

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЗАХВОРЮВАННЯ COVID-19*

Головчак І. С., Бойчук О. Г., Купчак І. М., Моцюк Ю. Б.

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
L.Vojchuk@gmail.com*

Вірус SARS-CoV-2 і пов'язане з ним захворювання — коронавірусна хвороба 2019 року (COronaVIrus Disease 2019 або COVID-19), були вперше зареєстровані в м. Ухань, КНР, і швидко поширилися по всьому світу, заражаючи багатьох людей. COVID-19 визнано пандемією, яка стала серйозним викликом для системи охорони здоров'я [1, 2].

Як відомо, новий коронавірус здатний впливати на організм в цілому, і, поряд із системою дихання, вражає серцево-судинну, опорно-рухову, нервову і репродуктивну системи [3, 4]. Хоча вже наявна велика кількість досліджень COVID-19, але все ще залишається багато запитань без відповідей. Одним із актуальних, безсумнівно, є питання, як інфекція вірусу SARS-CoV-2 впливає на функціональний стан яєчників та репродуктивну функцію жінок в цілому. Поки що опубліковано небагато досліджень впливу захворювання COVID-19 на репродуктивну систему жінки [5, 6].

Важливе значення в якості функціонального маркера репродуктивної системи має менструальний цикл, на який здатні впливати багато факторів, як, наприклад, оваріальний резерв, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова вісь, інфекції, психологічний статус тощо [7, 8].

Важливими біохімічними маркерами репродуктивної функції є рівень фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону і рівень антимюллерова гормону (АМГ) [9, 10].

АМГ є основним біомаркером, що надає оцінку фолікулярного резерву яєчників і відповідає за кількість і якість ооцитів [11, 12]. АМГ належить до трансформуючих факторів росту і секретується гранульозними клітинами зростаючих фолікулів, які є преантральними та антральними фолікулами менше ніж 8 мм у діаметрі [13, 14].

На сьогодні відомості про вплив COVID-19 на оваріальний резерв є досить обмежені-

* Робота є фрагментом комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ держреєстрації 0121U109269).

Установою, яка фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 21.03.2024.

ми і непослідовними [15]. Дане дослідження сфокусувалося на пошуку точок впливу вірусу SARS-CoV-2 відносно функції яєчників у жінок з непліддям.

Мета роботи: вивчити вплив інфекції вірусу SARS-CoV-2 на функціональний стан яєчників у жінок репродуктивного віку з непліддям.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення можливого впливу вірусу SARS-CoV-2 на функціональний стан яєчників у жінок репродуктивного віку до комплексного обстеження включили 100 пацієнок у віці 18–40 років, що звернулись у Прикарпатський центр репродукції людини м. Івано-Франківська в період 2020–2022 рр. з приводу лікування безпліддя. Критерії включення: пацієнти з непліддям у віці 18-40 років, критерії виключення — пацієнти з тільки чоловічим фактором непліддя та відмова від участі в дослідженні.

Пацієнок розділили на 2 групи: основна група — 80 жінок після перенесеного COVID-19, група порівняння — 20 жінок без COVID-19 в анамнезі. Усіх пацієнок було обстежено щодо функціонального стану яєчників в ранній фолікулярній фазі, а саме, досліджено сироваткові рівні ФСГ, ЛГ, естрадіолу (E_2), прогестерону і АМГ.

Для визначення вмісту ЛГ, ФСГ, E_2 та прогестерону в сироватці крові використо-

ували імуноферментний метод (ELISA) на аналізаторі Cobas 6000 з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія), мМОд/мл. Кров для визначення гормонів збирали на 3-й день менструального циклу. Рівень АМГ визначали за допомогою тест-системи Beckman Coulter (США), нг/мл.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням кутового перетворення Фішера (для порівняння груп пацієнтів за показниками, представленими частотами у відсотках у групі) з критичним рівнем значущості $p < 0,05$. Використано пакет статистичного аналізу «Microsoft Excel».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду обстежених.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загалом у 80 жінок було проведено оцінку наслідків захворювання на COVID-19. Аналіз розподілів пацієнок досліджуваних груп за віком (рис. 1) показав, що найбільша частка пацієнок після COVID-19 була у віці від 30 до 34 років (48,8%), тоді як у групі порівняння найбільший відсоток складала жінки віком 25–29 років (37,5% проти 22,5% в основній групі, $p < 0,05$). Серед пацієнок після COVID-19 дещо більше пацієнок старше за 35 років, проте різниця з групою порівняння статистично недостовірна (25,0% проти 17,5%, $p > 0,05$).

