

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода и COVID-19: этиология и патогенез

А.Ю. Курмангалеева¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4}, С.А. Короткова¹, Г.Т. Осипова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Алия Юнусовна Курмангалеева, askarova-aliya@yandex.ru

Для цитирования: Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода и COVID-19: этиология и патогенез. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 58–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-58-64

Проведен анализ научных работ, размещенных в eLibrary, PubMed, Google Scholar, за 2020–2023 гг. Проанализированы клинические рекомендации «Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде», методические рекомендации Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей» и временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Прослеживается отчетливая связь между ростом количества госпитализированных девочек раннего репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода (АМК ПП) и перенесенным COVID-19.

В целях улучшения прогнозирования и оптимизации тактики ведения и лечения девочек с АМК ПП и перенесенной коронавирусной инфекцией проанализированы воздействие COVID-19 на АМК ПП, особенности их этиологии и патогенеза. Учитывая высокую степень хронического течения и тенденцию к рецидивам, необходимо разработать методiku, позволяющую оценить вероятность повторного случая АМК ПП, в том числе исходя из патогенетических особенностей воздействия COVID-19 на менструальный цикл.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, аномальные маточные кровотечения, пубертатный период, менструальный цикл, репродуктивное здоровье

Мировое сообщество столкнулось с чрезвычайной ситуацией – вспышкой новой коронавирусной инфекции. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 31 мая 2023 г. в мире зарегистрировано 767 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6,9 млн случаев смерти. По состоянию на 1 июня 2023 г. введено 13,3 млрд доз вакцин.

Среди заболевших дети составляют не более 11%. В структуре заболевших COVID-19 на долю новорожденных и детей первого года жизни приходится 2,2 и 14,5% соответственно, на детей от года до трех лет – 11,9%, от трех до семи лет – 14,9%, от восьми до 13 лет – 24,2%, 14–17 лет – 34,5%. У детей до года и подростков тяжелые формы течения COVID-19 встречаются чаще. Однако легкое и бессимптомное течение коронавируса у детей



не исключает нежелательного постковидного синдрома, к которому в том числе относятся нарушения менструального цикла: аномальные маточные кровотечения (АМК), нерегулярный менструальный цикл, дисменорея. Основными факторами риска тяжелой формы COVID-19 считаются неблагоприятный преморбидный фон (заболевания легких, врожденные пороки сердца, бронхолегочная дисплазия, болезнь Кавасаки); иммунодефицитные состояния различного генеза, в том числе вирус иммунодефицита человека (чаще заболевают дети старше пяти лет), пневмония, коинфекция с респираторно-синцитиальной инфекцией [1, 2]. Обычно дети заболевают после контакта с заболевшими взрослыми. К основным симптомам коронавирусной инфекции у детей относят лихорадку, непродуктивный кашель, интоксикацию (миалгию, тошноту, слабость), боль в горле, заложенность носа, боль в животе, диарею (у детей встречается чаще, чем у взрослых), рвоту. Около 25% детей переносят инфекцию бессимптомно.

С начала пандемии COVID-19 в мире родилось свыше 200 млн детей [3]. Исследователи медицинского центра Ирвинга Колумбийского университета провели исследование с участием 255 младенцев, рожденных с начала пандемии коронавирусной инфекции. 144 из них подверглись воздействию COVID-19. Ученые сравнили развитие этих детей с развитием детей, рожденных до 2020 г. Установлена четкая взаимосвязь между пандемией COVID-19 и нейроразвитием новорожденных. Младенцев в возрасте шести месяцев оценивали по шкале-опроснику Ages & Stages Questionnaire (ASQ-3) и сравнивали с детьми контрольной группы. Показано, что дети, рожденные в период пандемии, независимо от статуса матери по SARS-CoV-2, имели значительно более низкие баллы в отношении общей и мелкой моторики и личностно-социальных качеств по сравнению с теми, кто родился до 2020 г. [4].

С учетом тенденции к росту гинекологической патологии среди девочек пубертатного периода (ПП) выявление заболеваний с нарушением менструального цикла заслуживает особого внимания в целях профилактики, своевременной диагностики и лечения, сохранения будущего репродуктивного потенциала. По данным центров репродуктивного здоровья детей и подростков Москвы и Московской области, частота госпитализаций по поводу АМК ПП возросла как у впервые выявленных пациенток с маточными кровотечениями, так и у девочек с АМК в анамнезе. В структуре детской гинекологической патологии АМК ПП составляет 25–30% от обратившихся за медицинской помощью. По данным ряда опросов, у 60–70% девочек-подростков нарушения менструального цикла значительно ухудшают качество жизни, у 33–69% заболевание имеет хроническое течение [5–8].

