



ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Азамкулова Н.О., Иргашева С.У.

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии, Узбекистан

✓ Резюме

В статье приведены результаты обследования женщин, перенесших короновиральную инфекцию, находящихся в периоде перименопаузы. Всего в сравнительном аспекте обследовано 65 пациенток, из них 35 перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, 30 – не перенесших заболевания. Оценены в динамике параметры климактерического синдрома, данные гинекологического и соматического анамнеза, клинико-лабораторные показатели. Установлено, что состояние здоровья женщин в перименопаузе, перенесших короновиральную инфекцию, характеризуется более выраженными метаболическими, вегетативными и психоэмоциональными нарушениями, а также увеличением нарушений менструальной функции.

Ключевые слова: перименопауза, климактерический синдром, COVID-19, здоровье женщин, менструальная функция, короновиральная инфекция, психоэмоциональные нарушения.

COVID 19 BILAN KASALLANIB O'TGAN PERIMENOPAUZADAGI AYOLLARNING KLINIK-LABORATOR NATIJALARI VA SALOMATLIK HOLATINI BAHOLASH

Azamkulova N.O., Irgasheva S.U.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Akusherlik va Ginekologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi

✓ Rezyume

Maqolada koronavirus infeksiyasiga chalinib o'tgan, perimenopauza davridagi ayollarning tekshiruv natijalari keltirilgan. Jami 65 nafar ayollar qiyosiy jihatdan tekshirilgan, ulardan 35 ayol Covid-19ni o'rta-og'ir va og'ir turlarini o'tkazgan, 30 ayol umuman kasallanmaganlar. Kuzatuv jarayonida klimakterik sindromning ko'rsatkichlari, ginekologik va somatik anamnez ma'lumotlari, klinik va laboratoriya natijalari baholandi. Kuzatuvlar shuni ko'rsatdiki, koronavirus infeksiyasi bilan kasallanib o'tgan, perimenopauzadagi ayollarning salomatlik holati metabolik, vegetativ va psixo-emotsional buzilishlarni yanada yaqqolroq kechishi, shuningdek hayz davrining buzilishining kuchayishi aniqlandi.

Kalit so'zlar: perimenopauza, klimakterik sindrom, COVID-19, ayollar salomatligi, hayz sikli, koronavirus infeksiyasi, asab tizimi buzilishlari.

ASSESSMENT OF CLINICAL, LABORATORY PARAMETERS, AND HEALTH STATUS OF PERIMENOPAUSAL WOMEN AFTER COVID-19

Azamkulova N.O., Irgasheva S.U.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology,
Uzbekistan

✓ *Resume*

The article presents the results of a survey of women who have had a coronavirus infection and are in the perimenopausal period. A total of 65 patients were examined in a comparative aspect, of which 35 had COVID-19 in moderate and severe form, 30 had not had the disease. The parameters of the climacteric syndrome, gynecological and somatic anamnesis data, clinical and laboratory parameters were assessed in dynamics. It has been established that the health status of perimenopausal women who have had a coronavirus infection is characterized by more pronounced metabolic, vegetative and psycho-emotional disorders, as well as an increase in menstrual dysfunction.

Key words: perimenopause, climacteric syndrome, COVID-19, women's health, menstrual function, coronavirus infection, psycho-emotional disorders.

