

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.001>
УДК 618.17-008.8-06:616.98:578.834.1 SARS-Cov-2



Можейко Л.Ф. ✉, Маркова Е.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Коррекция нарушений менструальной функции после перенесенной COVID-19-инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: lfmozheiko@gmail.com

Резюме

В данной статье представлена информация о влиянии новой коронавирусной инфекции на характер менструальной функции у гинекологических пациенток в 2021–2022 гг. и методах коррекции нарушений менструального цикла.

Согласно данным, полученным в результате исследования, степень нарушений менструальной функции у обследованных спустя 6 месяцев после перенесенной COVID-19-инфекции пациенток оказалась выше, чем до заболевания, ввиду развития олигоменореи, аменореи и аномальных маточных кровотечений. Полученные в ходе наших исследований результаты согласуются с данными других авторов, указывающих на высокий процент нарушений менструального цикла после перенесенной коронавирусной инфекции. Учитывая высокую значимость указанной проблемы, необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении для выяснения ведущих причин таких расстройств.

Показана эффективность низкодозированного монофазного комбинированного орального контрацептива белара как в монотерапии, так и при сочетании с лекарственным средством природного происхождения мастодинон в качестве корригирующей терапии нарушений менструального цикла. Установлены положительная динамика снижения проявлений предменструального синдрома, олигоменореи, вторичной аменореи, аномальных маточных кровотечений, альгодисменореи; удобство и безопасность применения лекарственных средств. Подчеркнута целесообразность использования предложенной терапии.

Ключевые слова: COVID-19-инфекция, нарушение менструальной функции, коррекция менструального цикла, репродуктивное здоровье, комбинированные оральные контрацептивы, фитотерапия

Mozheiko L. ✉, Markova E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Correction of Menstrual Cycle Disturbances Due to Post-COVID-19 Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: lfmozheiko@gmail.com

Abstract

This article provides information on the impact of a new coronavirus infection on the nature of menstrual function in gynecological patients in 2021–2022 years and methods for correcting menstrual irregularities.

According to the data obtained as a result of the study, the degree of menstrual dysfunction in patients examined 6 months after suffering COVID-19 infection was higher than before the development of the disease due to the development of oligomenorrhea, amenorrhea and abnormal uterine bleeding. The results obtained in the course of our studies are consistent with the data of other authors, indicating a high percentage of menstrual irregularities after a coronavirus infection. Given the high significance of this problem, further in-depth studies in this direction are needed to elucidate the leading causes of such disorders.

The effectiveness of the low-dose monophasic combined oral contraceptive belara has been shown both in monotherapy and in combination with the natural drug mastodinone as a corrective therapy for menstrual irregularities. A positive trend in reducing the manifestations of premenstrual syndrome, oligomenorrhea, secondary amenorrhea, abnormal uterine bleeding, algomenorrhea, convenience and safety of the use of drugs was established. The expediency of using the proposed therapy has been established.

Keywords: COVID-19-infection, menstrual dysfunction, correction of the menstrual cycle, reproductive health, combined oral contraceptives, herbal medicine

■ ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Заболевание, вызванное вирусным патогеном – коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2), поразило значительную часть населения всего мира и оказало беспрецедентное влияние на здравоохранение, экономику и жизнь населения большинства стран в глобальном масштабе [1, 2].

Стремительно охватившая все сферы жизни человека COVID-инфекция оказала существенное воздействие на соматическое и репродуктивное здоровье. Доказано влияние коронавирусной инфекции на системы кровообращения, дыхания, гемостаза, а также на иммунную и нервную системы [3].