Согласно клиническим рекомендациям, к АМК ПП относят кровотечения, характеризующиеся нару-

шением объема, продолжительности и частоты, возникшие в период от начала наступления менструации до 17 лет 11 месяцев 28 дней включительно [9]. У девочек ПП менструации возникают в среднем через два года после роста молочных желез, средний возраст менархе – 12,7 года [8, 10]. АМК ПП неблагоприятно влияют на физическое, социальное и эмоциональное благополучие. В первые два года становления менструального цикла продолжительность менструации не должна превышать восьми дней. Длительность менструального цикла от первого дня менструации до первого дня следующей менструации не должна выходить за пределы 21–45 дней, а общий объем кровопотери – не превышать 80 мл (для удобства применяют косвенные показатели, такие как смена гигиенических средств каждые два часа и в ночное время, выход сгустков более 2,5 см, признаки анемизации). Термин АМК введен вместо устаревших понятий «ювенильное маточное кровотечение» и «дисфункциональное маточное кровотечение».

К хроническим маточным кровотечениям ПП относят кровотечение из матки, чрезмерное по продолжительности, объему кровопотери, частоте и/или регулярности у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно, повторяющееся на протяжении большинства дней за последние шесть месяцев [9, 10].

Комитетом Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) в 2018 г. были установлены параметры нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения (таблица [10]).

Классификация АМК ПП

Согласно рекомендациям FIGO 2011 г. (с дополнениями от 2018 г.), АМК ПП классифицируют, как и у женщин репродуктивного возраста, вне беременности [11, 12].

АМК вследствие органических причин (структурной патологии) (PALM) включают в себя:

- полип (polyp) (АМК-Р) – полипы эндометрия и эндоцервикса: железистые, железисто-фиброзные, фиброзные;
- аденомиоз (adenomyosis) (АМК-А): диффузную и узловую формы;
- лейомиому (leiomyoma) (АМК-Л): субмукозную миому (Lam) и другие формы миом, не деформирующие полость матки (L0);
- малигнизацию (malignancy) (АМК-М) и гиперплазию (hyperplasia): согласно классификации ВОЗ 2014 г. (в редакции от 2020 г.), гиперплазию эндометрия без атипии и гиперплазию эндометрия с атипией.

К АМК вследствие неорганических причин (COEIN) относят:

- коагулопатию (coagulopathy) (АМК-С): болезнь Виллебранда, тромбоцитопатию, острую лейкемию;

Параметры нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения

Категория	Характеристика
Частота	Отсутствие менструации или кровотечений – аменорея Частые (< 24 дней) Нормальные (от 24 до 38 дней). Редкие (> 38 дней)
Регулярность	Регулярные (вариабельность цикла ≤ 9 дней) Нерегулярные (вариабельность цикла > 9 дней)
Длительность	Нормальная (≤ 8 дней) Длительная (> 8 дней)
Объем (обильность)	Обильные Нормальные Скудные
Межменструальные кровотечения	Беспорядочные Циклические (предсказуемые) в начале, середине или конце цикла

- овуляторную дисфункцию (ovulatory dysfunction) (АМК-О): гиперпролактинемия, нервно-психические расстройства, нарушение пищевого поведения, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), врожденную дисфункцию коры надпочечников, гипотиреоз, синдром Кушинга, гормонально активные опухоли и др.;
- эндометриальные факторы (endometrial) (АМК-Е): нарушение ангиогенеза, рецепции, повышенный синтез E2, простаглицлина, эндотелина и др.;
- ятрогенные (iatrogenic) (АМК-І): прием лекарственных средств или использование внутриматочных систем. Особую актуальность во время пандемии приобрела первичная тромбопрофилактика (назначение прямых оральных антикоагулянтов) в связи с неконтрольным приемом;
- не относящиеся ни к какой из категорий или еще не классифицированные (not yet classified) (АМК-Н) [12, 13].

Кроме того, среди причин маточных кровотечений рассматривают заболевания надпочечников или щитовидной железы, гипоталамический синдром, СПКЯ, патологию яичников, опухоли и опухолевидные образования, мочекаменную болезнь. Например, перекрут яичников приводит к нарушению питания органа, что может вызвать гормональные нарушения. Опухоли и опухолевидные образования яичников способны секретировать эстрогены или андрогены [14, 15].

