

- Epidemiology and Drug Resistance of Fracture-Related Infection of the Long Bones of the Extremities: A Retrospective Study at the Largest Trauma Center in Southwest China. *Front Microbiol.* 2022 Jul 12; 13: 923735. doi: 10.3389/fmicb.2022.923735. PMID: 35903480; PMCID: PMC9315197.
11. Sigmund IK, Dudareva M, Watts D, Morgenstern M, Athanasou NA, McNally MA Limited diagnostic value of serum inflammatory biomarkers in the diagnosis of fracture-related infections. *Bone Joint J.* 2020 Jul; 102-B (7): 904-911. doi: 10.1302/0301-620X.102B7.BJJ-2019-1739.R1. PMID: 32600147.
12. Grunert M, Hackenbroch C, von Lbken F. Update on non-unions 2022: Imaging diagnostics, classification and treatment algorithms. *Unfallchirurgie (Heidelb).* 2022 Aug; 125 (8): 589-601. doi: 10.1007/s00113-022-01201-z.
- Вперше надійшла до редакції 19.06.2024 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.6+612.1/.8+616-002+618+616.9+616-06

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820877>

## АНАЛІЗ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ COVID-19

**Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М.**

*Івано-Франківський національний медичний університет,  
generrep@gmail.com*

## MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS ANALYSIS IN WOMEN WITH INFERTILITY AND COVID-19 HISTORY

**Golovchak I.S., Boychuk O.H., Matskevych V.M., Kupchak I.M.**

*Ivano-Frankivsk National Medical University  
generrep@gmail.com*

### Summary/Резюме

Studies that include a complex of diagnostic measures of hormonal background, menstrual cycle disorder, psychoemotional condition, ultrasound findings of the pelvic organs and morphological signs of endometrial tissue in women who have suffered from COVID-19 and have reproductive health disorders are relevant today.

Aim. Assessment of coronavirus disease-2019 long-term impact on the menstrual cycle of women with diagnosed infertility.

The study was conducted during 2021-2023 on the basis of the State Institution "Carpathian Human Reproduction Centre" of the Ministry of Health of Ukraine. Eighty women who had experienced COVID-19 (confirmed in the patient's medical records), whose symptoms lasted more than 12 weeks, as well as 40 women who did not have a history of COVID-19 were examined as a comparison group. A questionnaire developed on the basis of Phelan et al. was used for women of all groups, in which there were questions that had to be answered "yes/no", to choose the answer according to the gradation from "completely disagree" to "completely agree", in which there were 5 grade stages according to the Likert scale model, to enter the numerical value in questions that required information about the number of days (menstrual cycle duration / bleeding / days of menstruation delay).

Forty-one women (51.3%) in the study group and 19 women (47.5%) in the control group kept a record of their menstrual cycle using a phone app or other handy recording tool. Among the examined women who fell ill with prolonged COVID-19 (the so-called

“long-COVID”, post-COVID syndrome), the main different disorders of the menstrual cycle (revealed by survey and screening results) from the comparison group were: prolongation of the duration of menstruation ( $p = 0.032$ ), increased bleeding ( $p = 0.044$ ), menstrual cycle irregularity ( $p = 0.026$ ), luteal phase insufficiency ( $p = 0.032$ ).

Conclusions. There were significantly more often observed prolongation of the duration of menstruation, increased bleeding, irregularity of the menstrual cycle, and luteal phase insufficiency in women with infertility and a prolonged course of the coronavirus disease-2019.

**Key words:** *infertility, assisted reproductive technologies, post-covid-2019 syndrome, SARS-CoV-2, menstrual cycle*

Актуальними на сьогодні є дослідження, які включають в себе комплекс діагностичних заходів з вивчення гормонального фону, змін менструального циклу, психоемоційного стану, ультразвукових знахідок органів малого тазу та морфологічних ознак тканин ендометрію у жінок, що перенесли COVID-19 та мають порушення репродуктивного здоров'я.

