.

Ключові слова: лютеїнізуючий гормон; фолікулостимулюючий гормон; тестостерон; естрадіол; COVID-19; MIS-C; діти.

Вступ

Однією з ключових детермінант перебігу коронавірусної інфекції як у дитячому, так і в дорослому віці є множинність впливів вірусу SARS-CoV-2, зумовлена широкою експресією рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2). Значна кількість тканин і органів людини експресують ACE2, серед яких особливе місце посідає ендокринна система. Рецептори ACE2 ідентифіковано в яєчках, яєчниках, гіпофізі, гіпоталамусі, надниркових залозах, щитоподібній і підшлунковій залозах [1-3]. Це створює передумови для можливого порушення ендокринної регуляції, зокрема секреції статевих гормонів, унаслідок як прямого ураження гонад або центральних ендокринних структур (гіпоталамуса й гіпофіза), так і опосередковано – через системну запальну відповідь організму [4, 5].

Дослідження у дорослій популяції показують, що, попри відсутність суттєвих гендерних відмінностей у поширеності COVID-19, чоловіки майже утричі частіше потребують госпіталізації у відділення інтен-

сивної терапії (ВШ=2,85) і мають підвищений ризик летального наслідку (у 1,39-2,4 рази) порівняно з жінками [1, 6, 7]. Водночас у дітей препубертатного віку не виявлено статевих відмінностей ні у сприйнятливості до інфекції, ні у рівні смертності [1, 8]. У чоловіків із тяжким перебігом COVID-19 виявлено нижчі рівні тестостерону порівняно з особами, у яких захворювання перебігло легко. Однак причинно-наслідковий зв'язок залишається невизначеним: чи низький рівень тестостерону є наслідком тяжкого перебігу захворювання, чи він сприяє його розвитку [1, 9, 10]. Естроген, навпаки, чинить протективний ефект і його низький рівень асоціюється з гіршим прогнозом [1, 11].

Відомо, що вірус SARS-CoV-2 здатен уражати структури гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, що може призводити до змін секреції лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ). Однак результати досліджень є суперечливими: частина авторів повідомляє про підвищення рівнів цих гормонів, тоді як інші – про їх зниження [12, 13].

Гендерні відмінності у перебігу COVID-19 також пов'язують із дією статевих гормонів, які впливають як на сприйнятливість до інфекції, так і на тяжкість розвитку респіраторного дистрес-синдрому [14, 15]. Статеві гормони беруть участь у модуляції імунної відповіді. Естрадіол, активуючи естрогенові рецептори, стимулює інтерферонову відповідь I типу, що, сприяє противірусному захисту [16, 17]. Натомість тестостерон має імуносупресивний ефект, знижуючи активність дендритних клітин – основного джерела інтерферону I типу [16, 17].

Хоча ці закономірності докладно описані для дорослих, у дітей вони залишаються значною мірою невивченими. Пандемія COVID-19 привернула увагу до можливих ендокринних порушень у дитячому віці, зокрема повідомлялося про зростання частоти випадків передчасного статевого розвитку, переважно серед дівчат [18-20]. Це свідчить про потенційний вплив інфекції SARS-CoV-2 на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь і, відповідно, на рівні статевих гормонів.

Таким чином, статеві гормони не лише модулюють перебіг COVID-19 та MIS-C, але й самі можуть ставати мішенню для вірусного ураження. Однак у дитячій популяції визначення рівня статевих гормонів не входило до стандартних протоколів клінічного менеджменту, що зумовило недостатню вивченість цього питання.