Дослідження менструальної функції пацієнок у період до COVID-19 порівняли з пост-COVID-19 періодом. Дванадцять (15,0%) учасників мали нерегулярну менструацію перед захворюванням на COVID-19, тоді як після захворювання на COVID-19 нерегулярну менструацію було відмічено у 21 (26,3%) з них ($p > 0,05$).

Спонтанна вагітність зареєстрована у 11 учасників (13,7%) після захворювання на COVID-19, в той час, як у групі порівняння цей показник склав 5 (25,0%).

Протягом періоду спостереження (3 міс.) відзначено зміни тривалості менструації та рівня крововтрати, що представлені в таблиці 1. Так, у групи пацієнок після COVID-19 частіше спостерігалася тривалість менструації більше 6 днів (у 12 (15,0%) проти 1 (5,0%) з пацієнок групи порівняння, $p < 0,05$) при збільшенні крововтрати (у 15 (18,8%) відносно 2 (10,0%) $p < 0,05$). Крім того, відзначено майже у 3 рази вищу частоту нерегулярного циклу (у 17 (21,3%) проти 2 (7,5%) $p < 0,05$) та більш ніж у 3 рази вищу частоту недостатності лютеїнової фази (у 15 (18,8%) проти 1 (5,0%) відповідно, $p < 0,05$). Загалом на ті чи інші порушення менструального циклу вказували більше третини пацієнок, що перенесли

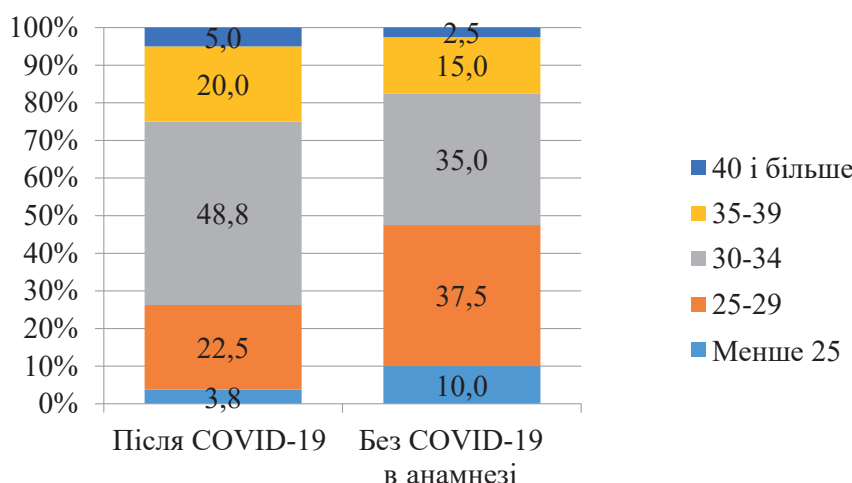


Рис. 1. Розподіл за віком обстежених пацієнток з непліддям залежно від наявності перенесеного COVID-19.

COVID-19: 28 (35,0%) проти 10 (12,5%) жінок без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$, причому майже половина 13 (15,8%) з них вказувала на виникнення цих симптомів саме після перенесеного захворювання.

У досліджуваних пацієнтів оцінили рівні ФСГ, ЛГ, прогестерону та естрадіолу у ранній фолікулярній фазі (дані не наведено) та визначили суттєві зсуви частоти порушення маркерів репродуктивної функції (табл. 2). У основній групі спостерігалася значно вища частота зниження функціонального стану яєчників (28,8% проти 10,0%, $p < 0,05$) і відповідно такому діаг-

нозу вища частота патологічних змін показників ФСГ (22,5% проти 5,0%, $p < 0,05$) та АМГ (25,0% проти 10,0%, $p < 0,05$).

