

Статья поступила в редакцию 16.06.2021 г.

Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
г. Кемерово, Россия

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Цель исследования – оценить влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин, а также выявить взаимосвязь ее степени тяжести и частоты нарушений менструального цикла.

Материалы и методы. Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Метод исследования: интервьюирование по телефону, выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного F003/U. В исследование включены 83 женщины, которые получали стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением ППП «Microsoft Excel 2007».

Результаты. Частота нарушений менструального цикла через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 была существенно выше, чем у этих пациенток до заболевания, как за счет олигоменореи и аменореи, так и за счет аномальных маточных кровотечений. Частота нарушений менструального цикла зависела от степени тяжести перенесенной инфекции.

Заключение. НКИ COVID-19 оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Ключевые слова: COVID-19; репродуктивное здоровье; менструальная функция; олигоменорея; аномальные маточные кровотечения

Parfenova Ya.A., Shibelgut N.M., Artyumuk N.V.
Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,

THE IMPACT OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

The aim of the study – assess the impact of COVID-19 on women's reproductive health and identify the relationship between its severity and the incidence of menstrual disorders.

Materials and methods. Study design: single-point cross-section. Research method: interviewing by phone, copying data from medical records of an inpatient patient. F003/U. The research included 83 women who received hospital treatment concerning NCI COVID-19. Statistical processing of the obtained data was carried out using the application package "Microsoft Excel 2007".

Conclusion. The NCI COVID-19 has a negative impact on women's reproductive health. Further in-depth research is needed in this direction.

Key words: COVID-19; reproductive health; menstrual function; oligomenorrhea; abnormal uterine bleeding

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Заболевание, вызванное новым вирусным патогеном – коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS CoV-2), стремительно охватило весь мир и явилось серьезным испытанием для систем здравоохранения, экономики и жизни населения большинства стран [1]. Результаты проведенных в настоящее время исследований показали, заболеваемость у беременных женщин COVID-19 в 3 раза выше, чем в общей популяции [1, 2]. Более того, беременные женщины характеризуются более тяжелым ее течением относительно небеременных женщин аналогичного возраста. У беременных с COVID-19 возможно внезапное

развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания [3]. Доказано влияние COVID-19 на системы кровообращения, дыхания, гемостаза, а также иммунную и нервную системы [4].

В настоящее время недостаточно изучен вопрос влияния новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. Предполагается, что это заболевание может оказывать как непосредственное влияние на менструальную и репродуктивную функции у женщин путем воздействия на рецепторы ангиотензиопреобразующего фермента 2 (ACE2), который широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище, так и опосредовано, за счет массивной терапии заболевания [5]. Предполагается, что COVID-19 может нарушать репродуктивную функцию женщины за счет

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-36-40

Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 36-40.

регулирования ACE2. Нельзя исключить потенциального влияния вируса на гаметы и сперматозоиды и последующие результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6, 7].

Существует предположение, что белок-шип (spike protein) COVID-19 специфически нацелен на ACE2, устраняя сигнал для Р1ЗК/АКТ, тем самым ставя под угрозу жизнеспособность сперматозоидов [8].

Кроме того, имеющиеся в настоящее время опубликованные данные позволяют судить о негативном влиянии пандемии COVID-19 на сексуальную функцию женщин [9-12]. По данным исследования Li K (2020), проведенного в больнице Тунцзи г. Пекин, у 28 % женщин репродуктивного возраста после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдались нарушения менструального цикла, у 25 % – изменение менструального объема и у 19 % – удлинение цикла [13].

Цель исследования – оценить влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин, а также выявить взаимосвязь степени ее тяжести и частоты нарушений менструального цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование путем интервьюирования по телефону, анализа историй болезни. Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18-55 лет, выздоровление после подтвержденной НКИ COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 55 лет, отсутствие критериев выздоровления НКИ COVID-19, срок выздоровления менее 1 месяца и более 6 месяцев, отсутствие желания участвовать в опросе.

В исследование включены женщины ($n = 83$), которые получали стационарное лечение по поводу НКИ COVID-19 в условиях инфекционного госпиталя ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.М. Беляева» с июня по август 2020 г. Все пациентки были интервьюированы через 3 месяца после выздоровления (два отрицательных теста на COVID-19 методом ПЦР). Данные об особенностях течения заболевания и его лечения были получены при выкопировке данных из медицинских карт стационарного больного Ф003/У. Степень тяжести заболевания оценивалась в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [14].