Актуальность

Клиническая картина и последствия дефицита эстрогенов в организме женщин, наступающие вследствие иволютивных изменений в период перименопаузы, хорошо изучены и описаны в научной литературе [1]. Менопаузальный синдром характеризуется многочисленными симптомами, которые разделены условно на три категории: ранние — нейровегетативные (вегетативно-сосудистые) и психоэмоциональные, средне-временные — генитоуринарный синдром и поздние — эндокринно-метаболические нарушения (сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз) [2]. Однако, как выяснилось в последние годы, не все симптомы, о которых сообщают женщины, обусловлены именно дефицитом эстрогенов. Вспышка нового коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванного тяжелым острым респираторным синдромом SARS-CoV-2, продолжается и сейчас. Сведения о вирусе, равно как и патогенез инфекции, мало изучены. Высокая контагиозность вируса привела к быстрому его распространению, которое стало причиной серьезных ограничительных мероприятий. Изначально предполагалось, что COVID-19 является остroteкущей инфекцией с полным разрешением форм легкой и средней степеней тяжести в течение 2–3 нед.[3]. Однако со временем появляется все больше данных о том, что клинические проявления могут сохраняться более 6 мес [4]. В сентябре 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра был внесен отдельный код для описания постковидного синдрома: «U09.9 – состояние после COVID-19». Чаще всего в постковидный синдром входят такие симптомы, как усталость, утомляемость (28–87% пациентов), боль (миалгия у 4,5–36%, артралгия у 6,0–27%), снижение физической силы и выносливости (6-минутный диапазон тестирования ходьбы от 180 до 561 м), работоспособности, качества жизни и повседневной активности (15–54%). Среди общих проблем психического здоровья выявляются тревожные расстройства (6,5–63%), депрессия (4–31%) и эмоциональный стресс (12,1–46,9%). Также могут появиться проблемы с памятью и концентрацией внимания («туман в голове»), нарушения сна, ощущение покалывания, повышенная температура, диспепсия, кашель, головная боль, боль в горле, изменение обоняния или вкуса, сыпь. Сообщалось о сильной усталости, боли, тревоге и депрессии у женщин и пациентов, поступивших в реанимацию [5,6,8]. Симптомы психических, неврологических, соматических заболеваний у женщин с постковидным синдромом могут быть связаны с изменениями гормонального фона. Женщины в периоде перименопаузы относятся к группе риска по заболеваемости ввиду особенностей возрастного гомеостаза и развитию тяжелых осложнений, так как дефицит эстрогенов снижает ряд функций органов и систем. Новая коронавирусная инфекция представляет собой малоизученную проблему с точки зрения патофизиологии в отношении женского организма и ставит перед гинекологом вопросы, ответы на которые нередко остаются открытыми. В связи с этим, изучение состояния здоровья женщин в перименопаузе, в разрезе новой глобальной проблемы, несомненно является актуальной.

Цель: Оценить характерные клинико-лабораторные показатели женщин в перименопаузе после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы

Для подробного изучения клинических особенностей течения периода перименопаузы у женщин, перенесших COVID-19, было опрошено и обследовано 65 женщин. Пациентки были

разделены на 2 группы. В основную группу вошли 35 женщин в перименопаузе с климактерическим синдромом, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в анамнезе сроком до 1 месяца. Оценка изучаемых показателей проводилась при первичном обращении и через 3 месяца. В контрольную группу вошли 30 женщин в периоде перименопаузы с климактерическим синдромом, не перенесшие коронавирусную инфекцию.

Критерии включения: Перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 (средне – тяжелая и тяжелая форма) в анамнезе; перименопауза; возрастной интервал 45-52 года (возраст физиологической перименопаузы); согласие женщины на обследование и лечение.

Критерии исключения: Возраст менее 45 и более 53 лет; женщины принимающие МГТ или КОК не менее 6 мес назад; женщины с преждевременным угасанием функции яичников (POF); наличие онкологических заболеваний на момент исследования или в анамнезе.

Обследование всех женщин включало сбор гинекологического и соматического анамнеза, оценку тяжести климактерического синдрома по модифицированному менопаузальному индексу Куппермана, ультразвуковое исследование органов малого таза с оценкой гемодинамики эндометрия и антральных фолликулов, молочных желез, определение концентрации гормонов крови методом ИФА, определение некоторых показателей углеводного и липидного обмена. Кровь на гормональные и биохимические исследования взята у больных из локтевой вены натощак, использовались стандартные методики определения.