Відповідно до результатів проведених досліджень захворювання COVID-19 проявило частковий вплив на репродуктивну функцію, про що свідчили зменшені рівні АМГ, які, однак, в деяких випадках були здатні швидко зростати, що могло бути спричинено тяжким або мультисистемним оофоритом, запальним синдромом внаслідок COVID-19. Припускається, що вірус SARS-CoV-2 за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) впливає

Таблиця 1

Характеристика обстежених груп пацієнток з непліддям за особливостями менструальної функції, %

	Після COVID-19, n = 80		Без COVID-19 в анамнезі, n = 20	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Аменорея	7	8,8	1	5,0
Тривалість менструації:				
- до 3 діб	14	17,5	3	15,0
- понад 6 діб	12	15,0*	2	10,0
Кровотрата:				
- знижена	13	16,3	3	15,0
- посилена	15	18,8*	3	15,0
Тривалість циклу:				
- понад 30 діб	10	12,5	2	10,0
- менше 24 діб	13	16,3	3	15,0
Нерегулярний цикл	17	21,3*	3	15,0
Недостатність лютеїнової фази	15	18,8*	2	10,0

Примітка:

* — різниця достовірна щодо групи пацієнток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$).

Таблиця 2

**Характеристика обстежених груп пацієнок з непліддям
за частотою порушення гормонального гомеостазу, %**

	Після COVID-19, n = 80		Без COVID-19 в анамнезі, n = 20	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ФСГ	18	22,5*	1	5,0
ЛГ	29	36,3*	3	15,0
Прогестерон	26	32,5*	3	15,0
E ₂	12	15,0	2	10,0
АМГ	20	25,0*	2	10,0

Примітка:

* — різниця достовірна щодо групи пацієнок без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$).

Таблиця 3

**Характеристика обстежених груп пацієнок з непліддям
за частотою супутньої гінекологічної патології, %**

	Після COVID-19, n = 80		Без COVID-19 в анамнезі, n = 20	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Інфекції сечостатевої сфери	30	37,5*	3	15,0
Патологія ендометрію				
- ендометрит	15	18,8	2	10,0
- ендометріоз	10	12,5	1	5,0
- гіперплазія ендометрію	16	20,0	3	15,0
Захворювання шийки матки	13	16,3	2	10,0
Міома матки	19	23,8*	2	10,0
Кісти яєчників	16	20,0	2	10,0
Синдром полікістозних яєчників	12	15,0	1	5,0

Примітка:

* — різниця достовірна щодо групи пацієнок без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$).

на гранульозні клітини яєчників, і тому вірус може атакувати та пошкоджувати яєчники, зменшуючи їх фолікулярний резерв [7]. Рівень ФСГ та ЛГ у жінок після COVID-19 виявився дещо підвищеним відносно групи порівняння, що відповідає його зростанню з віком та характеризує функціональний стан яєчників [8].

Непліддя у обстежених пацієнок часто асоціювалось з різноманітною гінекологічною захворюваністю (табл. 3). Звертає на себе увагу висока поширеність сечостатевих інфекцій у пацієнок після перенесеного COVID-19 (у 37,5% проти 15,0% жінок з непліддям без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$), що може бути обумовлено змінами в роботі імунної системи, дисбактеріозом та іншими розладами, обумовленими впли-

вом інфекції COVID-19. Спостерігалася також дещо підвищена, проте без демонстрації достовірності розбіжностей, частота такої патології, як ендометрит (18,8%) та гіперплазія ендометрію (20,0%). В той же час у жінок, що перенесли COVID-19, достовірно підвищено частоту міоми матки (23,8% проти 10,0%, $p < 0,05$).

Менструальна функція жінки на сьогодні вважається чутливим маркером фізичного, емоційного та психічного здоров'я жінки, порушення всіх цих аспектів здоров'я характерні для так званого «лонг-COVID» [9]. За нашими даними відмічена суттєво вища частота порушень менструальної функції після перенесеного COVID-19 [10]. До речі, поточне дослідження встановило, що кількість жінок з нерегулярною менструацією та

наявністю гіперполіменореї дещо збільшилася після захворювання COVID-19 і дані зміни спостерігалися протягом наступних 3 місяців після одужання. Загалом на ті чи інші порушення менструального циклу вказували більше третини обстежених пацієнток, що перенесли COVID-19, з яких половина пов'язувала виникнення цих симптомів саме з інфекцією вірусу SARS-CoV-2.

