

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-30

УДК: 618.17:578.834.1

ПОТЕНЦІЙНИЙ ЕФЕКТ ВПЛИВУ ПАНДЕМІЇ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

Льовкіна О. Л., Дубас Л. Г., Тарасюк С. А., Пролигіна О. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: olenalovkina@gmail.com

Статтю отримано 21 листопада 2022 р.; прийнято до друку 28 грудня 2022 р.

Анотація. Представлено огляд наукової літератури, що стосувалася проблеми потенційного ефекту пандемії COVID-19 щодо репродуктивного здоров'я жінок. На сьогоднішній день існують різні гіпотези патогенезу та шляхів виявлення змін у репродуктивному здоров'ї жінки, які ми і розглянемо. У контексті пандемії COVID-19 цілком ймовірно, що порушення менструального циклу є можливим наслідком змін ментального здоров'я або прямого впливу вірусу на клітини репродуктивної системи. Наприклад, результати наукових досліджень свідчать про те, що жінки, які перенесли COVID-19, відчували менструальні зміни, включаючи зміну тривалості, частоти, регулярності та обсягу менструацій (посилення кровотечі та згортання крові), посилення дисменореї та погіршення передменструального синдрому (ПМС). Тим не менш, на сьогодні наявні дані недостатньо надійні, щоб зробити тверді висновки щодо цієї теми. Метою нашої роботи є вивчення потенційного впливу пандемії COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок. Нами було проведено систематичний огляд та аналіз літератури на основі баз PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus. Під час пошуку інформації з вивчення поширеності та профілактики репродуктивної дисфункції у жінок, що перехворіли на коронавірусну інфекцію, було застосовано різні комбінації наступних ключових слів: "Reproductive health", "COVID-19", "pandemic", "menstrual cycle", "hormones". Опрацьовуючи результати пошуку, обирали найновіші публікації (за останні 5 років) або останні публікації з даної проблематики (незалежно від давності). Проблема потенційного негативного впливу пандемії COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок у практиці лікарів гінекологів усього світу стає все актуальнішою з кожним роком, адже актуальніше стає вивчення наслідків адміністративних обмежень у системі громадського здоров'я, порушення з боку психічної системи, прямого та вторинного впливу вірусу на репродуктивну систему. Різні менструальні зміни (тривалість, частота, регулярність та обсяг менструацій), що може спричинити негативний соціально-психологічний вплив на жінок. Якісна робота лікарів-гінекологів, починаючи з раннього виявлення порушень, тактики діагностики та лікування можуть покращити стан жінки або виявити вторинні причини таких змін.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, COVID-19, пандемія, менструальний цикл, гормони.

Вступ

COVID-19 залишається глобальною проблемою громадського здоров'я країн, що розвиваються. Наприкінці 2019 року влада Китайської народної республіки оголосила про появу нової вірусної інфекції, яка викликала пневмонію, порушення системи гемостазу та призвела до смерті великої кількості громадян провінції Ухань. Згодом у світі спостерігалось багато інших подібних випадків із величезною кількістю смертей. На цьому тлі вірусологі виділили та ідентифікували новий вірус-збудник. Було показано, що цей вірус відноситься до бета-коронавірусів і отримав назву важкого гострого респіраторного синдрому коронавірус 2 (SARS-CoV-2). Пов'язане захворювання було названо коронавірусною хворобою (COVID-19) [7, 17]. Лише через 3 місяці після появи, 03.11.2020, швидке поширення вірусу змусило ВООЗ оголосити надзвичайний стан у сфері охорони здоров'я та класифікувати ситуацію як глобальну пандемію. Станом на грудень 2022 року від SARS-CoV-2 в Україні постраждало більше 5 мільйонів громадян [24]. Дослідження останніх років зазначають, що COVID-19 впливає не лише на дихальну, кровоносну та нервову системи, а й на репродуктивну, зокрема жіночу, та призводить до зміни менструального циклу. Менструальний цикл регулюється складною взаємодією гормонів, які пов'язані з імунною, нервовою та коа-