На сегодняшний день доподлинно неизвестно о механизмах влияния корона-вирусной инфекции на репродуктивное здоровье женщин, однако предполагается, что это заболевание оказывает как непосредственное влияние на менструальную и репродуктивную функции у женщин путем воздействия на рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище, так и опосредованное – за счет массивной терапии этого заболевания [4]. Экспрессия ACE2 в эндотелиальных клетках стимулируется эстрогенами. Эстрогены, как и прогестерон, обладают противовоспалительным действием: способны подавлять «цитокиновый шторм», стимулировать выработку антител. Важная роль женских половых гормонов в иммунной реакции на вирусную инфекцию связана с присутствием эстрогеновых рецепторов на поверхности регулирующих клеток иммунной системы: моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Благодаря этим рецепторам повышается продукция иммунными клетками интерферонов типа I и III, крайне важных для снижения титра вирусов при лечении [5, 6]. Предполагается, что COVID-19 может нарушать репродуктивную функцию женщины за счет регулирования ACE2. Также нельзя исключить возможное влияние вируса на гаметы и последующие результаты современных вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [7, 8]. Так, в ходе проведенных исследований J. Qiao с соавт. (2020) указывают на потенциальное влияние SARS-CoV-2 на функцию женской репродуктивной системы: возможно, новый коронавирус поражает гранулезные клетки яичников и снижает качество ооцитов, что может способствовать развитию бесплодия или невынашивания беременности. Кроме того, SARS-CoV-2 оказывает повреждающее действие на эпителиальные клетки эндометрия, пагубно влияя на процесс имплантации эмбрионов [9].

В настоящее время отсутствуют точные сведения о возможных механизмах влияния перенесенной инфекции COVID-19 на менструальную функцию. Однако выраженный стресс, обусловленный новой инфекцией, может оказывать значительное воздействие на репродуктивную систему. Общеизвестно, что между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, обеспечивающей формирование реакции на стресс, и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью существует рецептивная связь, при которой активация одной оси приводит к подавлению другой. Также установлено, что хроническая активация ответных реакций на стресс подавляет выработку эстрогенов и норэпинефрина, что способствует нарушению менструальной функции и развитию ановуляторных циклов [10].

Согласно данным исследований Niamh Phelan и соавт., опубликованных в *Frontiers in Endocrinology* в 2021 году, 46% женщин указали на нарушения менструального цикла с началом пандемии, 53% отметили ухудшение симптомов предменструального синдрома (масталгия) в сравнении с периодом до пандемии, у 18% пациенток впервые возникли обильные маточные кровотечения, 30% из них указали на дисменорею. Каждая 5-я женщина (21%) со спорадическим расстройством менструальной функции до пандемии отметила, что отсутствие менструаций во время пандемии стало более частым, а 9% обследованных женщин, у которых ранее был регулярный менструальный цикл, указали на отсутствие менструаций [11]. Исследования Li K. (2020), проведенные в клинике Тунцзи г. Пекин, также свидетельствовали о том, что у 28% женщин репродуктивного возраста после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдались нарушения менструального цикла: изменение объема менструальной кровопотери – у 25%, удлинение менструального цикла – у 19% [12]. В то же время

Niamh Phelan и соавт. (2021) в своих исследованиях указывают, что средняя продолжительность менструального цикла и длительность менструаций не изменились (28 дней и 5 дней соответственно), однако изменилась вариабельность устойчивости менструального цикла [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние перенесенной COVID-инфекции на характер менструальной функции, проанализировать эффективность корригирующей терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. проведено обследование 93 женщин раннего репродуктивного возраста. Критериями включения в исследование являлись возраст 18–35 лет (в среднем $28,5 \pm 2,13$ года), реконвалесценция спустя 6 месяцев после подтвержденной COVID-инфекции, желание участвовать в исследовании. Всем женщинам, включенным в исследование, проведено комплексное обследование, которое предусматривало уточнение данных анамнеза, анализ жалоб, оценку их клинического состояния, бимануальное и инструментальное исследования.