Результаты и обсуждение

В результате полученных данных выявлено, что основными жалобами исследуемых женщин были утомляемость, приливы, тревожность, депрессии, головная боль, головокружения, нарушение сна, повышение А/Д и сердцебиение, боли нижних конечностей. В качестве основного критерия качества жизни нами был использован модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана.



Рисунок 1. Средние значения ММИ Куппермана.

У пациенток I группы после перенесенного COVID-19 в анамнезе сроком через 1 мес. среднее значение менопаузального индекса по вегетативной системе составил 58,5 баллов, при повторном опросе через 3 мес. 54,3, у контрольной группы 42,7 баллов. По нарушению метаболических процессов у пациентов основной группы показатель был повышен до 32,6 баллов, после 3 мес.- 30,9, в контрольной группе - 23,3 баллов. По изменению в психоэмоциональной сфере у женщин I группы показатель составил 14,07 баллов, через 3 мес. - 16,01, у участниц II группы показатель был снижен до 13,04 баллов (рис. 1).

По степени тяжести климактерического синдрома обследованные женщины обеих групп были разделены на три подгруппы: с легкой, средней и тяжелой степенью КС. В первой группе больше половины женщин имели тяжелую степень - 69%, через 3 мес. - 47%, средняя степень составила у основной группы 31%, через 3 мес. - 53%. Легкую степень тяжести КС в первой группе не имели. Во второй группе у 30% пациенток КС был легкой степени тяжести, 50%-средней - и у 20% тяжелой степени тяжести. То есть, субъективное самочувствие женщин после перенесенной коронавирусной инфекции характеризовалось более выраженной клинической картиной КС.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 300–475 млн человек, страдающих ожирением[8]. Установлено, что восприимчивость к острому респираторному дистресс-синдрому, являющегося основной причиной смертности от COVID-19, значительно выше среди людей с ожирением [8]. Поскольку жировая ткань содержит почти все компоненты для входа SARS-CoV-2 в клетки и выхода из них, а некоторые из этих компонентов активно участвуют в воспалении и иммунном ответе, возникает соблазн предположить, что жировая ткань, особенно у пациентов с ожирением, может служить органом-мишенью SARS-CoV-2, а также его вирусным резервуаром[8]. Так как осложнения избыточного веса и ожирения неблагоприятными последствиями влияет на репродуктивную систему в период ее угасания, нами были измерены антропометрические показатели, в результате чего в первой группе у 17,1 % установлена нормальная масса тела (ИМТ 20- 24,0 кг/м²), у 25,7% пациенток - избыточный вес, у 11,4 % - ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,0 кг/м²), у 28,5% - ожирение 2 степени (ИМТ 35-30,0 кг/м²) и у 8,5% -3 степени (ИМТ 40 кг /м² и выше). Во II группе у 36,6 % - нормальная масса тела, у 26,7% участниц - избыточный вес, у 16,7 % - ожирение 1 степени, ожирение 2 и 3 степени не были выявлены, у 20% женщин отмечалось снижение массы тела (ИМТ < 20 кг/м²).



Рисунок 2. Соматический статус обследованных женщин.

Соматический статус женщин первой группы характеризовался наличием в основном хронических заболеваний: ИБС 3(8%) и гипертоническая болезнь у 37% , хронический гастрит у 26%, хронический холецистит 14,3%, холецистэктомия у 20%, хронический панкреатит 11%, хронический пиелонефрит у 11% , Сахарный диабет 25%, метаболическое нарушение 80%, заболевания щитовидной железы 40%. В контрольной группе: ИБС 6% и гипертоническая болезнь у 20%, хронический гастрит у 23%, хронический холецистит 23%, холецистэктомия у 10%, хронический панкреатит 10%, почек у 13%, Сахарный диабет 0, метаболическое нарушение 43%, заболевания щитовидной железы 6% (рис. 2). Все пациенты прошли консультацию Терапевта и даны рекомендации.



