

## ПОСТКОВИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА



Ризаева Малика Абдуманнаповна, Ризаев Жасур Алимджанович, Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

## ГЕМОСТАЗ ВА ЭНДОТЕЛИАЛ ФУНКЦИЯНИНГ КОВИДДАН КЕЙИНГИ БУЗИЛИШЛАРИ РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ГИНЕКОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ҚАЙТА КЕЛИШИ ХАВФ ОМИЛЛАРИ СИФАТИДА

Ризаева Малика Абдуманнаповна, Ризаев Жасур Алимджанович, Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

## POST-COVID-19 HEMOSTASIS AND ENDOTHELIAL FUNCTION DISORDERS AS RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF GYNECOLOGIC DISEASES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Rizaeva Malika Abdumannapovna, Rizaev Jasur Alimdjanovich, Kattakhodjaeva Makhmuda Khamdamovna Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 дан кейин аёлларда гинекологик касалликлар кечишининг ўзига хос хусусиятларини ва рецидивлар шаклланишида гемостаз ва эндотелиал функция бузилишларининг ролини аниқлашдан ibорат. Материаллар ва усуллар: COVID-19 ўтказган 253 нафар репродуктив ёшидаги аёллар текширилди. Гинекологик касалликларнинг клиник кечиши, гемостаз кўрсаткичлари, эндотелиал функция, цитокинлар (ИЛ-6, ЎНО- $\alpha$ ) ва микроэлементлар даражаси баҳоланди. 180 нафар бемор проспектив текширувдан ўтказилди (асосий гуруҳ - 95, таққослаш гуруҳи - 55, назорат гуруҳи - 30 нафар). Натижалар: гинекологик касалликларнинг асоратли кечиши беморларнинг 64 фоизда, рецидивлар эса 36 фоизда аниқланди. Энг юқори хавф COVID-19 нинг ўрта ogир шаклдан кейин қайд этилган (73,3%;  $\chi^2=6,24$ ;  $p=0,044$ ). Эндотелиал дисфункция (NO нинг пасайиши), гиперкоагулятсия (фибриногеннинг ошиши), сурункали яллигланиш (ИЛ-6 ва ЎНО- $\alpha$  нинг ошиши) ва D витамини, магний ва рух танқислиги белгилари аниқланди. Хулосалар: гемостаз ва эндотелиал функциянинг ковиддан кейинги бузилишлари гинекологик касалликларнинг қайталанишида муҳим омил ҳисобланади. Комплекс реабилитация клиник натижаларни яхшилайти.

**Калит сўзлар:** COVID-19, постковид синдроми, гемостаз, эндотелиал дисфункция, гинекологик касалликлар.

**Abstract.** The aim of the study was to study the characteristics of the course of gynecological diseases in women after COVID-19 and the role of hemostatic and endothelial dysfunction in the formation of relapses. Materials and methods: 253 women of reproductive age who had COVID-19 were examined. The clinical course of gynecological diseases, hemostasis parameters, endothelial function, cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and the level of trace elements were assessed. A total of 180 patients were prospectively examined (the main group - 95, comparison - 55, control - 30). Results: complicated course of gynecological diseases was detected in 64% of patients, relapses - in 36%. The highest risk was noted after the moderate form of COVID-19 (73.3%;  $\chi^2 = 6.24$ ;  $p = 0.044$ ). Signs of endothelial dysfunction (decreased NO), hypercoagulability (increased fibrinogen), chronic inflammation (increased IL-6 and TNF- $\alpha$ ), and vitamin D, magnesium, and zinc deficiencies were identified. Conclusions: Post-COVID-19 hemostatic and endothelial dysfunction are significant factors in the recurrence of gynecological diseases. Comprehensive rehabilitation improves clinical outcomes.

**Keywords:** COVID-19, post-COVID syndrome, hemostasis, endothelial dysfunction, gynecological diseases.

**Введение.** Постковидный синдром в настоящее время рассматривается не только как комплекс респираторных, неврологических и астенических проявлений, но и как системное сосуди-

сто-воспалительное состояние, при котором длительно сохраняются нарушения микроциркуляции, гемостаза и эндотелиальной функции. После перенесённой SARS-CoV-2-инфекции у части па-

циентов описаны признаки эндотелиальной активации, дисбаланса вазоактивных медиаторов, повышения экспрессии тканевого фактора, активации тромбоцитов, усиления образования фибрина и нарушения фибринолиза [1, 2]. Эти изменения формируют состояние хронической субклинической гиперкоагуляции и микрососудистой дисфункции, которое может сохраняться даже после клинического выздоровления и приобретает особое значение у женщин репродуктивного возраста, поскольку репродуктивная система отличается высокой сосудистой зависимостью и чувствительностью к изменениям локального кровотока [3].