Мета. Оцінка впливу перенесеної коронавірусної хвороби-2019 на менструальний цикл жінок з діагностованим непліддям.

Дослідження було проведено впродовж 2021-2023 років на базі Державного закладу «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України. Обстежено 80 жінок, які перенесли COVID-19 (підтверджено у медичній документації пацієнток), симптоми якого тривали більше 12 тижнів, а також 40 жінок, які не мали обтяженого анамнезу COVID-19 – в якості групи порівняння.

Для жінок усіх груп використовували опитник, розроблений на основі Phelan *et al.*, в якому були запитання, на які треба було відповісти «так/ні», обрати відповідь за градацією від «повністю незгідна» до «повністю згідна», у яких було 5 етапів зростання за зразком шкали Лайкарта, вписати числове значення у запитанні, яке передбачало інформацію про кількість днів (тривалість менструального циклу / кровотечі / кількість днів затримки).

З опитуваних двох когорт 41 жінка (51,3%) дослідної групи та 19 жінок (47,5%) контрольної групи вели запис свого менструального циклу за допомогою додатку в телефоні або іншого підручного засобу реєстрації. Серед обстежених жінок, які перенесли тяжким COVID-19 (так званий «лонг-COVID», постковідний синдром) основними відмінними порушеннями менструального циклу (виявленими шляхом опитування та результатами скринінгу) від групи порівняння були: подовження тривалості менструації ( $p = 0,032$ ), посилена крововтрата ( $p = 0,044$ ), нерегулярність менструального циклу ( $p = 0,026$ ), недостатність лютеїнової фази ( $p = 0,032$ ).

Висновки. У жінок з діагностованим непліддям з перенесеним тяжким перебігом коронавірусної хвороби-2019 достовірно частіше відзначались подовження тривалості менструації, посилена крововтрата, нерегулярність менструального циклу, недостатність лютеїнової фази.

**Ключові слова:** *непліддя, допоміжні репродуктивні технології, постковідний синдром, SARS-CoV-2, менструальний цикл.*

Попередження ускладнень, які спричинила пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) першочергово були спрямовані на лікування бронхолегеневої

та серцево-судинної системи, особливо, у пацієнтів старшого віку. Як відомо саме ця категорія людей була найбільш уразливою до виникнення летальних наслідків

[2]. Тому внаслідок зміщення акценту на критичні стани, викликані інфекцією SARS-CoV-2, меншу увагу було привернуто в існуючих дослідженнях до віддалених нефатальних наслідків, але які, тим не менш, мають значний негативний вплив на здоров'я суспільства. Так, станом на сьогодні стало відомо що після COVID-19 у жінок, інфікованих цим вірусом, відбуваються значні зміни в статевих гормонах, які можуть проявлятися порушеннями менструального циклу, такими як зменшення тривалості менструального циклу або подовжена менструальна кровотеча, або навпаки – олігоменорагія, а також призводити до безпліддя через виснаження яєчників внаслідок пригнічення їх функції [5]. Активно проводяться дослідження, які включають в себе комплекс діагностичних заходів з вивчення гормонального фону, змін менструального циклу, психо-емоційного стану, ультразвукових знахідок органів малого тазу та морфологічних ознак тканин ендометрію у жінок, що перенесли COVID-19 та мають порушення репродуктивного здоров'я [1, 3, 7, 9].

**Метою дослідження** була оцінка впливу перенесеної коронавірусної хвороби-2019 на менструальний цикл жінок з діагностованим непліддям.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Дослідження було проведено впродовж 2021-2023 років на базі Державного закладу «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України. Обстежено 80 жінок, які перенесли COVID-19 (підтверджено у медичній документації пацієнток), симптоми якого тривали більше 12 тижнів, а також 40 жінок, які не мали обтяженого анамнезу COVID-19 – в якості групи порівняння.