Рисунок 3. Гинекологические заболевания в анамнезе и настоящий момент у обследованных женщин.

Из гинекологических заболеваний при обследовании выявлены кисты яичников у 15,38% участниц, из которых 20% женщин I группы, 10% участницы II группы. Так как кисты яичников впервые были обнаружены и, учитывая, что в периоде перименопаузы часто встречаются ретенционные образования, было рекомендовано динамическое наблюдение. Проводилась повторное ультразвуковое исследование: у 9,2% женщин размеры кист уменьшились, у 6,15% не выявлено. АМК последние 6 мес. выявлено у 20% женщин I группы и у 10% пациенток II группы. Гинекологические операции в анамнезе: в прошлом произведена кистэктомия у 8,6% женщин основной группы; кесарево сечение у 34,3% пациентов I группы, у 10% II группы; перевязка маточных труб у 14,2% в I группы, у 6,7% женщин II группы; ДЭЖ шейки матки в анамнезе у 10% участниц в I группы и у 36,7% пациентов II группы; полип эндометрия в настоящий момент только у 3,3% женщины II группы; у 66,15% женщин в анамнезе миома матки: из них у 77,1% большинства женщин основной группы, в анамнезе получавших консервативную терапию и у женщин второй группы - 53,3%, у 10% в прошлом произведена консервативная миомэктомия; дисплазия шейки матки на момент обследования не выявлена ни у одной женщины; в анамнезе бесплодие только в I группе у 2,9% женщины. Ультразвуковое исследование выявило преимущественно тонкий эндометрий до 5 мм, уменьшение в размере и объеме яичников, снижение антральных фолликулов до 2-3 шт. Повторное ультразвуковое сканирование органов малого таза после 3 мес. не обнаружило каких-либо значительных изменений в органах малого таза. Что касается другого органа-мишени - молочных желез, ультразвуковое исследование выявила у 88,6% исследуемых женщин основной группы и у 70% фиброзно-кистозную мастопатию, у остальных женщин - нормальную картину молочных желез. В результате 3 мес. наблюдения у большинства женщин наблюдалось напряжение в молочных железах, которое прошло без дополнительного лечения.

Менопаузальный переход или перименопауза начинается в среднем за 4 года до последнего менструального цикла и включает целый ряд физиологических изменений, которые могут нарушать качество жизни женщины. За несколько лет до прекращения овуляций уровень гонадотропинов в крови начинает повышаться, а эстрогенов и прогестерона — снижаться, нередко появляются ановуляторные кровотечения. При этом содержание ФСГ повышается больше, чем лютеинизирующего гормона (ЛГ), что отражает недостаточное в системе обратной связи подавляющее действие эстрогенов или ингибина, или обоих факторов.

В наших исследованиях также прослеживается увеличение средних концентраций гонадотропных гормонов: ФСГ - $21,07 \pm 3,5$ мМЕ/мл женщин основной группы и повторно через 3 мес. $35,70 \pm 6,2$ ($P < 0,05$). В контрольной группе данный показатель составил $22,16 \pm 9,7$ мМЕ/мл. Концентрация пролактина в крови у женщин после перенесенного COVID-19 составил $75,00 \pm 7,7$ пг/мл, через 3 месяца значения снизились до $60,61 \pm 5,2$, у контрольной группы был практически идентичным $53,67 \pm 6,6$ пг/мл. Средние сывороточные уровни эстрадиола колебались от 5 до 77 пг/мл, медиана составила 28,50 пг/мл основной группы, через 3 мес. 0,14 до 54,40 пг/мл, у контрольной группы от 0,11 до 76,90, усредненные значения не имели статистически значимых различий (таб. 1).

Таблица 1. Средние значения гормональных показателей у женщин в группах сравнения.