На момент проведения исследования все пациенты предъявляли жалобы на расстройства менструального цикла, которые в большинстве случаев (59%) сочетались с масталгией. Данные анамнеза свидетельствуют о том, что средний возраст менархе составил $13,2 \pm 1,5$ года. Среднее количество беременностей у 28 (30,1%) обследованных женщин составило $1,5 \pm 0,5$; гинекологические заболевания имели большинство обследованных женщин, в том числе СПКЯ – 39 (41,9%), предменструальный синдром (ПМС) – 37 (39,7%), хронический аднексит – 7 (7,5%), кисты яичников – 5 (5,3%).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Excel. Достоверность динамики проведенных лечебных мероприятий оценивалась посредством параметрической статистики с определением t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спустя 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось значимое увеличение частоты нарушений менструального цикла. Причем отмечено увеличение как продолжительности цикла – с $27,6 \pm 4,2$ до $34,5 \pm 10,3$ дня, так и продолжительности дней менструации – с $4,5 \pm 1,9$ до $6,2 \pm 4,7$ дня. При этом зарегистрировано возрастание частоты предменструального синдрома с 37 (39,7%) до 55 (59,1%) случаев, олигоменореи – с 40 (43,01%) до 53 (56,9%) случаев, вторичной аменореи – с 21 (22,5%) до 34 (36,5%) случаев, аномальных маточных кровотечений (АМК) – с 18 (19,3%) до 29 (31,1%), альгодисменореи – с 37 (39,7%) до 46 (49,4%) случаев соответственно. Характеристика менструального цикла до перенесенной коронавирусной инфекции и после выздоровления представлена в табл. 1.

Как свидетельствуют данные табл. 1, после перенесенной коронавирусной инфекции наиболее часто регистрировались такие нарушения менструального цикла, как предменструальный синдром, олигоменорея и аномальные маточные кровотечения. Согласно данным международных исследований, здоровые женщины, не



Таблица 1
Характеристика менструального цикла до перенесенной коронавирусной инфекции и спустя 6 месяцев после выздоровления

Table 1
Characteristics of the menstrual cycle before coronavirus infection and 6 months after recovery

Критерии	До COVID-19 (n=93)	После COVID-19 (n=93)
ПМС	37 (39,7%)	55 (59,1%)*
Олигоменорея	40 (43,01%)	53 (56,9%)*
Вторичная аменорея	21 (22,5%)	34 (36,5%)*
АМК	18 (19,3%)	29 (31,1%)*
Альгодисменорея	37 (39,7%)	46 (49,4%)*

Примечание: * $p < 0,05$.

инфицированные COVID-19, не указывали на нарушения продолжительности менструальной функции [11].

С целью коррекции нарушений менструального цикла обосновано проведение консервативного лечения, основой которого является соблюдение здорового образа жизни (нормализация сна, рациональное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек, контроль массы тела), профилактика воспалительных заболеваний половых органов, своевременная коррекция системных нарушений.

Рекомендованное нами лечение предусматривало назначение гормональной терапии с целью регуляции менструальной функции с использованием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в соответствии с показаниями исходя из жалоб, индивидуальных особенностей, факторов риска и потребностей пациентки [13]. Синтетические эстрогены в составе КОК, представленные этинилэстрадиолом (ЭЭ), обладают в 80–300 раз большей биологической активностью по сравнению с натуральным прогестероном из-за их меньшей способности к окислению. Эффективность прогестагенов оценивают по таким показателям, как способность блокировать овуляцию, связывать рецепторы прогестерона, вызывать гистологические изменения в тканях матки и др. Поступая в кровь, прогестагены связываются с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогенам, минералокортикоидам, оказывая биологическое действие [14]. Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив белара, в котором содержится 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, благодаря высокой эффективности, а также минимальному биохимическому, метаболическому и иммунологическому воздействию на организм правомерно занимает лидирующее место среди КОК. Дозировка ЭЭ в 30 мкг является оптимальной и практически не вызывает эстрогензависимых побочных эффектов, таких как повышение массы тела, ухудшение психоэмоционального состояния, мастодиния. Следует отметить, что более низкая ежедневная доза ЭЭ (20 мкг) не всегда обеспечивает адекватный контроль менструального цикла и может вызывать побочные эффекты, связанные с недостаточностью эстрогенов (головная боль, снижение либидо, болезненность молочных желез и др.). Хлормадинон, содержащийся в лекарственном средстве белара, – гестаген с усовершенствованными клинико-фармакологическими свойствами. Фармакокинетическими характеристиками хлормадинона являются высокая биодоступность, отсутствие первичного метаболизма в печени и антиандрогенный эффект [15, 16].