Средний возраст женщин составил $43,1 \pm 9,02$ лет, Me 45 [22,0; 55,0]. Из них 20 (24,1 %) женщин было в постменопаузе. На момент проведения исследования менструировали 63 (75,9 %). Средний возраст менархе составил $13,2 \pm 1,5$ лет, Me 13,0 [9,0; 18,0].

Среднее количество беременностей у обследованных женщин составило $3,0 \pm 3,6$, Me 2 [0; 30,0], количество родов – $1,6 \pm 0,9$, медиана 2 [0; 5]. На момент исследования гинекологические заболевания

в анамнезе имели 45 (54,2 %) женщин. Миома зарегистрирована у 21 (25,3 %), эндометриоз – у 10 (12,1 %), кисты яичников – у 9 (10,8 %), СПКЯ – у 3 (3,6 %). Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) до заболевания принимали 12 (14,5 %) женщин.

Во время заболевания НКИ COVID-19 прием КОК прекращен у 5 (6 %) женщин, все пациентки возобновили прием КОК после выздоровления. У женщин в постменопаузе через 3 месяца не выявлено изменений со стороны репродуктивной системы после перенесенной НКИ COVID-19. Менопаузальную гормональную терапию (МГТ) до заболевания получали 3 (3,6 %) женщины.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Значения интервальных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR: 25-й и 75-й перцентили). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Все пациентки, включенные в исследование, имели поражение легких различной степени по компьютерной томографии (КТ).

Минимальный объем/распространенность < 25 % объема легких (КТ-1) зарегистрирован у 50 (60,2 %), средний объем/распространенность 25-50 % объема легких (КТ-2) – у 29 (34,9 %), значительный объем/распространенность 50-75% объема легких – у 4 (4,8 %).

Пациенткам с КТ-1 назначалась противовирусная терапия (арбидол, фавипиравир) в 9 (56,3 %) случаях, с КТ-2 – в 5 (41,7 %) случаях, с КТ-3 – у всех пациенток.

Антибактериальная терапия монокомпонентная проводилась 3 (18,8 %) пациенткам с КТ-1, и 1 (8,3 %) пациентке с КТ-2; двухкомпонентная – 9 (56,3 %) пациенткам с КТ-1, 3 (25,0 %) пациенткам с КТ-2; трехкомпонентная – 4 (25 %) пациенткам с КТ-1, 8 (66,7 %) пациенткам с КТ-2, 2(100 %) пациенткам с КТ-3.

Все пациентки получали антикоагулянтную терапию. Глюкокортикоиды и кислородотерапию получали все пациентки с КТ-2 и КТ-3. Пациентки с КТ-1 получали глюкокортикоиды в 4 (25,0 %) случаях, кислородотерапию – в 15 (93,8 %) случаях. Генноинженерные биологические препараты в группе КТ-1 получали 3 (18,8 %) пациентки, в группе КТ-2 также 3 (25 %) пациентки. Комбинацию глюкокортикоидов и генноинженерных биологических препаратов получали пациентки с КТ-2 в 2 (16,7 %) случаях, а пациентки с КТ-3 – в 1 (50 %) случае.

Таблица 1
Характеристика и лечение НКИ COVID-19 у пациентов
Table 1
Characteristic and treatment of NCI COVID-19 in patients