Гормоны	M±m		
	1-Основная группа		2-Контрольная группа
	Первичный осмотр	Через 3 мес.	
ФСГ	21,07±3,5*	35,70±6,2**	22,16±9,7
Эстрадиол	33,67±1,1	27,49±1,7	31,33±0,6
ТТГ	3,6 ± 0,4*	2,22±0,4	1,90±0,21
Т4	9,65±2,1*	17,01±1,7	11,30±1,0
Пролактин	75,00±7,7	60,61±5,2	53,7±6,6
АНТИ- ТПО	19,13±2,4**	17,39±2,4**	9,90±0,8

* - $P < 0,05$ по сравнению с повторным осмотром

* *- $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к поражению дыхательной системы с развитием в тяжелых случаях острого респираторного дистресс-синдрома, и к внелегочной полиорганной дисфункции. Такое мультисистемное поражение SARS-CoV-2 может быть обусловлено как прямым поражением вирусом клеток-мишеней, так и опосредованным, путем агрессивного иммуно-воспалительного ответа, состояния гиперкоагуляции, активации системы комплемента и развития цитокинового «шторма». Функция щитовидной железы находится в тесном взаимодействии с системой гипоталамус-гипофиз-яичники благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Усредненные значения концентраций ТТГ и Т4 были в пределах нормативных значений. Однако практически у каждой пятой больной отмечалось снижение функции щитовидной железы, сопровождавшееся увеличением показателей ТТГ до значений, соответствующих субклиническому гипотиреозу. Через 3 месяца наблюдения средние значения ТТГ соответствовали контрольным показателям, однако концентрации Анти-ТПО оставались статистически значимо выше по отношению к контролю в обеих группах.

Главная причина расстройств в периоде перименопаузы — дефицит эстрогенов, что приводит к метаболическим нарушениям как в ранней перименопаузе, так и в позднем постменопаузальном периоде. Снижение уровня эстрадиола приводит к гиперандрогении, на фоне которой часто развивается ожирение и инсулинорезистентность, возникают дислипидемия и атеросклероз [9]. Всемирная Организация Здравоохранения признала, что ожирение во всем мире приобрело масштаб эпидемии. связанная с ожирением инсулинорезистентность запускает каскад патологических процессов, приводящих к поражению практически всех органов и систем человека [11]. Неконтролируемый уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [10]. С целью исследования метаболических процессов были определены уровни некоторых биохимических маркеров у женщин. Полученные результаты анализов изображены на рисунке 5.

Средние значения индекса НОМА у основной группы были выше нормативных показателей ($3,26 \pm 1,23$), через 3 мес. отмечалось снижение до $2,50 \pm 0,83$, у женщин контрольной группы указанный показатель был в пределах нормы - $2,17 \pm 0,41$. Показатели холестерина у пациентов после перенесенной COVID-19 через месяц так же были повышены: Общий холестерин I группы $6,50 \pm 0,22$ Ммоль/л, через 3 мес. составил $5,14 \pm 1,02$, у женщин контрольной группы $4,04 \pm 0,19$ Ммоль/л. Средние значения холестерина липопротеидов высокой плотности I группы $2,71 \pm 1,11$ ммоль/л, через 3 мес. снизился до $1,86 \pm 0,25$, у участниц контрольной группы - $2,53 \pm 0,22$ ммоль/л. Холестерол липопротеиды низкой плотности основной группы составил $3,70 \pm 0,22$, после 3 мес. - $2,61 \pm 0,23$, у 3 группы $2,57 \pm 0,18$ ммоль/л.

Одним из характерных лабораторных признаков, ассоциированных с COVID-19, является повышение С-реактивного белка (СРБ). Уровень СРБ, по данным многих исследователей из разных стран, тесно коррелирует с тяжестью течения заболевания и прогрессированием, и прогнозом COVID-19 [10]. СРБ повышается у 75–93 % больных COVID-19 уже с первых дней болезни. Тем не менее, у отдельных больных COVID-19 СРБ повышается медленнее и может оставаться в пределах нормальных значений длительное время, несмотря на присутствие других критериев тяжелого течения заболевания.