Физиологическое функционирование яичников, эндометрия и маточно-плацентарного сосудистого русла основано на тонко регулируемом взаимодействии ангиогенеза, эндотелиальной проницаемости, локального иммунного ответа, свёртывающей и фибринолитической систем. Циклическая трансформация эндометрия, овуляция, имплантационная готовность и нормальное течение менструального цикла невозможны без полноценной микроциркуляции и сбалансированного гемостаза [4]. Поэтому постковидное повреждение эндотелия, сопровождающееся снижением биодоступности оксида азота, повышением уровня провоспалительных цитокинов, нарушением сосудистой реактивности и активацией коагуляционного каскада, теоретически может способствовать поддержанию хронического воспаления в тканях малого таза, ухудшению трофики эндометрия и нарушению репаративных процессов после перенесённых гинекологических заболеваний [5].

Особую клиническую значимость данная проблема приобретает при рецидивирующем течении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, нарушениях менструально-овариального цикла, гиперпластических процессах эндометрия, эндометриозе и других гинекологических состояниях, в патогенезе которых существенную роль играют воспаление, ангиогенез, тканевая гипоксия, иммунный дисбаланс и локальные нарушения гемостаза. По данным ряда исследований, после COVID-19 у женщин репродуктивного возраста могут наблюдаться изменения характера менструаций, аномальные маточные кровотечения, удлинение или укорочение цикла, а также лабораторные признаки активации свёртывающей системы, включая повышение

уровня D-димера и фибриногена [6, 7]. Эти данные позволяют рассматривать постковидные гемостазиологические и эндотелиальные нарушения как возможные факторы, способные повышать риск персистенции воспаления, неполноценной регенерации тканей и повторного клинического проявления ранее пролеченных гинекологических заболеваний.

Несмотря на накопление данных о сосудистых и коагуляционных последствиях COVID-19, их роль в формировании рецидивирующего течения гинекологической патологии остаётся недостаточно изученной. Большинство имеющихся работ посвящено общесоматическим, кардиоваскулярным и тромботическим осложнениям постковидного периода, тогда как вопросы влияния эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза на состояние репродуктивной системы требуют дальнейшего клинико-лабораторного анализа [8]. В связи с этим изучение постковидных изменений гемостаза и эндотелиальной функции у женщин репродуктивного возраста представляет научный и практический интерес, поскольку может способствовать уточнению механизмов рецидивирования гинекологических заболеваний, совершенствованию диагностических подходов и разработке патогенетически обоснованных профилактических мероприятий.

Для нумерации ссылок можно использовать источники о постковидной эндотелиальной дисфункции, нарушениях коагуляции и изменениях менструального цикла после COVID-19, включая современные обзоры по long COVID и эндотелииту, работы о COVID-ассоциированных нарушениях маточного кровотечения и исследования гемостаза у женщин с менструально-овариальными расстройствами.

**Цель исследования** - оценить роль постковидных нарушений гемостаза и эндотелиальной функции в развитии и рецидивировании гинекологической патологии.

**Результаты исследования.** В исследование были включены 253 женщины репродуктивного возраста, перенесшие коронавирусную инфекцию COVID-19 и находившиеся под наблюдением по поводу различных гинекологических заболеваний. Анализ клинико-anamnestических данных показал, что тяжесть перенесённой коронавирусной инфекции оказывала существенное влияние на характер течения гинекологической патологии в постковидном периоде.

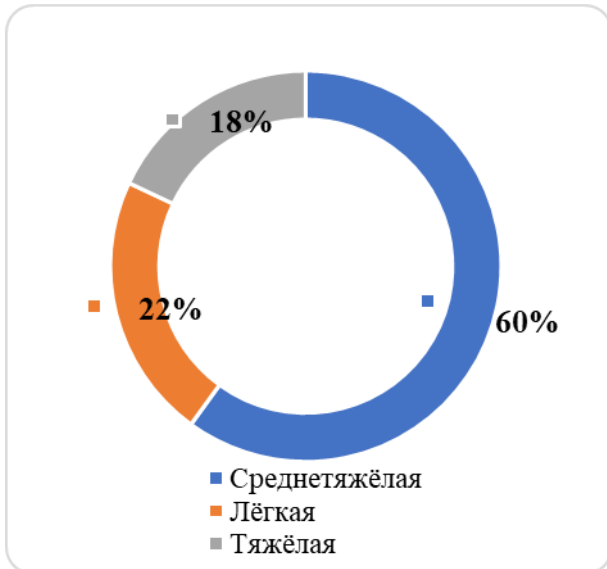
**Таблица 1.** Распределение пациенток в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19