Мета дослідження: вивчити особливості рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тестостерону та естрадіолу у дітей препубертатного та пубертатного віку, інфікованих вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали і методи

Проведено обстеження 123 дітей із діагностованою коронавірусною хворобою (COVID-19) та 32 пацієнтів із мультисистемним запальним синдромом (MIS-C), які перебували на стаціонарному лікуванні у медичних закладах м. Тернополя. До дослідження також було включено 25 дітей, не інфікованих вірусом SARS-CoV-2, які склали контрольну групу. Діагноз MIS-C встановлювали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) [21]. У дослідження включені діти віком від 1 до 17 років. Об'єктивне обстеження дітей включало також оцінку стадії статевого розвитку за Таннером. Серед усіх обстежених дітей 95 осіб були препубертатного віку (стадія статевого розвитку за Таннером 1) та 85 дітей пубертатного віку. Діти препубертатного і пубертатного віку не відрізнялися за статевим розподілом ($p > 0,05$). Серед дітей препубертатного віку було 55 хлопчиків (57,89%) і 40 дівчаток (42,11%), а серед дітей пубертатного віку – 53 хлопчики (62,35%) та 32 дівчинки (37,65%).

Визначення рівня статевих гормонів проводили з використанням тест-систем AccuBind ELISA Kit (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA): Estradiol (E2) Test System (Product Code: 4925-300), Testosterone Test System (Product Code: 3725-300), Luteinizing Hormone (LH) Test System (Product Code: 625-300), Follicle Stimulating Hormone (FSH) Test System (Product Code: 425-300). Забір венозної крові здійснювався у першу добу після госпіталізації до стаціонару, до

початку терапії. Оцінку отриманих результатів проводили, керуючись референтними нормативними значеннями з урахуванням віку, статі обстежених та стадії статевого дозрівання за шкалою Таннера [22, 23].

Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх батьків дітей. Роботу виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 71, від 25 жовтня 2022 року).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21.0 та GraphPad Prism 8.4.3. З огляду на відхилення розподілу кількісних показників від нормального, дані подано у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (нижній та верхній квартилі) – Median (Lq; Uq). Порівняння кількісних показників між трьома групами здійснювали із застосуванням критерію Краскала-Уолліса. Частотні характеристики подано у вигляді абсолютних (n) та відносних (%) величин. Аналіз таблиць частот 3×2 проводили з використанням критерію χ^2 Пірсона. Рівень статистичної значущості встановлено на рівні $p < 0,05$.

Науково-дослідна робота «Оптимізація діагностики клініко-патогенетичних характеристик коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей з коморбідною патологією та особливості лікування», УДК: 616.98:578.834.1-06-071-08-053.26 № держ. реєстрації 0123U100064, терміни виконання – 2023-2025 роки.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз рівнів статевих гормонів у дітей препубертатного та пубертатного віку дозволив виявити зміни секреції гонадотропінів (ЛГ та ФСГ) за умов гострої інфекції COVID-19 та MIS-C порівняно зі здоровими однолітками, неінфікованими вірусом SARS-CoV-2, репрезентативними за віком і статтю.

У хлопчиків препубертатного віку зафіксовано достовірне зниження рівня ЛГ у групі пацієнтів із MIS-C порівняно з контролем. Аналогічна тенденція спостерігалася й у пубертатному віці: концентрації ЛГ були нижчими як у групі MIS-C, так і при гострій інфекції COVID-19 ($p < 0,05$) (Рис. 1). У дівчат препубертатного віку достовірних міжгрупових відмінностей рівня ЛГ не виявлено, проте у пізньому пубертатному періоді спостерігалось достовірне зниження концентрацій ЛГ при COVID-19 та MIS-C порівняно з неінфікованими однолітками ($p < 0,05$) (Рис. 2).