Непліддя у обстежених пацієнток після COVID-19 часто асоціювалось з різно-

манітною гінекологічною захворюваністю. Звертає на себе увагу висока поширеність сечостатевих інфекцій, що може бути пов'язано зі змінами роботи імунної системи, обумовленими впливом вірусу. Отже, отримані дані дозволяють стверджувати, що вірус SARS-CoV-2 мав помітний шкідливий вплив на резерв яєчників і репродуктивну функцію жінки в цілому.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з результатами дослідження доведено, що вірус SARS-CoV-2 здатний впливати на функціональний стан яєчників, про що свідчать зміни рівнів антимюллерова гормону.
2. У жінок репродуктивного віку після захворювання на COVID-19 принаймні протягом 3 місяців спостерігаються зміни менструального статусу, а саме, нерегулярний цикл та гіперполіменорея.
3. У жінок, які перенесли COVID-19, спостерігається висока поширеність сечостатевих інфекцій, що може бути обумовлено змінами в роботі імунної системи.
4. Подальші дослідження будуть зосереджені на поглибленому вивченні механізмів порушення репродуктивної сфери жінки при «лонг-COVID» та впливі вірусу SARS-CoV-2 на результативність застосування допоміжних репродуктивних технологій.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. *Pathogens* 2020;9(3): 186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>.
2. Ding T, Wang T, Zhang J, et al. *Front Med* 2021;8: 286-297, available at: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fmed.2021.635255/> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.635255/full>.
3. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. *BMJ* 2021;11(3): e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
4. Li K, Nowak RA. *Reproduction* 2019: REP-19-0268.R1. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0268>.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. *Cell* 2020;181: 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
6. Kaminskyi V, Vorobei L, Zhdanovych O, et al. *Reprod. Endocrinol* 2022;65: 38-43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>.
7. Li K, Chen G, Hou H, et al. *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>.
8. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200: e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
9. Moolhuijsen LM, Visser JA. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3361-3373. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>.
10. Yeğin GF, Desdicioğlu R, Seçen Eİ, et al. *Reprod Sci* 2022;29(2): 627-632. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00643-x>.
11. Blumenfeld Z. *Fertil Steril* 2020;114(1): 56-57. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.023>.
12. Zupin L, Pascolo L, Zito G, et al. *J Assist Reprod Genet* 2020;37(10): 2399-2403.
13. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01917-0>.
14. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. *Fertil Steril* 2020;114(1): 33-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
15. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, et al. *Isr Med Assoc J* 2020;22(4): 203-210, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286019/>
16. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, et al. *Nature* 2016;531(7592): 118-121. <https://doi.org/10.1038/nature17200>.

**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЯЄЧНИКІВ
У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
ПІСЛЯ ЗАХВОРЮВАННЯ COVID-19**

Головчак І. С., Бойчук О. Г., Купчак І. М., Моцюк Ю. Б.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
L.Vojchuk@gmail.com

Коронавірусна хвороба (COVID-19), визнана пандемією, спричиною швидким поширенням коронавірусу SARS-CoV-2, стала серйозним викликом для системи охорони здоров'я у всьому світі. Як відомо, цей вірус може впливати на організм в цілому і вражає, поряд із системою дихання, серцево-судинну, опорно-рухову, нервову і репродуктивну системи. Різні процеси в жіночій репродуктивній системі, включно з фолікулогенезом, стероїдогенезом, дозріванням ооцитів, регулюються ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, яка включає ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2). У сукупності ці дослідження припускають, що жіноча репродуктивна система, експресуючи ACE2, має високий потенціал сприйнятливості до проникнення SARS-CoV-2. **Мета роботи** — вивчити вплив інфекції вірусу SARS-CoV-2 на функціональний стан яєчників у жінок репродуктивного віку з непліддям.

Матеріали та методи. Обстежено 100 пацієнток у віці 18–40 років, що звернулись у Прикарпатський центр репродукції людини м. Івано-Франківська в період 2020–2022 рр. з приводу лікування безпліддя. Основна група — 80 жінок після перенесеного COVID-19, група порівняння — 20 жінок без COVID-19 в анамнезі. Для оцінки функціонального стану яєчників проводили визначення рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), антимюллерова гормону (АМГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (E_2) та прогестерону. Для визначення вмісту ЛГ, ФСГ, E_2 та прогестерону в сироватці крові використовували імуноферментний метод (ELISA) на аналізаторі Cobas 6000 з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія), кров для визначення гормонів збирали на 3-й день менструального циклу. Рівень АМГ визначали за допомогою тест-системи Beckman Coulter (США). Оцінювали характеристики менструального статусу та супутні гінекологічні патології. Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики з використанням кутового перетворення Фішера з критичним рівнем значущості $p < 0,05$.