Формы COVID-19	n	%
Лёгкая форма	56	22,1
Среднетяжёлая форма	151	59,7
Тяжёлая форма (с пневмонией)	46	18,2
Всего	253	100,0

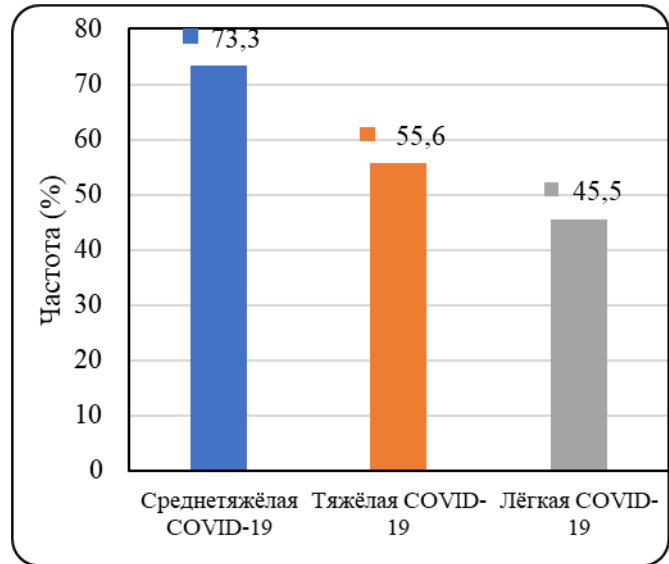
**Таблица 2.** Частота осложнённого течения гинекологических заболеваний в зависимости от тяжести COVID-19

Форма COVID-19	n	Основной срок госпитализации	Осложнённое течение (n, %)	$\chi^2$	p
Лёгкая	11	3–8 недель	5 (45,5 %)		
Среднетяжёлая	30	5–12 недель	22 (73,3 %)	6,24	0,044
Тяжёлая (пневмония)	9	5–8 недель	5 (55,6 %)		

Примечание:  $\chi^2 = 6,24$ ;  $p = 0,044$  различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Критерий  $\chi^2$  Пирсона применён для оценки зависимости между тяжестью перенесённой COVID-19 и частотой осложнённого течения гинекологических заболеваний.



**Рис. 1.** Распределение пациенток по степени тяжести перенесённой COVID-19



**Рис. 2.** Частота осложнённого течения гинекологических заболеваний после перенесённой COVID-19

**Таблица 3.** Характеристика исследуемых групп на проспективном этапе исследования

Группа	n	Характеристика
Основная	95	Комплексная терапия, нутритивная поддержка, физиотерапия
Группа сравнения	55	Стандартное лечение
Контрольная	30	Практически здоровые женщины
Всего	180	-

**Таблица 4.** Показатели микронутриентного статуса обследованных женщин

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
Витамин D, нг/мл	17,2 ± 3,8	14,6 ± 4,1	27,9 ± 3,5
Магний, ммоль/л	0,72 ± 0,06	0,68 ± 0,05	0,82 ± 0,04
Цинк, мкмоль/л	9,3 ± 1,1	8,6 ± 1,0	12,1 ± 1,2
Кальций, ммоль/л	2,09 ± 0,08	2,03 ± 0,09	2,28 ± 0,07

**Таблица 5.** Показатели гемостаза и эндотелиальной функции у пациенток исследуемых групп (M ± SD)

Показатель	основная группа (n=95)	группа сравнения (n=55)	Контрольная группа (n=30)
АЧТВ, с	28,4 ± 3,1*	29,1 ± 2,8*	24,7 ± 2,5
ПТИ, %	88,3 ± 6,5*	90,1 ± 7,2	86,5 ± 5,8
Фибриноген, г/л	5,9 ± 0,6**	4,8 ± 0,7*	3,3 ± 0,5
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	265,0 ± 6,5**	258,0** ± 4,9	222,8 ± 7,4
Концентрация NO, мкмоль/л	19,6 ± 2,3*	18,2 ± 2,5*	24,7 ± 2,1

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 6.** Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных пациенток

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	12,8 $\pm$ 2,1	15,2 $\pm$ 2,6	7,6 $\pm$ 1,3
ИЛ-6, пг/мл	9,3 $\pm$ 1,9	11,7 $\pm$ 2,2	4,8 $\pm$ 1,1

Как видно из таблицы 1, преобладающее большинство обследованных женщин перенесли COVID-19 в среднетяжёлой форме (59,7%). Тяжёлое течение заболевания с развитием вирусной пневмонии отмечалось у 18,2% пациенток. Полученные данные свидетельствуют о значительной распространённости среднетяжёлых форм коронавирусной инфекции среди женщин репродуктивного возраста, что согласуется с литературными данными [2, 4].