Рівень ФСГ достовірно знижувався у хлопчиків пубертатного віку з MIS-C (стадія статевого дозрівання 3-4 за Таннером) ($p < 0,05$). Хоча між групою контролю та пацієнтами з гострим перебігом COVID-19 не виявлено статистично значущих відмінностей, рівень ФСГ у дітей із COVID-19 залишався достовірно вищим, ніж у пацієнтів із MIS-C ($p < 0,05$) (Рис. 1). У дівчаток зміни рівня ФСГ порівняно з контрольною групою реєструвалися як у препубертатному, так і в пубертатному віці. У дівчаток інфікованих SARS-CoV-2 відзначалося достовірне зниження рівнів ФСГ у препубертатному віці ($p < 0,05$) (Рис. 2). У групі COVID-19 рівень ФСГ знижу-

вався у дівчаток, які перебували на 2 стадії статевого дозрівання за Таннером, тоді як у пізньому пубертаті зафіксовано подальше зниження рівня ФСГ у групах COVID-19 та MIS-C порівняно з контролем ($p < 0,05$)

(Рис. 2). При цьому за умов MIS-C зниження ФСГ було більш вираженим і досягло достовірно нижчих значень порівняно як із контрольною групою, так і з показниками при COVID-19 ($p < 0,05$) (Рис. 2).

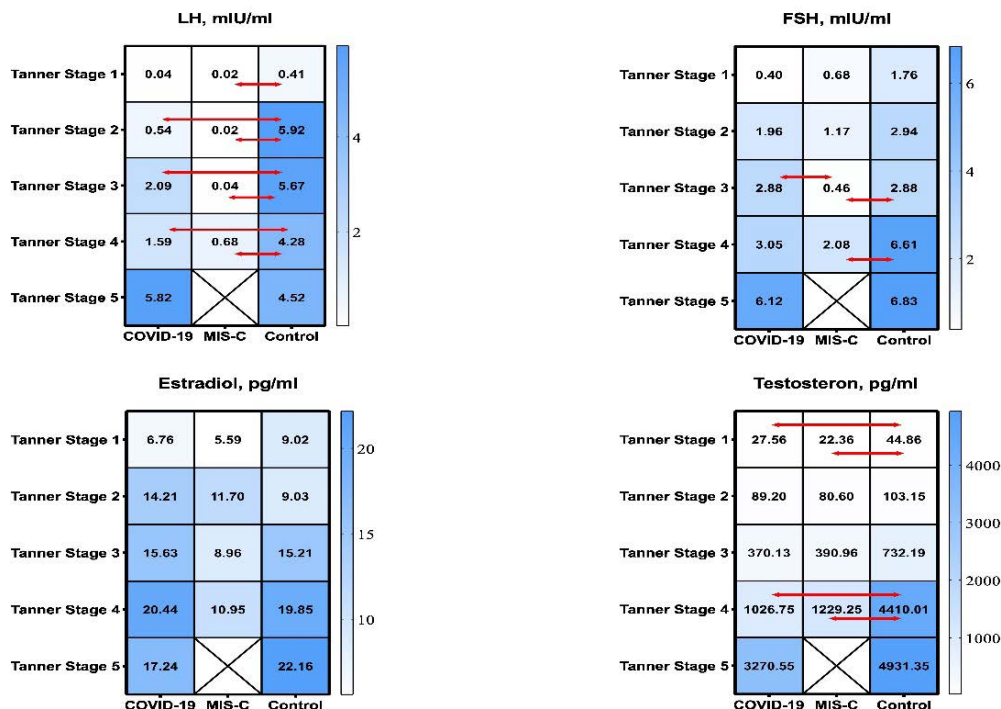


Рис. 1. Рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу та тестостерону у хлопчиків із COVID-19, мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) та у контрольній групі відповідно до стадій статевого дозрівання за Таннером. (↔ – статистично вірогідна відмінність між групами $p < 0,05$).