Критерии	Степень поражения легких по КТ		
	КТ-1 n1 = 50 (60,2 %)	КТ-2 n2 = 29 (35 %)	КТ-3 n3 = 4 (4,8 %)
Степень тяжести COVID-19	42cv2 (100 %)*		
Нарушения менструального цикла	16 (32 %)	12 (41,4%)	2 (50%)
Противовирусная терапия:	9 (56,3 %)	5 (41,7 %)	2 (100 %)
Арбидол	5 (31,3 %)	3 (25,0 %)	1 (50 %)
Фавипиравир	4 (25,0 %)	2 (16,7 %)	1 (50 %)
Антибиотикотерапия:			
Монотерапия (Цефтриаксон; Левофлоксацин)	3 (18,8 %)	1 (8,3 %)	0
Двухкомпонентная (Азитромицин + Цефтриаксон; Левофлоксацин + Цефтриаксон; Линезонид + Цефтриаксон)	9 (56,3 %)	3 (25,0 %)	0
Трехкомпонентная (Азитромицин + Цефтриаксон + Левофлоксацин)	4 (25 %)	8 (66,7 %)	2 (100%)
Антикоагулянты:			
Фраксиларин	4 (25,0%)	4 (33,3%)	2 (100%)
Эниксум	12 (75,0%)	8 (66,7%)	0
Глюкокортикостероиды (ГК) и генноинженерные биологические препараты (ГИБП):			
ГК	4 (25,0 %)	5 (41,7 %)	1 (50,0 %)
ГИБП	3(18,8 %)	3 (25,0 %)	0
ГК + ГИБП	0	2 (16,7 %)	1 (50,0 %)
Инсуффляция кислорода	15 (93,8 %)	12 (100 %)	2 (100 %)

Примечание (Note): * - $\chi^2 = 36,618$; $p < 0,01$.

Исследования, проведенные в Китае, показали, что антибиотики и глюкокортикостероиды не оказывают влияния на репродуктивную систему женщин [15]. В то время как применение антикоагулянтов может приводить к увеличению количества менструальных нарушений [16].

Характеристика менструального цикла до НКИ COVID-19 и после выздоровления представлена в таблице 2.

Через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 отмечалось статистически значимое увеличение частоты НМЦ с 33,4 % до 73,4 % ($p = 0,002$; $\chi^2 = 9,643$)

В среднем, зарегистрировано увеличение как продолжительности цикла – с $26,4 \pm 3,8$ дней до $32,6 \pm 12,6$ дней ($p = 0,542$; $\chi^2 = 0,373$), так и продолжительности менструации – с $4,7 \pm 1,7$ дней до $5,9 \pm 4,4$ дней ($p = 0,013$; $\chi^2 = 6,239$).

При этом зарегистрировано как увеличение частоты олигоменореи – с 8 (26,7 %) до 12 (40 %) случаев ($p = 0,274$; $\chi^2 = 1,200$) и аменореи – с 0 до 2 (6,7 %) случаев ($p = 0,151$; $\chi^2 = 2,069$), так и АМК – с 2 (6,7 %) до 8 (26,7 %) случаев ($p = 0,038$; $\chi^2 = 4,320$).

Частота нарушений менструального цикла в зависимости от степени поражения легких через 3-6 мес. после перенесенной НКИ COVID-19 представлена на рисунке.

Частота нарушений менструального цикла у пациенток с КТ-1 – 32,0 %, у пациенток с КТ-2 – 41,2 %, у пациенток с КТ 3 – в 50 % случаев.

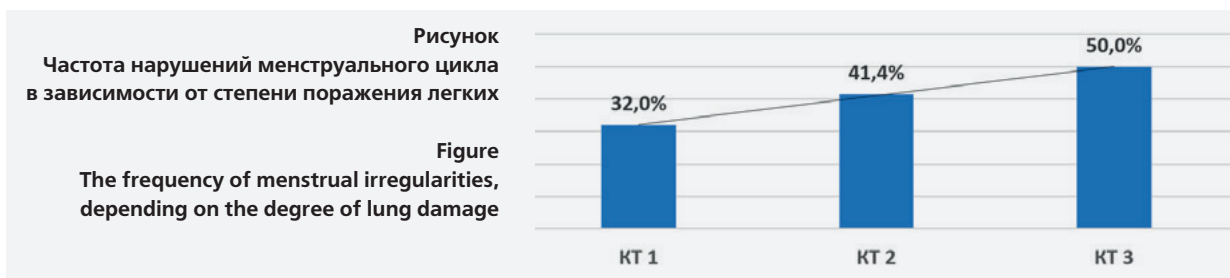
После COVID-19 объем кровопотери во время менструации и характер болезненности изменился у 23 (76,7 %) и 16 (53,3 %) женщин соответственно. Более частыми нарушениями менструального цикла были олигоменорея и аномальные маточные кровотечения (табл. 2). В то время как в исследованиях женщины, неинфицированные COVID-19, не сообщали об изменении продолжительности менструального цикла [17]. Также, помимо воздействия COVID-19 на рецепторы АПФ-2, одной из причин нарушения менструальной функции является увеличение стрессовых гормонов во время пандемии [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота нарушений менструального цикла через 3-6 месяцев после перенесенной НКИ COVID-19 была существенно выше, чем у этих пациенток до заболевания, как за счет олигоменореи и аменореи, так и за счет аномальных маточных кровотечений. Частота нарушений менструального цикла зависела от степени тяжести перенесенной инфекции. Необходимы дальнейшие углубленные исследования для выяснения причины этих расстройств.