гуляційною системами, і ці взаємодії можуть впливати на менструальну кровотечу та тяжкість (перед)менструальних симптомів. Ці зміни відбуваються внаслідок впливу на функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, яєчників та ендометрію. У контексті пандемії COVID-19 цілком ймовірно, що порушення менструального циклу є можливим наслідком змін ментального здоров'я або прямого впливу вірусу на клітини репродуктивної системи. У свою чергу, порушення менструації може спричинити анемію, позаматкову вагітність, непліддя, доброякісні новоутворення тощо, мають значний негативний вплив на якість життя та є величезним соціально-економічним тягарем для жінок, їхніх сімей, здоров'я [14, 18, 22]. Пандемія COVID-19 викликала серед наукової спільноти дискусії, які свідчать про те, що жінки, які перенесли COVID-19, відчували менструальні зміни, включаючи зміну тривалості, частоти, регулярності та обсягу менструацій (посилення кровотечі та згортання крові), посилення дисменореї та погіршення передменструального синдрому (ПМС) [1, 9, 17, 21]. Тим не менш, на сьогодні наявні дані недостатньо надійні, щоб зробити тверді висновки щодо цієї теми.

Тому, метою цього аналізу є вивчення потенційного впливу пандемії COVID-19 на репродуктивну здоров'я жінок.

Матеріали та методи

Ретроспективний аналіз літератури було проведено на основі баз PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus. Під час пошуку інформації з вивчення поширеності та профілактики репродуктивної дисфункції у жінок, що перехворіли на коронавірусну інфекцію, було застосовано різні комбінації наступних ключових слів: "Reproductive health", "COVID-19", "pandemic", "menstrual cycle", "hormones". Опрацьовуючи результати пошуку, обирали найновіші публікації (за останні 5 років) або останні публікації з даної проблематики (незалежно від давності). Провівши огляд анотацій та ознайомившись з їх повним текстом статей, було відібрано 28 джерел, що відповідали умовам запиту. Нижче наведено огляд і детальний аналіз оригінальних статей щодо досліджуваної проблеми. *Робота виконана як ініціативна.*

Результати. Обговорення

Наслідок прямого впливу COVID-19 на репродуктивну систему жінки може характеризуватися:

1. порушенням частоти менструального циклу (вплив на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи);
2. нерегулярністю менструального циклу (вплив на рівні яєчників);
3. важкістю та зміною обсягу кровотечі під час менструального циклу (вплив на рівні ендометрію) [21].

Вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему. Ураження гіпоталамо-гіпофізарної регуляції оваріального циклу може бути зумовлено важким перебігом коронавірусної інфекції (гіпоксія, мікроангіотромбози, геморагічний інфаркт та ішемія) або ефектом пандемії (психологічний стрес, зміни у вазі) [11]. Відомо, що періоди психологічного стресу можуть вплинути на менструальний цикл жінки. Стресори можуть активувати гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну (ГГГ) вісь і можуть змінити нейромодуючий каскад, який керує регуляцією гонадотропін-рилізінг-гормону (ГНРГ). Це може призвести до функціональної гіпоталамічної аменореї, хронічної ановуляції, яка не є результатом основної органічної причини [6, 19]. Більше того, нещодавні дослідження показали, що студенти, які перебувають під сильним стресом, у чотири рази частіше страждають від аменореї [13, 16]. Адміністративні заходи, які були необхідні для уповільнення поширення хвороби, такі як самоізоляція та обмеження фізичних вправ і подорожей, постковідний синдром, негативно вплинули на психологічне здоров'я, але довгострокові наслідки невідомі [22, 26].

N. Phelan et al. (2022), провели дослідження стану менструального циклу у жінок під час пандемії COVID-19. Дослідники виявили, що майже половина жінок ($n=441$, 46%) різної вікової категорії повідомили про загальну зміну свого менструального циклу: погіршення передменструальних симптомів (ПМС) ($n=483$, 53%) та подовження середньої тривалості циклу на 3 дні ($n=255$, 29%) або його скорочення [15].

B. Yuksel et al. (2020) провели 12 місячне порівняль-

не спостереження за жінками репродуктивного віку та виявили, що порушення менструального циклу були більш поширеними під час пандемії, ніж раніше (27,6% проти 12,1%, $p=0,008$) [26].

I. Aolymat (2020) у своєму дослідженні, проведеному серед жінок ($n=200$) репродуктивного віку Йорданії, вказали, що 26% жінок повідомили про невизначені "порушення менструального циклу" під час пандемії, важкість перебігу передменструального синдрому та подовження тривалості виділень [2].