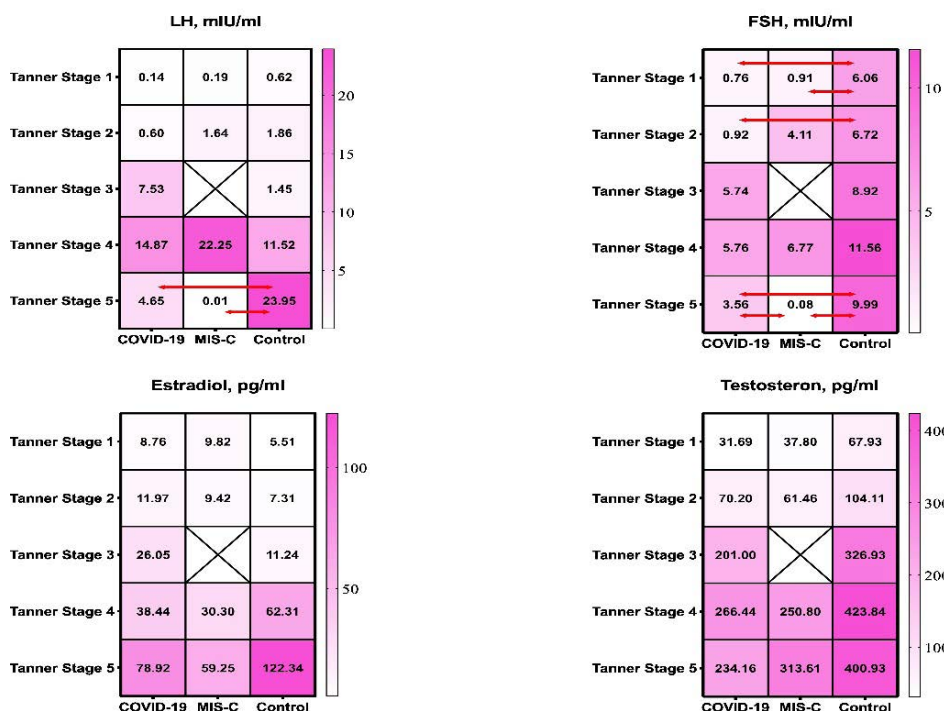


Рис. 2. Рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу та тестостерону у дівчаток із COVID-19, мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) та у контрольній групі відповідно до стадій статевого дозрівання за Таннером. (↔ – статистично вірогідна відмінність між групами $p < 0,05$).

Рівні естрадіолу достовірно не відрізнялися між дітьми з COVID-19, MIS-C та здоровими однолітками незалежно від статі чи стадії статевого дозрівання ($p>0,05$) (Рис. 1 та 2). Також не виявлено достовірних відмінностей рівня тестостерону у дівчат незалежно від стадії статевого дозрівання ($p>0,05$) (Рис. 2). Натомість у хлопчиків виявлено достовірне зниження рівня загального тестостерону як у препубертатному, так і в пубертатному віці, зокрема на 4-й стадії статевого дозрівання за Таннером ($p<0,05$) (Рис. 1).

Порівняльний аналіз показав, що рівні естрадіолу та тестостерону загалом відповідали віковим референтним значенням, тоді як концентрації гонадотропінів (ЛГ та ФСГ) демонстрували певні відхилення. Зокрема, у дітей препубертатного віку з COVID-19

спостерігалися підвищені значення ЛГ, які не спостерігалися серед здорових однолітків, хоча виявлені міжгрупові відмінності не досягли рівня статистичної значущості ($\chi^2=4,18$; $p=0,124$) (Таблиця 1). У препубертатних дітей із MIS-C відзначено підвищення частоти випадків із високими значеннями ФСГ (18,75%), тоді як при COVID-19 переважали випадки з його зниженням (13,43%) (Таблиця 1).

Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою, лише у пацієнтів із COVID-19 та MIS-C у пубертатному віці реєструвалися як знижені, так і підвищені значення ЛГ (Таблиця 2). Третина підлітків з MIS-C (31,25%) характеризувалася зниженим рівнем ФСГ, що не було властивим для контрольної групи ($p<0,05$) (Таблиця 2).