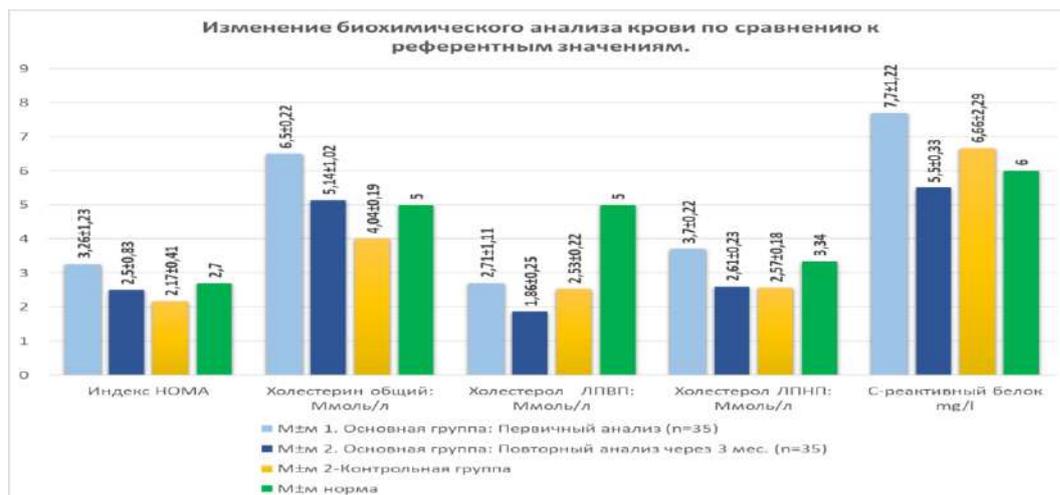


Рисунок 5. Средние значения биохимический анализ крови у всех групп.

Исследования крови наших пациенток на уровень С-реактивного белка в крови показали следующие результаты: концентрация этого маркера колебалась от у основной группы 24,0 до 0,96 mg/l, через 3 мес. от 24,0 до 2,84 mg/l, в контрольной группе колебался от 8,0 до 1,3 mg/l при норме до 6,0 mg/l. Усредненные значения показателей представлены в рисунке 5.

Выводы

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что состояние здоровья женщин в перименопаузе, перенесших короновирусную инфекцию, характеризуется более выраженными метаболическими, вегетативными и психоэмоциональными нарушениями, расцениваемые как признаки климактерического синдрома, а также увеличением числа нарушений менструальной функции. Данный контингент больных требует обязательного дополнительного обследования и лечения со стороны гинеколога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дикке Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения — ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения. // РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):57–64.
2. Азамкулова Н.О., Иргашева С. У., Климактерический синдром в перименопаузе после перенесенной короновирусной инфекции, // Eurasian journal of medical and natural sciences Vol. 2 No. 6(2022)
3. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса. // Вятский медицинский вестник. 2017;1(53):3–8.
4. Амиров Н.Б. и др. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров, Э.И. Давлетшина, А.Г. Васильева, Р.Г. Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.94-104.
5. Vehar S., Boushra M. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the ‘long-haulers’. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2021; 88 (5): 267-272. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.21010>.
6. Петров В.А., Максимов М.Л., Звегинцева А.А. Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома // РМЖ. №3 от 25.03.2022 стр. 34-39
7. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. // JAMA. 2021;325(19):2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612.
8. Shanbehzadeh S., Tavahomi M., Zanjari N. et al. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. // J Psychosom Res. 2021;147:110525. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110525.
9. Дударева В.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г., Звегинцева А.А., Вовк В.О., Шикалева А.А. Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике РМЖ. Медицинское обозрение. №6 от 29.10.2020 стр. 382-389
10. Zhu L., She Z.-G., Cheng X. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2020; 31:1068–77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
11. Liu F., Li L., Da Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. // J. Clin. Virol. 2020; 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.

Поступила 09.07.2022