Несмотря на убедительные доказательства безопасности использования КОК, при назначении гормональных препаратов в некоторых случаях может появиться ранее скрыто протекающая стресс-индуцированная гиперпролактинемия [17]. Необходимо отметить, что молодым женщинам с гиперпролактинемией в анамнезе КОК следует назначать с осторожностью, так как вновь возникшая стрессовая реакция на фоне экзогенной гормональной блокады секреции гонадотропных гормонов индуцирует повышение активности клеток гипофиза, секретирующих пролактин. Согласно данным проведенных исследований, у молодых пациенток, принимающих эстроген-гестагенные препараты с контрацептивной или лечебной целью, нередко отмечается повышение уровня пролактина [18].

Общеизвестно, что в гинекологической практике продолжительное время используются растительные лекарственные средства, созданные на основе экстракта плодов *Vitex agnus-castus*. Накоплен достаточно большой опыт использования лекарственного растительного препарата мастодион у молодых женщин с предменструальным синдромом. Мастодион применяется при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее. Вследствие устранения чрезмерной секреции пролактина мастодион способствует нормализации уровня половых гормонов, корректирует овуляторные расстройства, устраняет выраженность масталгии и других болевых симптомов [18, 19]. Экстракт из плодов *Vitex agnus-castus* включен в фармакопеи Европы и Великобритании (European Pharmacopoeia и BP).

Необходимо отметить, что мастодион не является гомеопатическим средством и биологически активной добавкой (БАД). В отличие от БАД, для лекарственного средства мастодион характерна стандартизированная концентрация действующего вещества в каждой дозе вне зависимости от лекарственной формы препарата (капли, таблетки). В 100 г раствора содержится 20 000 мг сухого экстракта *Vitex agnus-castus*, соответствующего 20 г лекарственного растительного сырья. В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, для перорального использования содержится 162 мг сухого экстракта *Vitex agnus-castus* [19].

Все обследованные нами женщины были разделены на две группы – основную и группу сравнения. Основную группу составили 47 женщин раннего репродуктивного

Таблица 2
Сравнительная оценка клинических симптомов на фоне проводимого лечения у пациенток исследуемых групп
Table 2
Comparative assessment of clinical symptoms against the background of ongoing treatment in patients of the study groups

Критерии	Основная группа, n=47		Группа сравнения, n=46	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПМС	28 (59,5%)	6 (12,7%)*	27 (58,6%)	6 (13,04%)*
Олигоменорея	27 (57,4%)	7 (14,8%)*	26 (56,5%)	9 (19,5%)*
Вторичная аменорея	17 (36,1%)	5 (10,6%)*	17 (36,9%)	7 (15,2%)*
АМК	15 (31,9%)	6 (12,7%)*	14 (30,4%)	6 (13,04%)*
Альгодисменорея	23 (48,9%)	9 (19,1%)*	23 (50%)	9 (19,5%)*

Примечание: * $p < 0,05$.

возраста, которым назначался монофазный КОК белара, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, с 1-го дня менструального цикла по контрацептивной схеме 21+7, продолжительностью 6 месяцев.

Группу сравнения составили 46 женщин, которые также находились в раннем репродуктивном возрасте и принимали КОК белара в сочетании с фитопрепаратом мастодинон по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 месяцев.

Спустя 6 месяцев лечения всем пациенткам предлагалось самостоятельно оценить жалобы и клинические симптомы, отражающие характер нарушений менструального цикла (табл. 2).