Таблиця 1

Аналіз рівня лютетінізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону у дітей препубертатного віку із COVID-19, мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) та у контрольній групі (діти, неінфіковані SARS-CoV-2) (%)

Показник	Рівень гормону	COVID-19	MIS-C	Контроль	χ^2 , p
Лютетінізуючий гормон	Вікова норма	94,03	81,25	100,00	$\chi^2=4,18$; $p=0,124$
	Знижений	—	—	—	
	Підвищений	5,97	6,25	0,00	
Фолікулостимулюючий гормон	Вікова норма	85,07	56,25	100,00	$\chi^2=14,70$; $p=0,005^*$
	Знижений	13,43	25,00	0,00	
	Підвищений	1,49	18,75	0,00	

Примітка 1. χ^2 – критерій Пірсона та рівень його статистичної значущості p.

Примітка 2. * – рівень статистичної достовірності $p<0,05$.

Таблиця 2

Аналіз рівня лютетінізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону у дітей пубертатного віку із COVID-19, мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) та у контрольній групі (діти, неінфіковані SARS-CoV-2) (%)

Показник	Рівень гормону	COVID-19	MIS-C	Контроль	χ^2 , p
Лютетінізуючий гормон	Вікова норма	89,09	81,25	100,00	$\chi^2=4,16$; $p=0,385$
	Знижений	3,64	12,50	0,00	
	Підвищений	7,27	6,25	0,00	
Фолікулостимулюючий гормон	Вікова норма	90,91	62,50	100,00	$\chi^2=11,41$; $p=0,022^*$
	Знижений	7,27	31,25	0,00	
	Підвищений	1,82	6,25	0,00	

Примітка 1. χ^2 – критерій Пірсона та рівень його статистичної значущості p.

Примітка 2. * – рівень статистичної достовірності $p<0,05$.

Отримані результати узгоджуються з даними попередніх метааналізів. Так, узагальнення восьми когортних досліджень показало, що рівень тестостерону у чоловіків із COVID-19 був достовірно нижчим порівняно з контролем, тоді як ЛГ та ФСГ демонстрували тенденцію до підвищення без статистичної значущості [24]. Метааналіз 18 досліджень ($n=1575$) також підтвердив зниження тестостерону у хворих із тяжким перебігом COVID-19 порівняно з особами, у яких захворювання мало легший перебіг, та з контрольною групою [14]. Найнижчі рівні тестостерону реєструвалися у пацієнтів із летальним наслідком COVID-19 [14, 25].

Ймовірно, виявлене зниження тестостерону у дітей відображає не лише прямий вплив SARS-CoV-2 на клітини Лейдига, які експресують рецептори TMPRSS2 та

ACE2, а й системну реакцію організму на критичний стан. Активація запальної відповіді, цитокиновий каскад, гарячка та метаболічні зрушення стимулюють метаболізм тестостерону, що зумовлює його зниження [14, 24, 26]. Додатковим механізмом може бути порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі та недостатня активація рецепторів андрогенів у відповідь на стрес та запалення [26]. Однак вірус SARS-CoV-2 має і прямий вплив на гонади, інфікуючи клітини Лейдига та Сертолі через рецептори TMPRSS2 та ACE2, що може призводити до функціональної дисрегуляції гонад [14].

Результати метааналізів свідчать про тенденцію до зниження рівня естрадіолу при COVID-19, що більш виражена у жінок, та про потенційну захисну роль

естрогенів [26]. Встановлено, що естрогени можуть знижувати експресію ACE2 у клітинах бронхіального епітелію та гладких м'язів дихальних шляхів та порушувати взаємодію між глікозильованими структурами ACE2 та шиповим білком SARS-CoV-2, блокуючи проникнення вірусу в клітини [27].

Метааналіз 12 досліджень (n=3257) не виявив значущих змін рівня ФСГ між інфікованими та неінфікованими особами, тоді як метааналіз 13 досліджень (n=3288) продемонстрував тенденцію до підвищення рівнів ЛГ, особливо у вікових групах до 50 років. Однак автори наголошують на можливому впливі стресових і запальних чинників на дисрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарної осі [26].