Таблица 2
Характеристика менструального цикла до НК COVID-19 и после выздоровления
Table 2
Menstrual cycle characteristics before NCI COVID-19 and after recovery

Критерии	До (n = 30)	После (n = 30)	P
Продолжительность цикла	26,4 ± 3,8 дней	32,6 ± 12,6 дней	P = 0,542; $\chi^2 = 0,373$
Продолжительность менструации	4,7 ± 1,7 дней	5,9 ± 4,4 дней	P = 0,013; $\chi^2 = 6,239$
Частота нарушений менструального цикла:	10 (33,4 %)	22 (73,4 %)	P = 0,002; $\chi^2 = 9,643$
олигоменорея	8 (26,7 %)	12 (40 %)	P = 0,274; $\chi^2 = 1,200$
аменорея	0	2 (6,7 %)	P = 0,151; $\chi^2 = 2,069$
АМК	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)	P = 0,038; $\chi^2 = 4,320$



Информация о финансировании и конфликте интересов
Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Belokrinskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Shifman EM. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. *Gynecology*. 2020; 22(5): 6-11. Russian (Белокрыницкая Т.Е., Артымуков Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов //Гинекология. 2020. Т. 22, № 5. С. 6-11.)
2. Artyumuk NV, Belokrinskaya TE, Filippov OS, Frolova NI, Surina MN. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 2: 1-4. DOI: 10.1080/14767058.2021.1881954.
3. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020; 136(1): 52-55.
4. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021; 101(1): 303-318. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.
5. Hadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization. *Biol Reprod*. 2021; 104(2): 336-343. DOI: 10.1093/biolre/iaaa211.
6. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26(6): 367-373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
7. Anifandis G, Messini CI, Daponte A, Messinis IE. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(2): 157-159. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001.
8. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021; 9(1): 48-52. DOI: 10.1111/andr.12859.
9. Riley T, Sully E, Ahmed Z, Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2020; 46: 73-76. DOI: 10.1363/46e9020.

10. Ibarra FP, Mehrad M, Di Mauro M, Godoy MFP, Cruz EG, Nilforoushzadeh MA, Russo GI. Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *Int Braz J Urol.* 2020; 46(suppl.1): 104-112. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S116.
11. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol.* 2020; 136(1): 52-55.
12. Artymuk NV, Surina MN, Atalyan AV, Moamar A. Covid-19 and sexual function of women. A review. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020; 5(4): 126-132. Russian (Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Моамар А. Влияние новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин. Обзор литературы //Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(4): 126-132. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132.
13. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* 2021; 42(1): 260-267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
14. Temporary methodological recommendations «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)». Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation version 1010 (08.02.2021). 44-47 с. Russian (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Письмо МЗ РФ версия 10 (08.02.2021). 44-47 с.)
15. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online.* 2020; 41(1): 89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
16. Von Beckerath O, Paulitschek AM, Kröger K, Kowall B, Santosa F, Stang A. Increasing use of anticoagulants in Germany and its impact on hospitalization rates for genitourinary bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 49(4): 533-539. DOI: 10.1007/s11239-020-02061-3.
17. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПАРФЁНОВА Яна Андреевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: yanachka_titova@list.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ПАРФЁНОВА Яна Андреевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: yanachka_titova@list.ru

PARFENOVA Yana Andreevna, clinical resident, G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: yanachka_titova@list.ru

ШИБЕЛЬГУТ Нонна Марковна, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской помощи ГАУЗ КО КОКБ им. С.М. Беляева, г. Кемерово, Россия.
E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

SHIBELGUT Nonna Markovna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for obstetric care of the S.Kuzbass Regional Clinical Hospital named by M. Belyaev, Kemerovo, Russia.
E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID: 0000-0001-7014-6492

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID: 0000-0001-7014-6492