Этиология АМК ПП и COVID-19

Сегодня многие гинекологи, оказывая помощь девочкам репродуктивного периода, не обращают внимания на нарушения менструального цикла в первые два года после менархе, ошибочно полагая, что нерегулярные менструации и маточные кровотечения у подростков – естественный признак полового созревания. Между тем природа подобных заболеваний часто обусловлена рядом причин. Этиопатогенетические аспекты развития АМК ПП многообразны: генетические факторы, на-

следственность, осложненное течение беременности и родов у матерей пациенток, коагулопатии, гормональный дисбаланс, вирусный и бактериальный генез, стресс. COVID-19 может стать триггером маточных кровотечений у девочек раннего репродуктивного возраста. В пубертатном периоде репродуктивная система чувствительна к эндогенным и экзогенным факторам риска из-за незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Полиэтиология и разнообразие форм АМК в период полового созревания нередко приводят к задержке терапевтических вмешательств или затрудняют лечение в силу изменения терапевтических подходов. Обычно это выражается в несвоевременной либо недостаточной оценке эндокринных нарушений или структурных пороков развития и опухолевых образований в эндометрии, сосудистой сети, миометрии. Кроме того, не уделяется должного внимания психоэмоциональным расстройствам в клинике маточных кровотечений в период полового созревания.

В 95% случаев при АМК ПП наблюдают овуляторную дисфункцию в связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, синдром поликистозных яичников диагностируется в 59% случаев, нарушения гемостаза – в 20%, в частности болезнь Виллебранда – в 36% случаев [16].

По данным ряда исследований, 2/3 менструальных циклов становятся овуляторными лишь спустя четыре-пять лет с момента менархе. К 14 годам овуляторные циклы регистрируются лишь у 1/3 девочек. Зрелый тип функционирования формируется постепенно, от менархе до 18 лет с постепенным увеличением овуляторных циклов [17, 18].

Органическая патология (PALM) выявляется у 10% девочек-подростков [9, 19]

Основные нарушения менструального цикла и потенциальные причины, связанные с пандемией COVID-19, подразделяют на гипоталамо-гипофизарные, яичниковые и эндометриальные.



К гипоталамо-гипофизарным причинам относят:

- последствия пандемии, например психологический стресс, изменение веса/рациона питания, что способно привести к дизритмичному высвобождению гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ);
- стресс, вызванный вакцинацией.

Кроме того, критическое состояние вследствие COVID-19 может привести к гипоталамическому гипогонадизму. Среди причин вследствие воздействия на яичники выделяют непосредственное влияние на выработку эстрадиола/прогестерона, что может спровоцировать АМК, поскольку рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) присутствуют в яичниках.

К эндометриальным причинам относят:

- воспаление: COVID-19 и методы его лечения могут влиять на врожденную иммунную систему и приводить к воспалительной реакции эндометрия. Вакцинация также потенциально способна влиять на врожденную иммунную систему, но любой эффект скорее всего будет проходящим;
- гипоксию: дисфункция эндотелиальных клеток с COVID-19 вызывает вазоконстрикцию артериол эндометрия во время менструации;
- стресс (АМК на фоне за нарушения овуляции);
- коагуляцию: COVID-19 связан с нарушением свертываемости крови, что может привести к менструальной кровопотере. Терапевтические антикоагулянты также могут увеличить менструальную кровопотерю;
- ятрогенный фактор: лечение COVID-19 стероидами отражается на местном уровне глюкокортикоидов в эндометрии, что приведет к нарушению менструальной кровопотери.

На фоне изоляции и социального дистанцирования, реализованных в качестве стратегии борьбы с COVID-19, отмечалось повышение уровня психологического стресса, тревоги и депрессии, а также ухудшение самочувствия в целом, особенно у девочек и женщин репродуктивного возраста [20]. Пандемия повлияла на увеличение веса [21].

Как известно, психологический стресс служит фактором риска гипоталамического гипогонадизма, который приводит к изменению менструального цикла или его отсутствию [22]. Доказана связь между изменением веса и нарушением менструального цикла. Имеются недостаточно обоснованные данные, указывающие на нарушение менструального цикла вследствие изменения режима питания, злоупотребления алкоголем и повышения уровня физической активности [23].

Ожирение – важная проблема неинфекционного характера, которая сопровождается многочисленными видами коморбидности, включая нарушение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и соответственно нарушением менструального цикла. На фоне ожирения риск заражения вирусной инфекцией, в частности

COVID-19, тяжелого течения заболевания и летального исхода повышается. Карантинные меры, принятые вследствие пандемии COVID-19, и дистанционное обучение привели к ухудшению режима дня, увеличению стресса, снижению физической активности, нарушению режима питания, что в свою очередь способствовало увеличению веса среди детей и подростков. В США, согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), во время пандемии скорость увеличения индекса массы тела возросла почти в два раза.

Одной из важнейших задач современной медицины является изучение нарушений менструального цикла при ожирении, поскольку ожирение может влиять на возраст наступления менархе, формирование менструальной функции и циклическую активность яичников [17, 18, 24].

Патогенез АМК ПП и COVID-19

Возникновение овуляторных менструальных циклов требует регулярного взаимодействия гипоталамуса, гипофиза, яичника и эндометрия. Импульсы ГнРГ в гипоталамусе индуцируют секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) из гипофиза. Эти гонадотропины индуцируют развитие доминантного фолликула в одном из антральных фолликулов – кандидате на овуляцию. ЛГ стимулирует деление тека-клеток и выработку андрогенов, ФСГ – деление гранулезных клеток и преобразовывает андрогены в эстрадиол (Е2). Уровень Е2 продолжает повышаться в фолликулярной фазе. Когда Е2 превышает критический уровень (> 200 пг/мл в течение двух дней), содержание ГнРГ возрастает, что вызывает всплеск ЛГ. Всплеск ЛГ активирует протеолитические ферменты и приводит к разрыву фолликулов и лютеинизации гранулезных и тека-клеток, а следовательно, к заметному увеличению выработки прогестерона [25]. Е2 индуцирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия, рост и васкуляризацию железы, а также выработку рецепторов Е2 и прогестерона, тем самым подготавливая эндометрий к ответу на лютеиновую продукцию прогестерона. Прогестерон стабилизирует утолщающийся эндометрий, влияя на выработку ключевых белков, таких как матриксные металлопротеиназы 1, 3 и 9, которые разрушают внесосудистый и стромальный матрикс [26]. Прогестерон также стимулирует выработку тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, ускоряя коагуляцию и стабилизацию сгустка [27, 28].

Потенциал гипофиза реагировать на стимуляцию ГнРГ и положительный эффект обратной связи Е2 постепенно улучшаются после менархе. Через пять лет после менархе 75% циклов становятся овуляторными, и этот показатель увеличивается на протяжении последующих нескольких лет, достигая 80% [29, 30]. Задержка или отсутствие

овуляции (физиологическая или обусловленная СПКЯ) приводит к отсутствию прогестерона и чрезмерной выработке E2 из фолликулов яичников. В результате наблюдаются пролиферация эндометрия и склонность к маточным кровотечениям как по времени, так и по количеству.

Ановуляция приводит к хроническому воздействию эстрогенов на органы-мишени, включая эндометрий, и избыточной пролиферации, трофическим нарушениям, локальному отторжению и кровотечению. Кроме того, длительность и объем кровопотери нередко зависят от способности сосудов к спазму, вторичных нарушений в системе свертывания крови, процессов регенерации эндометрия и полноценного отторжения пролиферативного эндометрия [31].

На фоне нарушения гормональной функции яичников в ПП нередко развивается гиперэстрогения, обусловленная дефицитом прогестерона. В таких случаях уровень ФСГ может быть нормальным или повышенным при нормальной или сниженной концентрации ЛГ. Поскольку гонадотропная функция еще не полностью сформирована в этом возрасте, фолликулогенез в яичниках нарушается и провоцирует маточное кровотечение [5, 14].

Механизм воздействия SARS-CoV-2 на менструальный цикл в ПП полностью не изучен, однако предполагается, что инфекция влияет на рецепторы АПФ2, широко экспрессируемого в матке, яичниках, эндометрии. Эстрогены стимулируют экспрессию АПФ2 в эндотелиальных клетках, оказывая положительное воздействие при борьбе с COVID-19. Прогестерон наряду с эстрогенами обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами и тормозит цитокиновый шторм. Рецепторы прогестерона экспрессируются в различных клетках иммунной системы, в том числе эпителиальных, тучных, дендритных, лимфоцитах, макрофагах. Прогестерон способен передавать иммунные сигналы через глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1-бета и ИЛ-12 в макрофагах и дендритных клетках [32].

Высокая реактивность врожденного иммунитета, такая как гиперцитокинемия и миграция иммунных клеток в легкие, связана с тяжелыми исходами COVID-19. Больные умирают не от повреждений, вызванных репликацией вируса, а от острого дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, обусловленных цитокиновым штормом.

Эстрогены способны стимулировать производство интерферонов 1-го и 3-го типов, которые снижают вирусную нагрузку на организм. Эти открытия подчеркивают важность изучения роли половых гормонов в контроле иммунной реакции и возможности гормональной терапии в борьбе с коронавирусной инфекцией [20, 21].

Острый респираторный дистресс-синдром и тяжелые осложнения – следствие интенсивного цитокинового шторма и воспалительной инфильтрации легких. С тяжелыми последствиями коронавирусной инфекции женщины сталкиваются значительно реже, чем мужчины. Это может указывать на наличие у женщин защитных механизмов, способствующих более эффективной терапии и снижению смертности и заболеваемости от COVID-19 [23, 33].

Исследования показывают, что эстрогены подавляют выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1-бета и фактор некроза опухоли альфа, ответственных за цитокиновый шторм при COVID-19. К тому же эстрогены могут ингибировать образование хемокинов и предотвращать миграцию иммунных клеток в область воспаления. Эстрогены способствуют выработке антител В-клетками, что помогает защитить иммунную систему при COVID-19 [34].

Эстрогены стимулируют выработку АПФ2 – ключевого фактора снижения смертности от COVID-19. Кроме того, эстрогены и гестагены, равно как и прогестерон, подавляют цитокиновый шторм, стимулируют производство антител. Эстрадиол демонстрирует противовирусный эффект за счет увеличения деградации вируса.

По данным литературы, острые респираторные вирусные заболевания, в том числе COVID-19, имеют корреляционную связь с железодефицитной анемией (ЖДА) [35–37]. При COVID-19 часто наблюдаются быстрое увеличение содержания D-димера и снижение концентрации гемоглобина, связь между коронавирусной инфекцией и анемической гипоксией, нарушением метаболизма железа и полиорганной дисфункцией. При недостатке железа в организме отмечается снижение синтеза молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител, а также увеличение активности перекисного окисления липидов и повреждение тканей. ЖДА существенно влияет на гуморальный, клеточный и неспецифический иммунитет, которые играют важную роль в патогенетическом ответе на инфекционный агент [38]. Профилактика ЖДА крайне важна в борьбе с коронавирусной инфекцией, а лечение ЖДА может защитить от тяжелых случаев COVID-19. Как известно, SARS-CoV-2 вызывает денатурацию гемоглобина, ингибируя гем через связывание с бета-цепями при его попадании в эритроциты, что усугубляет кислородную недостаточность. В связи с этим решающее значение имеют достаточные запасы железа и гемоглобина для профилактики тяжелой гипоксии [39].

Заключение

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода остаются актуальной проблемой



в детской гинекологической практике. Тенденции к снижению АМК не наблюдаются. Наоборот, отмечается рост заболеваемости среди девочек-подростков, особенно после перенесенной коронавирусной инфекции. Имеющиеся на сегодняшний день научные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии женских половых стероидов на течение COVID-19. Это следует учитывать при выборе тактики ведения пациенток с АМК ПП.

Перенесенная коронавирусная инфекция у пациенток с АМК ПП не исключает развития отдаленных осложнений репродуктивной системы, что требует углубленного изучения проблемы и выработки оптимальной стратегии наблюдения и лечения. ❀

Литература

1. Методические рекомендации Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей». Версия 2. М., 2020.
2. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17. М., 2022.
3. Boelig R.C., Manuck T., Oliver E.A., et al. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 2 (2): 100110.
4. Shuffrey L.C., Firestein M.R., Kyle M.H., et al. Association of birth during the COVID-19 pandemic with neurodevelopmental status at 6 months in infants with and without in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (6): e215563.
5. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Этиология, патогенез, клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2011; 5: 33–37.
6. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н., и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: определение и тактика ведения. *Проблемы репродукции.* 2015; 21 (5): 74–79.
7. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Караченцова И.В. и др. Нарушения менструального цикла у подростков, вызванные пандемией COVID-19. *Обзор литературы. Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (7): 34–39.
8. Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции.* 2019; 5 (3): 99.
9. Уварова Е.В., Филиппов О.С., Сибирская Е.В. и др. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде. М., 2021.
10. Munro M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 40: 3–22.
11. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., et al. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2011; 113 (1): 3–13.
12. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143 (3): 393–408.
13. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного и перименопаузального периода: современные алгоритмы обследования и лечения. *Актуальные вопросы женского здоровья.* 2022; 1: 8–12.
14. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2016; 22 (6): 89–97.
15. Хадарцева К.А. Принципы диагностики и лечения аномальных маточных кровотечений. *Методические рекомендации по дисциплине «акушерство и гинекология».* Тула, 2014; 6–12.
16. Коренная В.В. Трудности созревания. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2020; 4: 77–81.
17. Лискина А.С., Зазерская И.Е., Антошина Т.И., Сафиуллина С.Р. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2022; 3: 248–253.
18. Bhide P., Pundir J., Homburg R., Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019; 98 (5): 563–572.
19. Slap G.V. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17 (1): 75–92.
20. Жуковская С.В., Можейко Л.Ф. Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных: диагностика, особенности течения, принципы родоразрешения и ведения послеродового периода. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2020; 10 (2): 118–137.
21. Можейко Л.Ф., Маркова Е.Д. Коррекция нарушений менструальной функции после перенесенной COVID-19-инфекции. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2022; 12 (3): 301–308.
22. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. ACOG, 2020.

23. Mauvais-Jarvis F, Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020; 61 (9): bqaa127.
24. Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. COVID-19 как предиктор развития аномальных маточных кровотечений. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (23): 28–32.
25. Elmaoğulları S., Ayca Z. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2018; 10 (3): 191–197.
26. Barbieri R.L. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol. Biol*. 2014; 1154: 145–169.
27. Liu X., Nie J., Guo S.-W. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Hum. Reprod*. 2011; 26 (2): 337–345.
28. Nordengren J. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod*. 2004; 10 (9): 655–663.
29. Deligeorglou E., Karountzos V., Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol. Endocrinol*. 2013; 29 (1): 74–78.
30. Peña A.S., Doherty D.A., Atkinson H.C., Hickey M. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Arch. Dis. Child*. 2018; 103 (3): 235–239.
31. Баряева О.Е., Флоренсов В.В., Чертовских М.М., Ахметова М.Ю. Аномальные маточные кровотечения. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2020.
32. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol*. 2016; 16 (10): 626–638.
33. Takahashi T., Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Science*. 2021; 371 (6527): 347–348.
34. Grimaldi C.M., Jeganathan V., Diamond B. Hormonal regulation of B cell development: 17 β -estradiol impairs negative selection of high-affinity DNA-reactive B cells at more than one developmental checkpoint. *J. Immunol*. 2006; 176 (5): 2703–2710.
35. Chen K., Chai L., Li H., et al. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2016; 32 (2): 222–227.
36. Bucca C., Culla B., Brussino L., et al. Effect of iron supplementation in women with chronic cough and iron deficiency: chronic cough and iron deficiency. *Int. J. Clin. Pract*. 2012; 66 (11): 1095–1100.
37. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М. и др. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных. *Гинекология*. 2021; 23 (6): 592–596.
38. Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *ResearchGate*, 2015.
39. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system. *Autoimmunity*. 2021; 54 (4): 213–224.

Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents and COVID-19: Etiology and Pathogenesis

A.Yu. Kurmangaleeva¹, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, S.A. Korotkova¹, G.T. Osipova, PhD¹

¹ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Aliya Yu. Kurmangaleeva, askarova-aliya@yandex.ru

The analysis of scientific papers published in eLibrary, PubMed, Google Scholar for 2020–2023 is carried out. The clinical recommendations 'Abnormal uterine bleeding in puberty', methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 'Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children' and temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 'Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)' were analyzed.

There is a clear link between the increase in the number of hospitalized girls of early reproductive age with abnormal uterine bleeding of the puberty period (AUB PP) and the transferred COVID-19.

In order to improve, predict and optimize the tactics of management and treatment of girls with AUB PP and coronavirus infection, the impact of COVID-19, the features of their etiology and pathogenesis were analyzed. Given the high degree of chronic course and the tendency to relapse, it is necessary to develop a methodology to assess the likelihood of a repeat case of AUB PP, including based on the pathogenetic features of the impact of COVID-19 on the menstrual cycle.

Keywords: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, abnormal uterine bleeding, puberty, menstrual cycle, reproductive health