Виявлені у нашому дослідженні зміни рівнів гонадотропінів і тестостерону свідчать про ризик порушення фізіологічного темпу статевих дозрівання у дітей, інфікованих SARS-CoV-2. Зокрема, поодинокі випадки підвищення ЛГ і ФСГ у дітей препубертатного віку можуть відображати ранню активацію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, що створює передумови для передчасного статевих розвитку. Водночас зниження рівнів ЛГ, ФСГ і тестостерону при COVID-19 та особливо при MIS-C може свідчити про ризик гіпогонадизму і потенційної затримки статевих розвитку. Хоча клінічних проявів порушень статевих розвитку серед обстежених пацієнтів не зафіксовано, виявлені гормональні зміни відображають транзиторне порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі під впливом інфекції SARS-CoV-2.

Висновки

У хлопчиків перебіг COVID-19 характеризувався достовірним зниженням рівня ЛГ та тестостерону

у підлітковому віці, а також зниженням тестостерону у препубертатному віці порівняно зі здоровими однолітками. Для MIS-C у хлопчиків притаманним було зниження рівня ЛГ, ФСГ та тестостерону як у препубертатному, так і пубертатному віці. У дівчаток з COVID-19 спостерігалось зниження рівня ФСГ у препубертатному віці та зниження рівнів як ЛГ, так і ФСГ у підлітковому періоді. MIS-C у дівчат супроводжувався прогресивним зниженням концентрацій гонадотропінів (ЛГ та ФСГ).

Отже, перебіг COVID-19 та MIS-C у дітей асоціюється з порушенням функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, що слід враховувати при подальшому клінічному спостереженні та менеджменті пацієнтів після перенесених форм захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Встановлені зміни рівнів статевих гормонів за умов гострої інфекції SARS-CoV-2 та MIS-C створюють науково обгрунтовані передумови для подальшого вивчення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі за умов системної інфекції, особливо при її тяжкому перебігу. Залучення більшої кількості дітей різної статі та на різних етапах статевих дозрівання дозволить чіткіше окреслити патофізіологічні закономірності впливу інфекційного чинника, а також сформувати науково обгрунтовані підходи до моніторингу когорти дітей із виявленими ендокринними порушеннями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література:

1. Xiao H, Wei J, Yuan L, Li J, Zhang C, Liu G, et al. Sex hormones in COVID-19 severity: The quest for evidence and influence mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2024;28(12): e18490. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.18490>. PMID: 38923119; PMCID: PMC11194454.
2. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020;161(9): bqaa108. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa108>
3. Steenblock C, Toepfner N, Beuschlein F, Perakakis N, Mohan Anjana R, Mohan V, et al. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(4):101761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101761>. PMID: 36907787; PMCID: PMC9985546.
4. Garg M, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine involvement in COVID-19: Mechanisms, clinical features, and implications for care. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(5):381-6. DOI: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_440_20. PMID: 33489841; PMCID: PMC7810055.
5. Das L, Dutta P, Walia R, Mukherjee S, Suri V, Puri GD, et al. Spectrum of Endocrine Dysfunction and Association With Disease Severity in Patients With COVID-19: Insights From a Cross-Sectional, Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:645787. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645787>. PMID: 34276556; PMCID: PMC8283965.
6. Corbett NP, Blimkie D, Ho KC, Cai B, Sutherland DP, Kallos A, et al. Ontogeny of toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2010;5(11): e15041. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015041>. PMID: 21152080; PMCID: PMC2994830.
7. Yskak A, Sokharev Y, Zhumalynov K, Koneva E, Afanasyeva N, Borodulin D, et al. Hormonal Implications of SARS-CoV-2: A Review of Endocrine Disruptions. *Scientifica (Cairo).* 2025;2025:7305185. DOI: <https://doi.org/10.1155/sci5/7305185>. PMID: 39830837; PMCID: PMC11742418.
8. Chen J, Yan C, Pan Y, Yang M, Zhong B, Lin G, et al. Pediatric COVID-19: clinical characteristics and prognostic outcomes. *Microbiol Spectr.* 2025;13(10): e0157725. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01577-25>. PMID: 40844812; PMCID: PMC12502587.
9. 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: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>. PMID: 34032853; PMCID: PMC8150664.
10. Zhang L, Sun X, Feng Y, Ma F. Association of the androgens with COVID-19 prognostic outcomes: a systematic review. *Arch Public Health.* 2023;81(1):152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13690-023-01168-2>. PMID: 37605265; PMCID: PMC10440898.
11. Li F, Boon ACM, Michelson AP, Foraker RE, Zhan M, Payne PRO. Estrogen hormone is an essential sex factor inhibiting inflammation and immune response in COVID-19. *Sci Rep.* 2022;12(1):9462. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13585-4>. PMID: 35676404; PMCID: PMC9175532.