Для оценки влияния тяжести перенесённой инфекции на течение гинекологических заболеваний был проведён сравнительный анализ частоты осложнённых форм заболевания.

Согласно данным таблицы 2, наиболее высокий риск осложнённого течения гинекологических заболеваний наблюдался у женщин после среднетяжёлой формы COVID-19 (73,3%). Статистически значимые различия между группами подтверждают влияние перенесённой коронавирусной инфекции на последующее состояние репродуктивной системы женщин [3, 5].

Представленные на рисунке 1 данные демонстрируют преобладание среднетяжёлых форм заболевания среди обследованных пациенток. Именно данная группа характеризовалась наиболее высокой частотой осложнённого течения гинекологической патологии в постковидном периоде.

Анализ данных рисунка 2 показывает, что максимальная частота осложнений зарегистрирована у пациенток после среднетяжёлого течения коронавирусной инфекции. Вероятно, это связано с длительным сохранением системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции [1, 6].

Следующим этапом исследования стала оценка эффективности разработанной лечебно-реабилитационной программы.

Для оценки роли микронутриентных нарушений в патогенезе гинекологических заболеваний был проведён анализ содержания витамина D и основных микроэлементов.

Как видно из таблицы 4, у пациенток после перенесённой коронавирусной инфекции выявлены признаки выраженного дефицита витамина D, магния и цинка. Недостаточность данных микроэлементов может способствовать поддержанию хронического воспалительного процесса и ухудшению репродуктивного здоровья женщин [7, 8].

Для изучения активности системного воспаления проведено определение концентрации провоспалительных цитокинов.

Как видно из таблицы 5, у пациенток, перенёвших COVID-19, выявлены достоверные нарушения гемостаза и эндотелиальной функции. Отмечалось повышение уровня фибриногена и количества тромбоцитов, а также увеличение АЧТВ по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в основной группе.

Снижение концентрации оксида азота (NO) до 19,6 $\pm$ 2,3 и 18,2 $\pm$ 2,5 мкмоль/л против 24,7 $\pm$ 2,1 мкмоль/л в контрольной группе свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции. Полученные результаты подтверждают наличие гиперкоагуляционных и эндотелиальных нарушений у женщин с гинекологической патологией после перенесённого COVID-19, что может способствовать осложнённому течению заболеваний репродуктивной системы.

Данные таблицы 6 свидетельствуют о значительном повышении уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 у женщин после перенесённой коронавирусной инфекции. Наиболее высокие показатели отмечались в группе сравнения, что подтверждает наличие хронического системного воспаления в постковидном периоде [9, 10,11,12].

**Обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что перенесённая коронавирусная инфекция оказывает значительное влияние на течение гинекологических заболеваний. В основе выявленных нарушений лежат эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, хроническое воспаление и микронутриентная недостаточность. Длительное сохранение повышенных концентраций провоспалительных цитокинов способствует хронизации воспалительных процессов и ухудшению клинического течения заболеваний органов малого таза.

Особого внимания заслуживает выявленная взаимосвязь между тяжестью перенесённой COVID-19 и частотой осложнённых форм гинекологической патологии. Наиболее неблагоприятные результаты зарегистрированы у пациенток после среднетяжёлой формы инфекции, что требует разработки индивидуализированных программ диспансерного наблюдения и медицинской реабилитации.

Включение нутритивной поддержки, направленной на коррекцию дефицита витамина D, магния и цинка, а также использование физиотерапевтических методов способствовало улучшению клинико-лабораторных показателей и снижению частоты рецидивов заболевания.

## Выводы:

1. У женщин репродуктивного возраста после перенесённой COVID-19 отмечается высокая частота осложнённого течения гинекологических заболеваний.

2. Наиболее высокий риск неблагоприятного течения наблюдается после среднетяжёлой формы коронавирусной инфекции.

3. Постковидный период характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления, гиперкоагуляции и микронутриентной недостаточности.

4. У пациенток выявлено достоверное повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также снижение концентрации витамина D, магния и цинка.

5. Комплексная лечебно-реабилитационная программа способствует улучшению клинических результатов и снижению частоты рецидивов гинекологических заболеваний.