У дослідники G. Bruinvels et al. (2022) мали на меті дослідити зміни способу життя під час глобальної пандемії COVID-19 та порушення менструального циклу ($n=559$). За результатами дослідження більше половини всіх учасників ($n=295$, 52,8%) повідомили про збільшення тривалості циклу. Зокрема, спостерігалось збільшення середньої тривалості циклу на 5 днів (мінімум 2 дні, максимум 32 дні), із середнім зменшенням на 3 дні (мінімум 2 дні та максимум 17 днів) [3].

За даними одноцентрового ретроспективного дослідження, що відображало дослідження стану менструального циклу у жінок репродуктивного віку, що перенесли COVID-19, серед 177 пацієнток із записами про менструальний цикл у 45 (25%) спостерігалися зміни менструального об'єму, а у 50 (28%) спостерігалися зміни менструального циклу, головним чином зменшення об'єму (20%) і подовження циклу (19%) [11].

T. Ding et al. (2021), провівши одноцентрове дослідження 78 госпіталізованих пацієнтів репродуктивного віку, встановили наступне: важкі випадки COVID-19 мали вищі рівні менструального болю, нерегулярні менструації, аменорею та збільшення обсягу менструального циклу порівняно з неважкими випадками, але жодна з цих змін не була значущою при $p<0,05$ [4].

Вплив на ACE2 рецептори яєчників. Зараження COVID-19 залежить від приєднання глікопротеїнових рецепторів вірусного спайку до рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) на поверхні клітин-господарів. Завершення проникнення вірусу в клітини-хазяї вимагає подальших конформаційних змін білка вірусного шипа, який опосередковується протеолітичними ферментами клітини-хазяя, головним чином трансмембранної серинової протеази 2 (TMPRSS2) [10, 23, 25].

У жіночих репродуктивних органах (яєчники, матка, піхва та плацента) було виявлено різний рівень експресії ACE2 і TMPRSS2. Крім того, ACE2 являє собою експресується в яєчниках і ооцитах, особливо під час секреторної фази менструального циклу порівняно з проліферативною фазою [5, 20]. Цікомо можливо, що SARS-CoV-2 може націлитися на яєчники та ооцити, викликавши пряме ураження. Наприклад, SARS-CoV-2 завдяки зменшенню регуляції ACE2, призводить до підвищення рівня ангіотензину II, що має прозапальну та проапоптичну дію, як наслідок, це може викликати окисний стрес клітин яєчників і порушити їх функцію.

Дослідження останніх місяців стверджують, що SARS-CoV2 може мати прямий вплив на продукцію естродіолу/прогестерону та збільшення крововтрати під час менструації [21].

Вплив на ендометрій матки. Зміни функції клітин ендометрію жінок можуть бути пов'язані із можливим SARS-CoV-2 опосередкованим впливом: гіпоксією, впливом лікарських засобів або системним запаленням. Патогенез COVID-19 в основному пов'язаний із активацією масивної імунної відповіді з аномальною кількістю імунних клітин і вивільненням багатьох факторів запалення.

У дослідженні Huang Chen-Yang et al. (2022) висловили гіпотезу про вплив COVID-19 на розвиток ендометріозу у жінок. Ендометріоз зазвичай призводить до прогресуючого загострення вторинної дисменореї, аномальних менструацій і навіть безпліддя [8]. Дослідники прийшли до висновків, що виникнення і прогресування ендометріозу тісно пов'язане із сильною імунною відповіддю організму на COVID-19, але подальша імуносупресія вірусом може допомогти ектопічному ендометрію уникнути імунного очищення [12].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проблема потенційного негативного впливу пандемії COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок у практиці лікарів гінекологів усього світу стає все актуальнішою з кожним роком, адже актуальніше стає вивчення

наслідків адміністративних обмежень у системі громадського здоров'я, порушення з боку психічної системи, прямого та вторинного впливу вірусу на репродуктивну систему. Незважаючи на це, можемо підкреслити велику роль системи охорони здоров'я, яка завдяки заходам швидкого реагування та профілактики, змогла зменшити розповсюдженість важких ускладнень захворювання.