12. Lo SP, Hsieh T-C, Pastuszak AW, Hotaling JM, Patel DP. Effects of SARS CoV-2, COVID-19, and its vaccines on male sexual health and reproduction: where do we stand? *Int J Impot Res.* 2022;34(2):138-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00483-y>. PMID: 34707243; PMCID: PMC8548269.
13. Markiewicz-Gospodarek A, Wdowiak P, Czezelewski M, Forma A, Flieger J, Januszewski J, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Fertility and Female and Male Reproductive Systems. *J Clin Med.* 2021;10(19):4520. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10194520>. PMID: 34640536; PMCID: PMC8509208.
14. Salciccia S, Moriconi M, Asero V, Canale V, Eisenberg ML, Glover F, et al. Systematic review and meta-analysis of serum total testosterone and luteinizing hormone variations across hospitalized Covid-19 patients. *Sci Rep.* 2024;14:53392. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53392-7>. PMID: 38307934; PMCID: PMC10837199.
15. Zaher K, Basingab F, Alrahimi J, Basahel K, Aldahlawi A. Gender Differences in Response to COVID-19 Infection and Vaccination. *Biomedicines.* 2023;11(6):1677. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061677>. PMID: 37371774; PMCID: PMC10295772.
16. Tramontana F, Battisti S, Napoli N, Strollo R. Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:726696. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.726696>. PMID: 34925228; PMCID: PMC8675353.
17. Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, Harman JC, Nguyen TH, Chukwurah QC, et al. Global Sex Disparity of COVID-19: A Descriptive Review of Sex Hormones and Consideration for the Potential Therapeutic Use of Hormone Replacement Therapy in Older Adults. *Aging Dis.* 2021;12(2):671-83. DOI: <https://doi.org/10.14336/ad.2020.1211>. PMID: 33815890; PMCID: PMC7990361.
18. Prosperi S, Chiarelli F. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1107911. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1107911>. PMID: 36699035; PMCID: PMC9868951.
19. Acar S, Ozkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(2):249-51. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0565>. PMID: 34881532.
20. Itani A, Abou Hamdan A, Zgheib H, Ghandour Z, Costanian C, Azar A. Increased Incidence of Precocious Puberty in Girls During COVID-19 Pandemic: Early Indicator of the Upcoming Childhood Metabolic Syndrome Pandemic? *Glob Pediatr Heal.* 2022;9:2333794X221134565. DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794x221134565>. PMID: 36531931; PMCID: PMC9749056.
21. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19[Internet]. WHO. 2020[cited 2025 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
22. Pediatric Testing Reference Ranges [Internet]. Labcorp. 2022[cited 2025 Oct 15]. Available from: https://www.labcorp.com/content/dam/labcorp/drupal/178250_DX_TL_PediatricTestRef_Final.pdf
23. Mayo Clinic Laboratories. Pediatric Test Catalog[Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research. [cited 2025 Oct 15]. Available from: <https://pediatric.testcatalog.org/>
24. Lan X, Chen D, Wang M, Yu X, Dong L, Li J, et al. The Effect of COVID-19 on Male Sex Hormones: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Study. *J Epidemiol Glob Health.* 2024;14(2):255-64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00203-x>. PMID: 38407718; PMCID: PMC11176140.
25. Afshari P, Zakerkish M, Abedi P, Beheshtinasab M, Maraghi E, Meghdadi H. Effect of COVID-19 infection on sex hormone levels in hospitalized patients: A prospective longitudinal study in Iran. *Health Sci Reports.* 2023;6(1): e1011. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1011>. PMID: 36582631; PMCID: PMC9789677.
26. Cai Z, Zhong J, Jiang Y, Zhang J. Associations between COVID-19 infection and sex steroid hormones. 2022. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.940675>. PMID: 36303865; PMCID: PMC9592769.
27. Lott N, Gebhard CE, Bengs S, Haider A, Kuster GM, Regitz-Zagrosek V, et al. Sex hormones in SARS-CoV-2 susceptibility: key players or confounders? *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(4):217-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00780-6>. PMID: 36494595; PMCID: PMC9734735.