Ознаками, за якими обидві когорти пацієнток були спорідненими визначено: 1) встановлення діагнозу непліддя (з попереднім виключенням чоловічого чиннику непліддя); 2) вік від 25 до 42 років; 3) письмова інформована згода на участь в дослідженні з можливістю у будь-який

момент відмовитись від участі в ньому.

Критеріями виключення були: виявлення вірусу гепатиту, вірусу імунодефіциту людини, інфекцій, що передаються статевим шляхом, злоякісних новоутворень, наявність гострих запальних захворювань будь-якої локалізації, декомпенсовані соматичні захворювання, наявність розладів психічної сфери, які унеможливають об'єктивну інтерпретацію анамнестичної інформації. Додатковим критерієм виключення особи з групи порівняння було виявлення вірусу SARS-CoV-2 під час проведення поточного дослідження.

Для жінок обох вибірок використовували опитувальник, розроблений на основі Phelan *et al.* [8], в якому були запитання, на які треба було відповісти «так/ні», обрати відповідь за градацією від «повністю незгідна» до «повністю згідна», у яких було 5 етапів зростання за зразком шкали Лайкарта, вписати числове значення у запитанні, яке передбачало інформацію про кількість днів (тривалість менструального циклу / кровотечі / кількість днів затримки).

Виконане наукове дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269). Методи, використані у науковій роботі відповідають положенням Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», що підтверджено Етичною Комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 року). Підготовка рукопису та подані результати відповідають «Етичним принципам під час проведення досліджень і публікації результатів»,

## розроблених Elsevier.

Статистичну обробку інформації проводили за допомогою табличного процесору Excel ліцензійного забезпечення Microsoft 365 та програмного забезпечення для аналізу та візуалізації даних наукових досліджень GraphPad Prism. Абсолютні дані виражені додатково відсотковими показниками. Різниця між групами вважалась достовірною при  $p$  значенні ймовірності В 0,05 методом точного тесту Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення

З опитуваних двох когорт 41 жінка (51,3%) дослідної групи та 19 жінок (47,5%) контрольної групи вели запис свого менструального циклу за допомогою додатку в телефоні або іншого підручного засобу реєстрації. Детально, параметри, які були оцінені при опитуванні представлені на рис. 1. Серед обстежених жінок, які перехворіли затяжним COVID-19 (так званий «лонг-COVID», постковідний синдром) основними відмінними порушеннями менструального циклу (виявленими шляхом опитування та результатами скринінгу) від групи порівняння були: подовження тривалості менструації ( $p = 0,032$ ), посилена крововтрата ( $p = 0,044$ ), нерегулярність менструального циклу ( $p = 0,026$ ), недостатність лютеїнової фази ( $p = 0,032$ ).

Як можна побачити з рис.1, що під час пандемії COVID-19 зміни менструального циклу (які включали в себе будь-які порушення відмінні від звичних характеристик циклу) спостерігались у 7 (17,5%) та 17 (21,3%) осіб контрольної та дослідної групи відповідно. Не виключено, що додатковим негативним

фактором в обох групах був стресовий чинник від локдауну та страху захворіти особливо небезпечною інфекцією, який був характерним для усіх жінок, особливо до впровадження вакцинації.

Таке припущення має підтвердження у дослідженні Ozimek *et al.*, які стверджують, що гострий і перманентний психосоціальний стрес, спричинений пандемією COVID-19, може включати порушення менструального циклу [11].

Тотожні до цих результати отримали Polese *et al.*, які виявили статистично значущий зв'язок між пандемією та менструальними змінами, симптомами депресії та розладами сну [10].

Окремим питанням було винесено зміни менструального циклу у жінок, під час захворювання COVID-19. Таких випадків було 2 – у жінок з важким перебігом інфекції SARS-CoV-2, яким було встановлено діагноз вірусно-бактеріальної пневмонії обох легень, ускладненої дихальною недостатністю, яка потребувала кисневої підтримки (6 і 8 днів у кожному випадку) та призначення антибіотикотерапії, антикоагулянтів, кортикостероїдів системного застосування.