2. У літературі описано різні менструальні зміни (тривалості, частоти, регулярності та обсягу менструацій), що може спричинити негативний соціально-психологічний вплив на жінок. Якісна робота лікарів гінекологів, починаючи з раннього виявлення порушень, тактики діагностики та лікування можуть покращити стан жінки або виявити вторинні причини таких змін. Однак, до цього часу немає єдиної достовірної інформації щодо взаємозалежності між SARS-CoV2 та репродуктивною системою.

Подальша робота у дослідженні наслідків лікування та переселення коронавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку дозволить оптимізувати методи супроводу жінок із порушеннями менструального циклу, виявити ранні прояви розвитку ектопічних уражень, покращити первинну профілактику ускладнень, що, у свою чергу, дозволить зберегти фертильність і життя жінки.

Список посилань - References

- [1] Anifandis, G., Messina, C. I., Daponte, A., & Messinis, I. E. (2020). COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reproductive biomedicine online*, 41(2), 157-159. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.001>
- [2] Aolymat, I. (2020). A Cross-Sectional Study of the Impact of COVID-19 on Domestic Violence, Menstruation, Genital Tract Health, and Contraception Use among Women in Jordan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 104(2), 519-525. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1269>
- [3] Bruinvels, G., Blagrove, R. C., Goldsmith, E., Shaw, L., Martin, D., & Piasecki, J. (2022). How Lifestyle Changes during the COVID-19 Global Pandemic Affected the Pattern and Symptoms of the Menstrual Cycle. *International journal of environmental research and public health*, 19(20), 13622. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013622>
- [4] Ding, T., Wang, T., Zhang, J., Cui, P., Chen, Z., Zhou, S., ... & Wang, S. (2021). Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in medicine*, 8, 635255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>
- [5] D'Ippolito, S., Turchiano, F., Vitagliano, A., Scutiero, G., Lanzone, A., Scambia, G., & Greco, P. (2022). Is There a Role for SARS-CoV-2/COVID-19 on the Female Reproductive System? *Frontiers in physiology*, 13, 845156. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.845156>
- [6] Facondo, P., Maltese, V., Delbarba, A., Pirola, I., Rotondi, M., Ferlin, A., & Cappelli, C. (2022). Case Report: Hypothalamic Amenorrhea Following COVID-19 Infection and Review of Literatures. *Frontiers in endocrinology*, 13, 840749. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.840749>
- [7] Hashem, N. M., Gonzalez-Bulnes, A., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Animal Welfare and Livestock Supply Chain Sustainability Under the COVID-19 Outbreak: An Overview. *Front Vet Sci.*, 7, 582528. doi: 10.3389/fvets.2020.582528
- [8] Huang, Chen-Yang, Sun, Hai-Xiang, & Mei, Jie. (2022). Potential impact of COVID-19 pandemic on endometriosis. *Reproductive and Developmental Medicine*. 6(3), 138-143. DOI: 10.1097/RD9.0000000000000015
- [9] Ibarra, F. P., Mehrad, M., Di Mauro, M., Godoy, M. F. P., Cruz, E. G., Nilforoushzadeh, M. A., & Russo, G. I. (2020). Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 46(1), 104-112. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S116>
- [10] Jing, Y., Run-Qian, L., Hao-Ran, W., Hao-Ran, C., Ya-Bin, L., Yang, G., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*, 26(6), 367-373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
- [11] Li, K., Chen, G., Hou, H., Liao, Q., Chen, J., Bai, H., ... & Ai, J. (2021). Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive biomedicine online*, 42(1), 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
- [12] Liu, S. P., Tian, X., Cui, H. Y., Zhang, Qiong, & Hua, Ke-Qin (2019). The messenger RNA and long non-coding RNA expression profiles in ectopic and eutopic endometrium provide novel insights into endometriosis. *Reprod Dev Med.*, 3(1), 11-17. doi:10.4103/2096-2924.255992
- [13] Matsumoto, K., Hamatani, S., Shimizu, E., Kall, A., & Andersson, G. (2022). Impact of post-COVID conditions on mental health: a cross-sectional study in Japan and Sweden. *BMC psychiatry*, 22(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03874-7>
- [14] Nelson, A. L., & Ritchie, J. J. (2015). Severe anemia from

- heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(1), 97, e1-97.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.023>
- [15] Phelan, N., Behan, L. A., & Owens, L. (2021). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Frontiers in endocrinology*, 12, 642755. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755>
- [16] Rafique, N., & Al-Sheikh, M. H. (2018). Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi medical journal*, 39(1), 67-73. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.1.21438>
- [17] Rodriguez-Morales, A. J., Bonilla-Aldana, D. K., Tiwari, R., Sah, R., Rabaan, A. A., & Dhama, K. (2020). COVID-19, an emerging coronavirus infection: current scenario and recent developments-an overview. *J Pure Appl Microbiol*, 14(1), 5-12. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.02>
- [18] Savage, M. J., Hennis, P. J., Magistro, D., Donaldson, J., Healy, L. C., & James, R. M. (2021). Nine Months into the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Study Showing Mental Health and Movement Behaviours Are Impaired in UK Students. *International journal of environmental research and public health*, 18(6), 2930. <https://doi.org/10.3390/ijerph18062930>
- [19] Schliep, K. C., Mumford, S. L., Vladutiu, C. J., Ahrens, K. A., Perkins, N. J., Sjaarda, L. A., ... & Schisterman, E. F. (2015). Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology* (Cambridge, Mass.), 26(2), 177-184. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000238>
- [20] Sharma, I., Kumari, P., Sharma, A., & Saha, S. C. (2021). SARS-CoV-2 and the reproductive system: known and the unknown...!! *Middle East Fertility Society journal*, 26(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s43043-020-00046-z>
- [21] Sharp, G. C., Fraser, A., Sawyer, G., Kountourides, G., Easey, K. E., Ford, G., ... & Maybin, J. A. (2022). The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *International journal of epidemiology*, 51(3), 691-700. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>
- [22] Shufelt, C. L., Torbati, T., & Dutra, E. (2017). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Seminars in reproductive medicine*, 35(3), 256-262. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
- [23] Stanley, K. E., Thomas, E., Leaver, M., & Wells, D. (2020). Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and sterility*, 114(1), 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>
- [24] WHO. (2023). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
- [25] Yan Jing, Li Run-Qian, Wang Hao-Ran, Chen Hao-Ran, Liu Ya-Bin, Gao Yang, & Chen Fei. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*, 26(6), 367-373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
- [26] Yuksel, B., & Ozgor, F. (2020). Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 150(1), 98-102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13193>

THE POTENTIAL EFFECT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

Lovkina O. L., Dubas L. G., Tarasiuk S. A., Prolygina O. V.

Annotation. A review of the scientific literature related to the problem of the potential effect of the covid-19 pandemic on women's reproductive health is presented. To date, there are various hypotheses of pathogenesis and ways of detecting changes in a woman's reproductive health, which we will consider. In the context of the COVID-19 pandemic, it is likely that menstrual disturbances are a possible consequence of changes in mental health or a direct effect of the virus on the cells of the reproductive system. For example, research findings suggest that women who have experienced COVID-19 have experienced menstrual changes, including changes in the duration, frequency, regularity, and volume of menstruation (increased bleeding and blood clotting), increased dysmenorrhea, and worsening of premenstrual syndrome (PMS). However, the data available today are not reliable enough to draw firm conclusions on this topic. The purpose of our work is to study the potential impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. We conducted a systematic literature review and analysis based on PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, and Scopus databases. When searching for information on the prevalence and prevention of reproductive dysfunction in women who have contracted a coronavirus infection, various combinations of the following keywords were used: "Reproductive health", "COVID-19", "pandemic", "menstrual cycle", "hormones". When processing the search results, the most recent publications (for the last 5 years) or the latest publications on this issue (regardless of the age) were chosen. The problem of the potential negative impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health in the practice of gynecologists around the world is becoming more relevant every year, because the study of the consequences of administrative restrictions in the public health system, violations from the mental system, direct and secondary effects is becoming more relevant virus on the reproductive system. Various menstrual changes (duration, frequency, regularity and volume of menstruation), which can cause a negative socio-psychological impact on women. High-quality work of gynecologists, starting with early detection of disorders, diagnostic and treatment tactics can improve a woman's condition or reveal secondary causes of such changes.

Keywords: reproductive health, COVID-19, pandemic, menstrual cycle, hormones.