SEX HORMONE PROFILES IN PREPUBERTAL AND PUBERTAL CHILDREN WITH SARS-COV-2 INFECTION AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME

K. Kozak, H. Pavlyshyn

**I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
(Ternopil, Ukraine)**

Summary.

Sex hormones not only influence the severity of SARS-CoV-2 infection, but can also be direct targets of viral damage. However, in the pediatric population, hormone level assessment was not included in COVID-19 management protocols, resulting in insufficient understanding of hormonal profile alterations during SARS-CoV-2 infection and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

This study aimed to investigate the features of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone, and estradiol levels in prepubertal and pubertal children infected with SARS-CoV-2.

Materials and methods. A total of 123 children with COVID-19, 32 patients with MIS-C, and 25 healthy SARS-CoV-2-negative children aged 1-17 years were examined. Hormone levels were determined using the AccuBind ELISA Kit (Monobind Inc., Lake Forest, CA, USA). The study was conducted in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 71, dated 25 October 2022). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 21.0 and GraphPad Prism 8.4.3.

Research project: «Optimization of the diagnosis of clinical and pathogenetic characteristics of coronavirus infection COVID-19 in children with comorbid pathology and treatment features», UDC: 616.98:578.834.1-06-071-08-053.2, State Registration No.: 0123U100064, implementation period: 2023-2025.

Results. In boys with COVID-19, a significant decrease in LH and testosterone levels was observed during puberty, as well as lower testosterone levels in the prepubertal period compared to healthy peers. In boys with MIS-C, LH, FSH, and testosterone levels

were reduced in both prepubertal and pubertal groups. Despite a statistically significant decrease relative to controls, testosterone levels remained within reference ranges. In girls with COVID-19, FSH levels were reduced during the prepubertal period, and both LH and FSH were decreased during puberty. In contrast, MIS-C was associated with a progressive decline in gonadotropin concentrations. Compared to reference values, a significantly higher frequency of reduced FSH levels was observed in COVID-19 (13.43%) and MIS-C (25.00%), as well as elevated FSH levels in MIS-C (18.75%), compared with the control group ($p < 0.05$) in prepubertal age. One-third of adolescents with MIS-C (31.25%) had reduced FSH levels, which was not seen in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. The course of COVID-19 and MIS-C in children is associated with dysfunction of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis, which should be considered during clinical follow-up and management of patients after recovery.

Keywords: Luteinizing Hormone; Follicle-Stimulating Hormone; Testosterone; Estradiol; COVID-19; MIS-C; Children.

Контактна інформація:

Козак Катерина Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>

Павлишин Галина Андріївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Contact information:

Kateryna Kozak – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pediatrics No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>

Halyna Pavlyshyn – Doctor of Medical Science Professor, Head of the Department of Pediatrics No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>



Надійшло до редакції 08.09.2025 р.
Підписано до друку 27.11.2025 р.