Результати. Виявлено частковий вплив захворювання COVID-19 на репродуктивну функцію, а саме, на оваріальний резерв, про що свідчать зменшені рівні АМГ. Також відмічена суттєво вища частота порушень менструальної функції після перенесеного COVID-19, а саме, відзначено збільшення тривалості менструації та рівня крововтрати, нерегулярні цикли. Ці зміни менструального статусу можуть бути також пов'язані зі змінами імунної відповіді організму в цілому через хворобу COVID-19.

Висновки. Згідно з результатами дослідження доведено, що вірус SARS-CoV-2 здатний впливати на функціональний стан яєчників, про що свідчать зміни рівнів антимюллерова гормону. У жінок репродуктивного віку після захворювання на COVID-19 принаймні протягом 3 місяців спостерігалися зміни менструального статусу, а саме, нерегулярний цикл та гіперполіменорея. У жінок, які перенесли COVID-19, спостерігалася висока поширеність сечостатевих інфекцій, що може бути обумовлено змінами в роботі імунної системи. Розуміння механізмів впливу вірусу SARS-CoV-2 на репродуктивну систему сприятиме розробці шляхів профілактики безпліддя та репродуктивних втрат у жінок, які перенесли COVID-19.

Ключові слова: оваріальний резерв, репродуктивне здоров'я, COVID-19, яєчники, непліддя, SARS-CoV-2.

PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE OVARIES IN WOMEN WITH INFERTILITY OF REPRODUCTIVE AGE AFTER THE DISEASE OF COVID-19

I. S. Golovchak, O. H. Boichuk, I. M. Kupchak, Yu. B. Motsyuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
L.Bojchuk@gmail.com*

The coronavirus disease (COVID-19) recognized as a pandemic caused by the rapid spread of the SARS-CoV-2 coronavirus has become a serious challenge for the health care system around the world. As you know, this virus can affect the body as a whole and affects, along with the respiratory system, the cardiovascular, locomotor, nervous and reproductive systems. Various processes in the female reproductive system, including folliculogenesis, steroidogenesis, and oocyte maturation, are regulated by the renin-angiotensin-aldosterone system, which includes angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Taken together, these studies suggest that the female reproductive system, expressing ACE2, has a high potential for susceptibility to SARS-CoV-2 entry. The **aim** of the study was to assess the impact of SARS-CoV-2 infection on the functional state of the ovaries in women of reproductive age with infertility.

Materials and methods. 100 female patients aged 18–40 who applied to the Carpathian Center for Human Reproduction in Ivano-Frankivsk in the period 2020–2022 were examined. about the treatment of infertility. The main group is 80 women after having experienced COVID-19, the comparison group is 20 women without a history of COVID-19. To assess the functional state of the ovaries, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), anti-Müllerian hormone (AMH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and progesterone were determined. To determine the content of LH, FSH, E_2 and progesterone in blood serum, an immunoenzymatic method (ELISA) was used on a Cobas 6000 analyzer with test systems from Roche Diagnostics (Switzerland), blood for hormone determination was collected on the 3rd day of the menstrual cycle. The level of AMH was determined using the Beckman Coulter (USA) test system. The characteristics of menstrual status and accompanying gynecological pathologies were evaluated. The obtained data were processed by methods of variational statistics using Fisher's angular transformation with a critical significance level of $p < 0.05$.

Results. A partial effect of the disease of COVID-19 on the reproductive function, namely, on the ovarian reserve, as evidenced by the reduced levels of AMH, was revealed. Also, a significantly higher frequency of menstrual disorders after suffering from COVID-19 was noted, namely, an increase in the duration of menstruation and the level of blood loss, irregular cycles. These changes in menstrual status may also be related to changes in the immune response of the body as a whole due to the disease of COVID-19.

Conclusions. According to the results of the study, it was proven that the SARS-CoV-2 virus is able to influence the functional state of the ovaries, as evidenced by changes in the levels of anti-Müllerian hormone. Women of reproductive age experience changes in menstrual status, namely, irregular cycles and hyperpolymenorrhea, for at least 3 months after contracting COVID-19. Women who have experienced COVID-19 have a high prevalence of genitourinary infections, which may be due to changes in the work of the immune system. Understanding the mechanisms of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the reproductive system will contribute to the development of ways to prevent infertility and reproductive losses in women who have experienced COVID-19.

Key words: ovarian reserve, reproductive health, COVID-19, ovaries, infertility, SARS-CoV-2.