## Литература:

1. Зейнитдинова З.А., Ризаев Ж.А., Орипов Ф.С. Степень цитологического поражения эпителия слизистой оболочки щеки при COVID-19 // Журнал биомедицины и практики. - 2022. - Т. 7, № 2. - С. 156–163. DOI: 10.5281/zenodo.6589127.
2. Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш. COVID-19: взгляды на иммунологические аспекты слизистой оболочки рта // International Scientific Review of the Problems and Prospects of Modern Science and Education. - 2022.
3. Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш. Оценка особенностей изменения слизистой оболочки и состояния полости рта при COVID-19 // Журнал биомедицины и практики. - 2022. - Т. 7, № 4.
4. Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш. Особенности поражения полости рта при инфекции SARS-CoV-2 // Stomatologiya. - 2021. - № 2(83). - С. 59–63.
5. Ризаев Ж.А., Зейнитдинова З.А., Кушаков Б.Ж. Патоморфологические проявления COVID-19 в полости рта, роль слюны в распространении вируса // Проблемы биологии и медицины. - 2021. - № 3(120). - С. 97–101.
6. Ризаев Ж.А., Кушаков Б.Ж., Рустамова Д.А., Зейнитдинова З.А. Проявления коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в полости рта // Журнал биомедицины и практики. - 2022. - Т. 7, № 2. - С. 102–107. DOI: 10.5281/zenodo.6589075.
7. Ризаев Ж.А., Ризаев Э.А., Ахмадалиев Н.Н. Коронавирус касаллиги COVID-19: мелатонининг физиологик таъсири нуқтаи назаридан муаммонинг замонавий кўриниши // Journal of Biomedicine and Practice. - 2020. - № SI. - С. 7–18. DOI: 10.26739/2181-9300-2020-SI-1.
8. Умурзаков З.Б., Ризаев Ж.А., Умиров С.Э. Основы обеспечения адекватной организации профилактики COVID-19 // Проблемы биологии и медицины. - 2021. - № 2(127). - С. 134–140.

9. Alimjanovich R.J., Shavkatovna A.M., Saidolimovich K.A., Isamiddinovich K.A. Clinical and immunological aspects of the relationship of the oral cavity and COVID-19 // Thematics Journal of Education. - 2022. - Vol. 7, No. 2.

10. Fattaeva D.R., Rizaev J.A., Rakhimova D.A. Efficiency of different modes of therapy for higher sinus after COVID-19 in chronic obstructive pulmonary disease // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. - 2021. - Vol. 25, Issue 1. - P. 6378–6383.

11. Rizaev J.A., Ahrorova M.Sh., Kubaev A.S., Khazratov A.I. Morphological changes in the oral mucous membrane in patients with COVID-19 // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2022. - Vol. 12, No. 5. - P. 466–470. DOI: 10.5923/j.ajmms.20221205.04.

12. Rizaev J.A., Rizaev E.A., Akhmadaliev N.N. Current view of the problem: a new approach to COVID-19 treatment // Medico-Legal Update. - 2020. - Vol. 20, No. 4. - P. 1103–1109.

13. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2020. - Vol. 18, No. 5. - P. 1023–1026.

## **ПОСТКОВИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

*Ризаева М.А., Ризаев Ж.А., Каттаходжаева М.Х.*

**Резюме.** Цель исследования: изучить особенности течения гинекологических заболеваний у женщин после COVID-19 и роль нарушений гемостаза и эндотелиальной функции в формировании рецидивов. Материалы и методы: обследованы 253 женщины репродуктивного возраста, перенесшие COVID-19. Оценивались клиническое течение гинекологических заболеваний, показатели гемостаза, эндотелиальной функции, цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и уровень микроэлементов. Проспективно обследованы 180 пациенток (основная группа - 95, сравнения - 55, контроль - 30). Результаты: осложнённое течение гинекологических заболеваний выявлено у 64% пациенток, рецидивы - у 36%. Наиболее высокий риск отмечен после среднетяжёлой формы COVID-19 (73,3%;  $\chi^2=6,24$ ;  $p=0,044$ ). Установлены признаки эндотелиальной дисфункции (снижение NO), гиперкоагуляции (повышение фибриногена), хронического воспаления (повышение ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и дефицита витамина D, магния и цинка. Выводы: постковидные нарушения гемостаза и эндотелиальной функции являются значимыми факторами рецидивирования гинекологических заболеваний. Комплексная реабилитация улучшает клинические исходы.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, гемостаз, эндотелиальная дисфункция, гинекологические заболевания.