Как свидетельствуют результаты исследования, у женщин обеих групп отмечена хорошая эффективность проводимой терапии. После лечения предменструальный синдром купирован у 22 (46,8%) женщин основной группы и у 21 (45,6%) – группы сравнения, олигоменорея исчезла у 20 (42,5%) пациенток основной группы и у 17 (36,9%) группы сравнения, вторичная аменорея – у 12 (25,5%) пациенток основной группы и у 10 (21,7%) – в группе сравнения, аномальные маточные кровотечения – у 9 (19,1%) и у 8 (17,3%) женщин соответственно, альгодисменорея – у 14 (29,7%) пациенток основной группы и у 14 (30,4%) пациенток группы сравнения. Масталгия практически исчезла у всех женщин, принимающих сочетанную терапию с лекарственным средством Мастодинон.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе проведенных исследований данные согласуются с результатами исследований других авторов, указывающих на высокий процент нарушений менструального цикла после перенесенной COVID-19-инфекции.

Корригирующая терапия нарушений менструального цикла в течение 6 месяцев оказалась эффективной у пациенток обеих групп. Так, предменструальный синдром полностью купирован у 46,8% и у 45,6% женщин обеих групп, олигоменорея встречалась в 3,9 раза реже у женщин основной группы и в 2,8 раза реже – в группе сравнения, вторичная аменорея также отмечалась в 3,4 раза реже среди пациенток первой группы и в 2,4 раза реже – во второй группе женщин, частота аномальных маточных кровотечений снизилась – в 2,5 раза у пациенток основной группы и в 2,3 раза в группе сравнения, проявления альгодисменореи уменьшились в 2,5 раза у женщин обеих сравниваемых групп. У всех обследованных женщин, которым назначался Мастодинон, полностью купирована масталгия.

Учитывая высокую значимость изучаемой проблемы, необходимы дальнейшие углубленные исследования для выяснения причин и механизмов развития расстройств менструальной функции при коронавирусной инфекции и совершенствования методов корригирующей терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Shifman E.M. 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.
2. Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Frolova N.I., Surina M.N. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021.
3. Vallejo V., Ilagan J.G. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):52–55.

4. Zhukovskaya S.V. (ml.), Mozhejko L.F., Zhukovskaya S.V. Coronavirus Infection COVID-19 in Pregnant Patients: Diagnostics, Clinical Presentation, Labor and Postpartum Management. *Reproduktivnoe zdorov' e. Vostochnaya Evropa*. 2020;2:118–137. (in Russian)
5. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303–318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020
6. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;1;161(9):bqaa127. Available at: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>
7. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *Pharmaceutical Sciences*. 2020;23(1):75–85. Available at: <https://doi.org/10.18433/jpps31069>
8. 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/gaaa0308
9. Anifandis G., Messina C.I., Daponte A., Messina I.E. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(2):157–159. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001
10. Li R., Yin T., Fang F., Li Q., Chen J., Wang Y., Hao Y., Wu G., Duan P., Wang Y., Cheng D., Zhou Q., Zafar M.I., Xiong C., Li H., Yang J., Qiao J. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;41(1):89–95. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>
11. Fourman L.T., Fazeli P.K. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(3):812–824. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3344>
12. Phelan N., Behan L.A., 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
13. Li K., Chen G., Hou H., Liao Q., Chen J., Bai H. 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. ACOG. *COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Gynecology*. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19faqs-for-ob-gyns-gynecology> (accessed 29 May 2021).
15. Kravchenko E., Mordyk A., Puzyreva L., Valeeva G. Hormonal contraception in high-risk patients (literature review). *Problemy reprodukcii*. 2016;22(1):60–66. (in Russian)
16. Prilepskaya V.N. Modern principles of contraception counseling. Hormonal contraception. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:17–22.
17. Tihomirov A. Microdose oral contraception with additional options. *Lechashchij vrach*. 2016;5:93. (in Russian)
18. Boldyreva N.V. Comparative characteristics of patients with a history of hyperprolactinemia that was burdened and not burdened by hyperprolactinemia in the course of combined administration of microdosed COCs with Vitex sacrosanct. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2008;2:19–26. (in Russian)
19. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. Systematic analysis of the composition and mechanisms of molecular action of standardized extracts of Vitex Agnus-castus. *Difficult Patient*. 2015;1-2:19–29. (in Russian)
20. Webster D.E., He Y., Chen S.N. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Agnus-castus L. *Biochem Pharmacol*. 2011;81(1):170–7.