Поясненням цьому може бути сумація таких чинників, як важкий перебіг COVID-19, застосування лікарських середників, вже існуючий діагноз непліддя



Рис. 1. Гістограма відсоткового розподілу змін менструального циклу в пацієнток обох когорт

та супутні захворювання. Li *et al.* у ретроспективному перехресному дослідженні, присвяченому цій проблемі, доводить, що у близько 20 % жінок з супутніми патологіями та важким перебігом COVID-19 відслідковується надалі зниження об'єму крововтрати та подовження менструального циклу, як реакція на тимчасове пригнічення функції яєчників, але без дисбалансу концентрації статевих гормонів та без зниження оваріального резерву [4].

Слід зазначити, що вище згадане дослідження проводилось за участі жінок без встановленого діагнозу непліддя, а тому не може співвідносно корелювати з отриманими результатами поточної представленої наукової роботи. В обсерваційному дослідженні Madendag *et al.* припускають, що вірус SARS-CoV-2 не впливає на резерв яєчників, однак зміни менструального циклу можуть бути пов'язані з надзвичайною імунною реакцією та запаленням або психологічним стресом і тривогою, спричиненими хворобою COVID-19 [6].

Таким чином, актуальність подальших досліджень віддаленого впливу інфекції SARS-CoV-2 на репродуктивне здоров'я людини залишається важливим аспектом наукових досліджень та має високий потенціал у перспективі подальшого впровадження отриманих результатів в лікувальні заклади.

### Висновки

У жінок з діагностованим непліддям з перенесеним затяжним перебігом коронавірусної хвороби-2019 достовірно частіше відзначались подовження тривалості менструації, посилена крововтрата, нерегулярність менструального циклу, недостатність лютеїнової фази.

### References/Література

1. Golovchak IS, Boychuk OH, Matskevych VM, Kupchak IM, Polishchuk IP. Methodology of endometrial tissue sampling in women with infertility and a history of post-COVID syndrome. *Art of Medicine*. 2024; 30(2): 25-30. [In Ukrainian].
2. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevich VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronich VO.

Retrospective analysis of fatal cases of coronavirus disease. *Physiological journal*. 2021; 67 (4): 76–85. [In Ukrainian].

3. Ayar Madenli A, Gurkan N, Alanya Tosun C. The effect of COVID-19 infection on anti mullerian hormone. *Anatolian Curr Med J* 2022; 4(4): 412-416
4. 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.
5. Madaan S, Talwar D, Jaiswal A, Kumar S, Acharya N, Acharya S, Dewani D. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. *J Educ Health Promot*. 2022; 11: 170. doi: 10.4103/jehp.jehp\_1200\_21
6. Madendag IC, Madendag Y, Ozdemir AT. COVID-19 disease does not cause ovarian injury in women of reproductive age: an observational before-and-after COVID-19 study. *Reprod Biomed Online*. 2022; 45(1): 153-158.
7. Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proceedings of the shevchenko scientific society. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2020; 59(1): 81-84. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.13>
8. Phelanv 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.
9. Poitras M., Shear zad F, Qureshi AF, Blackburn C, Plamondon H. Bloody stressed! A systematic review of the associations between adulthood psychological stress and menstrual cycle irregularity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024; 163: 105784. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105784.
10. Polese D, Costanzi F, Bianchi P, Frega A, Bellati F, De Marco MP. et al. The impact of COVID-19 on menstrual cycle's alterations, in relation to depression and sleep disturbances: a prospective observational study in a population of medical students. *BMC Womens Health*. 2024; 24(1): 130. doi: 10.1186/s12905-024-02971-x.
11. Ozimek N, Velez K, Anvari H, Butler L, Goldman KN, Woitowich NC. Impact of stress on menstrual cyclicity during the coronavirus disease 2019 pandemic: a survey study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022; 31(1): 84-90.

Вперше надійшла до редакції 29.06.2024 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування