

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

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

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

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Нарушения менструального цикла у подростков, вызванные пандемией COVID-19. Обзор литературы

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1, 2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 3}, И.В. Караченцова, к.м.н.^{3, 4}, Ю.А. Кириллова³, М.А. Лошкарева⁵, А.В. Красивская⁵

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-7-34-39

По данным Всемирной организации здравоохранения, пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), по состоянию на сентябрь 2022 г. стала причиной свыше 620 млн заражений и 6,5 млн смертей в мире. В настоящее время хорошо известно воздействие COVID-19 на дыхательную и нервную системы. Поражаются также сосуды (эндотелий), миокард, почки, желудочно-кишечный тракт и другие органы. Однако влияние COVID-19 на репродуктивную систему и последующие изменения менструального цикла у девочек подросткового возраста остается недостаточно изученным. Цель обзора – изучить влияние пандемии коронавирусной инфекции на женскую репродуктивную систему, в частности на менструальный цикл девочек-подростков. Обзор включал в себя клинические исследования влияния коронавирусной инфекции (COVID-19) на репродуктивную функцию у девочек-подростков. Поиск данных проводился в системах PubMed, Google Scholar и Cochrane Library. В результате поиска по ключевым словам обнаружено 514 исследований. 42 статьи были подвергнуты скринингу. В ходе отбора изучены 30 статей, отобранных по названию и абстракту, опубликованных в течение последних нескольких лет. Выполнен полнотекстовый анализ выбранных исследований, из которых 11 подошли для качественного синтеза.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, менструальный цикл, девочки, подростки

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), по состоянию на сентябрь 2022 г. стала причиной свыше 620 млн заражений и 6,5 млн смертей в мире.

В настоящее время хорошо известно воздействие COVID-19 на дыхательную и нервную системы. Поражаются также сосуды (эндотелий), миокард, почки, желудочно-кишечный тракт и другие органы [1, 2]. Однако влияние COVID-19 на репродуктивную систему и последующие изменения в менструальном цикле у девочек подросткового возраста недостаточно изучено.

Нормальный и регулярный менструальный цикл – жизненно важный показатель, на основании которого можно судить о репродуктивном здоровье женщины, ее общем состоянии здоровья. Необходимо помнить о воздействии многочисленных факторов среды, способных влиять на секрецию гормонов и тем самым потенциально нарушать регулярность цикла. Девочки подросткового возраста особенно склонны к нарушению менструального цикла, поскольку в этом периоде происходят многочисленные физические и психические изменения. Подсчитано, что почти 75% девочек в мире сталкиваются с проблемами, связанными с менструацией [3]. Наиболее распространенными нарушениями считаются дисменорея, предменструальный синдром и нерегулярность менструального цикла. Упомянутые расстройства могут существенно влиять на качество жизни девушек, снижать их работоспособность [4].

Цель обзора – изучить влияние пандемии коронавирусной инфекции на женскую репродуктивную систему, в частности на менструальный цикл девочек-подростков.

Материал и методы

В обзор были включены клинические исследования влияния коронавирусной инфекции (COVID-19) на репродуктивную функцию у девочек-подростков. Поиск данных осуществлялся в базах PubMed, Google Scholar и Cochrane Library по ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19, menstrual cycle, girls, adolescent.

Результаты

В результате поиска в указанных базах по заданным ключевым словам обнаружено 514 исследований. Далее 42 статьи подверглись скринингу. В ходе отбора по названию и абстракту исследований изучено 30 статей, опубликованных в течение последних нескольких лет. Проведен полнотекстовый анализ выбранных исследований, из которых для качественного синтеза подошли 11.

Анонимное обсервационное исследование провели N. Phelan и соавт. (2021). Всего в опросе участвовала 1031 женщина в возрасте 15–54 лет. Показано, что значительная часть женщин столкнулась с нарушением репродуктивного здоровья в результате пандемии COVID-19: 441 (46%) респондент указал на общие изменения менструального цикла во время пандемии COVID-19, 483 (53%) сообщили об ухудшении предменструальных симптомов (ПМС), 255 (29%) отметили сокращение продолжительности цикла (среднее сокращение – три дня (2–6)), 28% рассказали о более длительном цикле со средним увеличением на три дня (2–6). Медиана количества дней кровотечения составила 5 (4–6) и не изменилась по сравнению с периодом до пандемии ($p = 0,3$). 158 (17%) женщин не имели месячных во время пандемии. Этот показатель на 27 (4%) превысил показатель до пандемии ($p = 0,0003$). 72 (9%) респондента сообщили о новых пропусках менструаций, из которых 56 (7%) были

единичными, а 16 (2%) – частыми. Среднее количество пропущенных периодов – 2 (1–3). 447 (47%) женщин указали на обильные менструации, что на 27/5% больше, чем до пандемии ($p = 0,003$). 469 (49%) сообщили о болезненных менструациях, что на 53 (7%) больше, чем до пандемии ($p < 0,0001$). 173 (30%) рассказали о новых болезненных менструациях, 467 (45%) – о снижении либидо.

Респонденты также указали на значительное увеличение частоты симптомов психического характера. 868 (84%) женщин сообщили о наличии хотя бы одного симптома: плохое настроение отмечали 519 (50%) женщин ($p < 0,0001$), тревогу – 514 (50%) ($p < 0,0001$), плохой сон – 509 (49%) ($p < 0,0001$), сильный стресс – 373 (36%) ($p < 0,0001$), переживание – 373 (36%) ($p < 0,0001$), плохую концентрацию – 373 (36%) ($p < 0,0001$), одиночество – 373 (36%) ($p < 0,0001$), плохой аппетит – 373 (36%) ($p < 0,0001$), избыточное употребление алкоголя – 373 (36%) ($p < 0,0001$).

Женщины, которые сообщали об одном или нескольких эпизодах плохого настроения, беспокойства или сильного стресса, значительно чаще сообщали об общем изменении менструального цикла с начала пандемии (50 против 34%; $p < 0,0001$), болезненных менструациях (54 против 36%; $p < 0,0001$), ухудшении предменструальных симптомов (62 против 32%; $p < 0,0001$), а также снижении либидо (51 против 31%; $p < 0,0001$). 18% женщин, которые испытывали плохое настроение, тревогу и/или значительный стресс, указали на отсутствие менструаций с начала пандемии [5].

I. Todić и S. Mihajlović (2022) обратили внимание прежде всего на регулярность цикла у молодых девушек в период пандемии, а также на внешние факторы, способные эту регулярность нарушить. В исследовании участвовали 169 респондентов. Критерием включения в исследование служил возраст от 15 до 25 лет. Участники заполняли анкету об особенностях менструального цикла и некоторых привычках повседневной жизни в период с декабря 2019 г. по октябрь 2020 г. Согласно результатам, в течение наблюдаемого периода отсутствовала статистически значимая разница в показателях регулярности и средней продолжительности менструального цикла у обследованных девушек. Однако анализ данных продемонстрировал несколько более высокую частоту нерегулярных циклов в начале пандемии, а также в августе 2020 г. [6].

Функциональная гипоталамическая аменорея – недооцененная проблема пандемии COVID-19

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось играет центральную роль в реакции организма на стресс. Воздействие физических, социальных и экологических факторов вызывает секрецию различных гормонов и нарушение регуляции ее активности посредством нескольких механизмов, в частности:

1) ингибирование гипоталамического высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) с помощью кортикотропин-рилизинг-гормона, эндогенных опиоидов и глюкокортикоидов (ГК);

- 2) снижение реакции гипофиза на ГнРГ и, как следствие, уменьшение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ);
- 3) прямое угнетающее действие ГК на секрецию половых гормонов;
- 4) ГКС-индуцированная резистентность к гонадным стероидам в тканях-мишенях;
- 5) прямое катехоламинергическое ингибирование секреции фолликулостимулирующего гормона, ЛГ и пролактина [7–9].

В одной из работ 2021 г. [10] обратили внимание на проблему функциональной гипоталамической аменореи. Недавняя ситуация с пандемией негативно сказалась на физическом и психическом здоровье подростков. В то же время общая тенденция к набору веса из-за снижения повседневной деятельности прослеживается во всем мире. Можно наблюдать рост случаев функциональной гипоталамической аменореи у девочек-подростков, которая, наоборот, связана с потерей веса, стрессом и перенапряжением в ответ на фобию увеличения веса. Склонность к чрезмерным физическим нагрузкам, сокращению употребления калорий вызывает интенсивную потерю массы тела [10].

Психологическое состояние усугубляется на фоне отсутствия социальных связей, повышенной тревожности, чрезмерного пользования социальными сетями. Особенно уязвимы те, кто склонен к нервной анорексии. Проблема особенно обострилась во время пандемии коронавирусной инфекции. Большинство молодых девушек не осознают, что функциональная гипоталамическая аменорея имеет серьезные краткосрочные и долгосрочные гормональные, метаболические, нервно-психические последствия, включая бесплодие, остеопороз, повышенный риск сердечно-сосудистых и психических заболеваний [11–13].

В исследовании E. Vyver и соавт. (2022) в первый год пандемии по сравнению с предыдущими шестью годами отмечалось увеличение частоты госпитализаций по поводу нервной анорексии у детей на 63 и 132% в больницах SickKids ($p < 0,001$) и АСН ($p < 0,001$) соответственно [14].

H. Ünver и соавт. (2020) описали три клинических случая девочек-подростков. Симптомы нервной анорексии у них появились внезапно в апреле 2020 г., когда из-за пандемии COVID-19 был введен комендантский час. Ни у одной из пациенток не было предшествующего психиатрического анамнеза. Все три обследуемые имели значительную потерю массы тела за короткий срок, а также аменорею [15].

Предменструальный синдром

На связь между предменструальными симптомами и симптомами посттравматического стресса при COVID-19 указали T. Takeda и соавт. в исследовании 2021 г. [16]. Поскольку психосоциальный стресс является фактором риска предменструальных симптомов, целью исследования стала оценка связи между предменструальными симптомами и стрессом,

вызванным COVID-19. Были проанализированы данные 871 ученицы с регулярным менструальным циклом. Участницы исследования заполняли опросник предменструальных симптомов, шкалу страха перед COVID-19 и пересмотренную версию шкалы влияния событий.

В середине декабря 2020 г. был проведен школьный опрос с выборкой из 1351 японской ученицы из двух государственных старших классов средней школы в Сендае, крупнейшем городе на северо-востоке Японии. Всего анкету заполнила 1141 студентка, 945 студенток имели регулярный менструальный цикл (25–38 дней).

Исследователи выявили связь между посттравматическим синдромом, обусловленным пандемией, и тяжестью предменструальных симптомов, в частности наличие боли во время и до менструации. В период пандемии наблюдались значительное увеличение случаев предменструального синдрома и усугубление имевшихся симптомов дисменореи [16].

Предменструальный синдром представляет собой совокупность различных поведенческих и физических симптомов, характерных для поздней лютеиновой фазы менструального цикла. Хотя точная патофизиология ПМС остается неизвестной, были названы возможные причины, включая гормональные колебания, серотонинергическую дисфункцию, дисфункцию гамма-аминомасляной кислоты, стрессовые жизненные события и неправильный образ жизни. Подростковый возраст – переходный период от детства к взрослой жизни. Этот период особенно уязвим для девочек-подростков, которые чаще страдают от посттравматического стрессового расстройства [17–19].

Влияет ли SARS-CoV-2 на яичники и овариальный резерв?

Геном SARS-CoV-2 кодирует четыре структурных белка. Наиболее важный из них – белок шипа (S) использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) в качестве клеточного рецептора для облегчения проникновения вируса в клетку-хозяина и слияния с клеточной мембраной [20, 21]. Недавние исследования показали, что проникновение SARS-CoV-2 в клетки также зависит от трансмембранной сериновой протеазы II типа (TMPRSS2) [22, 23].

Серия биоинформационных анализов и экспериментальных подтверждений продемонстрировала, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в желудочно-кишечном тракте, сердце, легких и почках [24–27].

По данным X.-W. Bian и соавт. (2020), РНК SARS-CoV-2 и вирусные частицы обнаруживаются во многих органах и тканях, включая яички и яичники. Это указывает на то, что SARS-CoV-2 может достигать репродуктивных органов. Яичник является ядром женской репродуктивной системы, и его повреждение способно привести к бесплодию [28].

M. Wu и соавт. (2021) изучили профили экспрессии мРНК ACE2 и TMPRSS2 в яичниках человека. Они также проанализировали коэкспрессию ACE2

и TMRSS2 в срезах яичников женщин разного возраста (от половой зрелости до менопаузы). Примерно 80% клеток яичников были положительными по ACE2 и TMRSS2. Кроме того, не наблюдалось изменений в экспрессии ACE2 и TMRSS2 в яичниках женщин разного возраста [29].

Инфекция SARS-CoV-2 может влиять на функцию яичников за счет прямого связывания с рецептором ACE2 или TMRSS2 либо косвенно через цитокиновый шторм.

M. Saadedine и соавт. (2022) сообщили, что инфекция COVID-19, вызывая цитокиновый шторм, изменяет ГГН-ось на всех уровнях, увеличивая уровень кортиколиберина, аденокортикотропного гормона и ГК. Кортикотропин-релизинг-гормон и ГК особенно вовлечены в подавление оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» на разных уровнях, что приводит к общему снижению амплитуды или частоты импульсов ЛГ и ановуляторным циклам и менструальным нарушениям. Предполагается, что подобные эффекты ослабевают, когда цитокиновый шторм разрешается и промежуточные и конечные продукты оси ГГН (ГК) возвращаются к физиологическим концентрациям. Сильное менструальное кровотечение после заражения COVID-19 также можно объяснить цитокиновым штормом, изменяющим лейкоцитарную среду эндометрия. Повышенные уровни цитокинов, особенно интерлейкина 1, действуют на разных уровнях ГГН-оси, активируя гипоталамус, гипофиз и надпочечники для увеличения продукции ГК. ГК, модулируемые прогестероном и эстрогеном, ингибируют секрецию ГнРГ гипоталамусом, изменяя секрецию ЛГ гипофизом, тем самым задерживая или ингибируя овуляцию и приводя к кратковременным нарушениям менструального цикла [30].

Обсуждение

Прямая вирусная атака, чрезмерная иммунная или воспалительная реакция и дисфункция ГГН-оси могут способствовать нарушению функции яичников, а также нарушению менструального цикла. Однако исследований среди пациентов в возрасте до 18 лет недостаточно. Напротив, исследования взрослых женщин репродуктивного возраста показывают, что изменения менструального цикла под влиянием коронавирусной инфекции (COVID-19) в клинической практике встречаются часто.

Девочки-подростки подвержены колебанию гормонального фона сильнее, чем взрослые женщины. Нарушения менструального цикла у них не редкость. В структуре общей гинекологической патологии аномальное маточное кровотечение пубертатного периода занимает одно из лидирующих мест – около 50% [31]. Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (АМКПП) относят к разряду дисфункциональных маточных кровотечений. АМКПП – многофакторное заболевание, обусловленное комплексом причин, в том числе гиповитаминозом, нарушением витаминного и минерального баланса, эмоциональными и физическими перегрузками, нарушением

биоритмов, а также бактериальной или вирусной инфекцией [32]. Пандемия COVID-19 – фактор, потенциально способствующий АМКПП.

В обзорном исследовании T. Ding и соавт. (2021) проанализировали состояние менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, инфицированных COVID-19, и сравнили маркеры овариального резерва и профили половых гормонов у пациенток с COVID-19 со здоровыми женщинами того же возраста. В исследовании участвовали 78 пациенток с COVID-19 репродуктивного возраста и моложе 50 лет. Результаты показали, что, хотя явных изменений менструального цикла не наблюдалось, женщины с COVID-19 имеют значительно более низкий уровень антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке крови и более высокий уровень тестостерона и пролактина. Результаты показали потенциальное снижение овариального резерва и репродуктивного потенциала за короткий период [33].

I.C. Madendag и соавт. (2022) также изучали менструальный цикл и овариальный резерв до и после COVID-19. 132 женщины в возрасте 18–40 лет были проверены на репродуктивную функцию в ранней фолликулярной фазе на основании больничных данных за период с января 2019 г. по июнь 2021 г. Уровни сывороточных ФСГ, ЛГ, эстрадиола, соотношение ФСГ к ЛГ и концентрация АМГ измерялись у каждой пациентки как до, так и после COVID-19. Средний возраст испытуемых составил 28 лет, а средний индекс массы тела – 23,6 кг/м². У троих из них имело место тяжелое течение COVID-19, 112 получали противовирусное лечение от COVID-19. Исходя из полученных результатов, авторы предположили, что вирус SARS-CoV-2 не влияет на овариальный резерв [34].

Ретроспективное исследование K. Li и соавт. (2020) показало, что средние концентрации половых гормонов и овариальный резерв у женщин детородного возраста (18–45 лет) с COVID-19 (среди 237 пациенток около 80% имели положительный результат на РНК SARS-CoV-2, остальные 20% пациенток были положительными на вирус-специфические антитела) существенно не изменились. Фактически у одной пятой части пациенток наблюдалось уменьшение менструального объема или удлинение цикла. Менструальные изменения у таких пациенток могут быть следствием транзиторных изменений половых гормонов, вызванных угнетением функции яичников на фоне стресса и перенесенного заболевания. Последующее наблюдение показало, что 84% вернулись к нормальному менструальному объему, а 99% – к нормальному циклу в течение одного-двух месяцев после выписки. Это позволяет предположить, что изменения менструального цикла, вызванные COVID-19, скорее всего были временными [35].

Ученые описали редкий случай аменореи как осложнения после COVID-19 у 27-летней женщины [36]. Восемью месяцами ранее пациентке диагностировали COVID-19, и с тех пор у нее было пропущено восемь менструальных циклов.

У пациентки поднялась температура на второй день менструального цикла, и в тот же день цикл прервался. Признаки метrorрагии отсутствовали. Отмечалась субфебрильная температура 37,5–37,8 °С в течение двух-трех дней. Имели место также миалгия, усталость, потливость, потеря аппетита и легкое нарушение сна.

Результаты гормонального обследования: ФСГ – 57,7 мМЕ/мл (менопаузальный диапазон – 26,7–133,4), ЛГ – 26,21 мМЕ/мл (менопаузальный диапазон – 5,16–61,1), прогестерон – 0,4 нг/мл (0,1–0,3 в фолликулярной фазе и 1,2–15,9 в лютеиновой фазе), эстрадиол – 10 пг/мл (менопаузальный уровень < 28 пг/мл), АМГ – 0,01 нг/мл (менопаузальный уровень < 0,2 нг/мл). Уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина и пролактина были в пределах нормы. Ферменты печени и функция почек также в пределах нормы. Больную направили к гинекологу для последующей эстроген-прогестероновой терапии. Через

месяц она сообщила о восстановлении менструального цикла [36].

Заключение

Пандемия коронавирусной инфекции усугубила проблему ПМС, дисменореи, нерегулярности менструального цикла, а также гипоталамической функциональной аменореи среди девочек подросткового возраста. Недостаточно данных о влиянии COVID-19 на женскую репродуктивную систему и изменениях в менструальном цикле среди различных возрастных групп: дети до 18 лет, женщины репродуктивного возраста от 18 лет и до менопаузы, женщины в менопаузе. Большая часть исследовательских работ направлена на диагностику и мониторинг взрослых женщин репродуктивного возраста. Необходимы дальнейшие клинические и фундаментальные исследования для мониторинга долгосрочного воздействия SARS-CoV-2 на репродуктивную систему у представительниц всех возрастных групп. ❧

Литература

1. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2021; 128 (8): 1214–1236.
2. Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): early report from the United States. *Diagnosis (Berl)*. 2020; 7 (2): 91–96.
3. Poudel P. Pattern of menstruation and its problem among adolescent girls: a school based cross-sectional study. *Int. J. Contemp. Pediatr.* 2022; 9 (7): 635.
4. Deligeoroglou E., Karountzos V., Tsimaris P., Deligeoroglou E. Endometriosis in adolescence: challenges and opportunities for managing future infertility. *Int. J. Gynecol. Clin. Pract.* 2018; 5 (1).
5. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 642755.
6. Todić I., Mihajlović S. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on menstrual cycle in young women. *Medicinski Podmladak*. 2022; 73 (2): 47–53.
7. Young E.A., Korszun A. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis in mood disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31 (1): 63–78.
8. Nicoletti I., Filippini P., Sfrappini M., et al. Catecholamines and pituitary function. *Horm. Res.* 1984; 19 (3): 158–170.
9. Schenker J.G., Meirou D., Schenker E. Stress and human reproduction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992; 45 (1): 1–8.
10. Functional hypothalamic amenorrhoea in adolescent girls as a result of stress-related conditions in COVID-19 pandemic situation. *Gynecology and Women's Health Care*. 2021 // doi.org/10.47485/2766-5879.1016.
11. Samarasinghe S., Avari P., Muralidhara K. Diagnosis and management of functional hypothalamic amenorrhoea – a case report. *Endocrine Abstracts*. 2018 // doi.org/10.1530/endoabs.55.wf2.
12. Hornberger L.L., Lane M.A. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*. 2020; 147 (1).
13. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (5): 1413–1439.
14. Vyver E., Han A.X., Dimitropoulos G., et al. The COVID-19 pandemic and canadian pediatric tertiary care hospitalizations for anorexia nervosa. *J. Adolesc. Health*. 2022; S1054–139X(22)00541-9.
15. Ünver H., Rodopman Arman A., Erdoğan A.B., İlbasım Ç. COVID-19 pandemic-onset anorexia nervosa: three adolescent cases. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022; 74 (12): 663–664.
16. Takeda T., Kai S., Yoshimi K. Association between premenstrual symptoms and posttraumatic stress symptoms by COVID-19: a cross-sectional study with Japanese high school students. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021; 255 (1): 71–77.
17. Bixo M., Ekberg K., Poromaa I.S., et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA A receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010) – a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 80: 46–55.
18. Hantsoo L., Epperson C.N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol. Stress*. 2020; 12: 100213.
19. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (2): 108–114.
20. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426 (6965): 450–454.

21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–280.e8.
22. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (13): 7001–7003.
23. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582.
24. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002; 532 (1–2): 107–110.
25. Hamming I., Timens W., Bulthuis M., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637.
26. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Response by Gheblawi et al. to letter regarding article, «angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2». *Circ. Res.* 2020; 127 (2): e46–e47.
27. Xu B., Kraemer M.U.G., Xu B., et al. Open access epidemiological data from the COVID-19 outbreak. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (5): 534.
28. Bian X.-W., Yao X.-H., Ping Y.-F., et al. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7 (9): 1414–1418.
29. Wu M., Ma L., Xue L., et al. Co-expression of the SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in human ovaries: identification of cell types and trends with age. *Genomics*. 2021; 113 (6): 3449–3460.
30. Saadedine M., El Sabeh M., Borahay M.A., Daoud G. The influence of COVID-19 infection-associated immune response on the female reproductive system. *Biol. Reprod.* 2022; ioac187.
31. Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (3): 99.
32. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П. и др. Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода – состояние гормонального фона. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (4): 136.
33. Ding T., Wang T., Zhang J., et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 635255.
34. Madendag I.C., Madendag Y., Ozdemir A.T. 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.
35. Li K., Chen G., Hou 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.
36. Puca E., Puca E. Premature ovarian failure related to SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Cases*. 2022; 13 (4): 155–158.

Menstrual Irregularities in Adolescents Caused by the COVID-19 Pandemic. Literature Review

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3}, I.V. Karachentsova, PhD^{3,4}, Yu.A. Kirillova³, M.A. Loshkareva⁵, A.V. Krasivskaya⁵

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

The COVID-19 pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused more than 620 million diseases and 6.5 million deaths worldwide as of September 2022, according to World Health Organization (WHO). Today we know that, its effect on the respiratory and nervous systems. Vessels (endothelium), myocardium, kidneys, gastrointestinal tract and other organs are also affected. However, the impact of COVID-19 on the reproductive system and subsequent changes in the menstrual cycle insufficiently explored. The goal of the review is to study the impact of the coronavirus pandemic on the female reproductive system, in particular on the menstrual cycle of adolescent girls. The review includes clinical studies aimed at studying the impact of coronavirus infection (COVID-19) on reproductive function in adolescent girls. We searched for data in PubMed, Google Scholar and Cochrane Library search engines. Searching PubMed, Google Scholar, and Cochrane Library databases using keywords, 514 studies were found. Further, 42 articles were screened. During the selection, 30 articles were examined, selected by title and abstract of studies over the past few years. A full-text analysis of the selected studies was performed, as a result of which 11 studies were eligible for a qualitative synthesis.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, menstrual cycle, girls, teenagers