

Менопаузальная гормональная терапия и течение COVID-19

М.В. Аверьянова ✉, О.В. Якушевская, С.В. Юренева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить симптомы и тяжесть течения коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, у пациенток в пери- и постменопаузе на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ) различных форм (пероральной и трансдермальной) и при ее отсутствии.

Дизайн: ретроспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 93 пациентки в пери- и постменопаузе, перенесшие инфекцию, вызываемую вирусом SARS-CoV-2, в разных условиях: на фоне пероральной МГТ (первая группа, $n = 22$), трансдермальной МГТ (вторая группа, $n = 22$) с применением стандартных и низких доз препаратов в обеих группах и без МГТ (третья группа, или группа сравнения, $n = 49$).

Проводился опрос пациенток о симптомах, длительности, тяжести течения и терапии COVID-19.

Результаты. Длительность заболевания COVID-19, а также частота различных симптомов болезни (кашель, боль в горле, тошнота, диарея, астения, боли в мышцах, головная боль и др.) у пациенток, не использовавших МГТ и применявших пероральную либо трансдермальную МГТ, статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

При объединении пациенток с пероральной и трансдермальной МГТ в одну группу и сравнении ее с группой без МГТ обнаружено, что тяжелое течение COVID-19 статистически значимо чаще ($p = 0,03$) встречалось у женщин, не применявших МГТ.

Заключение. Поиск путей терапии острой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, до сих пор актуален, на решение этой задачи направлены усилия научно-исследовательских лабораторий по всему миру.

В публикуемом исследовании женщины, применявшие МГТ, реже имели тяжелое течение коронавирусной инфекции, чем пациентки без МГТ. Требуется дополнительные исследования для поиска защитных механизмов половых стероидов в отношении коронавирусной инфекции, чтобы в дальнейшем медицинские работники были готовы локализовать данную инфекцию и справиться с ней как можно скорее.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, COVID-19, коронавирусная инфекция, иммунная система, эстрогены.

Для цитирования: Аверьянова М.В., Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия и течение COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(5):69–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-69-74

Menopausal Hormone Therapy and the Course of COVID-19

M.V. Averyanova ✉, O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim: To assess the symptoms and severity of the coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in peri- and postmenopausal patients on the background of various types of MHT (oral and transdermal) and in its absence.

Design: a retrospective, cohort study.

Materials and methods. The study included 93 postmenopausal patients who had an infection caused by the SARS-CoV-2 virus, against the background of oral MHT - group 1, transdermal MHT - group 2 at standard and low doses, without MHT - group 3 comparison. A survey of patients was conducted, including information about the symptoms, severity of the course and ongoing therapy for COVID-19.

Results. Duration of COVID-19 illness, as well as the frequency of various symptoms of the disease (cough, rhinitis, sore throat, weakness, muscle pain, fever, diarrhea, nausea, headaches) not using MHT and using various forms of MHT (oral and transdermal) did not differ significantly. When patients using oral and transdermal MHT were combined into one group and compared with the group not taking MHT, it was found that severe COVID-19 was significantly more common in the group not taking MHT.

Conclusions. In our study, individuals who took MHT had a significantly significantly milder course of coronavirus infection compared to women who did not use MHT. More research is needed to find protective mechanisms of sex steroids against coronavirus infection in order to continue to be ready to localize and manage this infection as soon as possible.

Keywords: Menopausal hormone therapy, COVID-19, coronavirus infection, immune system, estrogens.

For citation: Averyanova M.V., Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal hormone therapy and the course of COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(5):69–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-69-74

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 — это опасное для жизни инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, который впервые был обнаружен в китайском городе Ухань в ноябре 2019 года и после этого быстро распространился по всему миру. В марте 2020 года ВОЗ классифицировала COVID-19 как пандемическое заболевание [1].

Согласно данным ВОЗ, по состоянию на 24 мая 2023 года во всем мире было зарегистрировано 766 895 075 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, из них 6 935 889 летальных [2]. Описаны явные гендерные различия в исходах COVID-19. При одинаковом уровне заражения мужчин и женщин одного региона пациенты мужского пола сталкиваются с более высоким риском госпитализации

✉ Аверьянова Марина Владимировна / Averyanova, M.V. — E-mail: m_averyanova@oparina4.ru



и смерти, чем больные женского пола [3]. У женщин, находящихся в пре- и постменопаузе, вероятность тяжелого течения COVID-19 и смерти от заболевания ниже, чем у мужчин того же возраста [4–6]. Мужской пол определен как фактор риска тяжелого течения COVID-19 [6–9]. Это позволяет предположить наличие определенных защитных механизмов женского организма, обусловленных благоприятным влиянием половых гормонов, в частности эстрогенов, на клиническое течение и исходы COVID-19¹.

В исследовании R. Costeira и соавт. с участием 152 637 пациенток в возрасте 40–60 лет обнаружено, что женщины в постменопаузе имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19, чем женщины в пременопаузе [10]. В ряде работ, среди которых метаанализ, получены данные о том, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) снижает риск тяжелого течения COVID-19 и ассоциирована с более низкой вероятностью смерти от всех причин, связанных с COVID-19 (ОШ = 0,28; 95%-й ДИ: 0,18–0,44), у женщин в постменопаузе [4, 11–13].

Установлено, что эстрогены влияют на множество компонентов врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Эстрогены могут оказывать противовоспалительное действие при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на различных стадиях: начиная от повышения противовирусной резистентности отдельных клеток и заканчивая подавлением продукции провоспалительных цитокинов [14].

С учетом весьма убедительной доказательной базы в отношении положительного влияния МГТ на клиническое течение COVID-19 представляется актуальным изучение воздействия различных видов МГТ на течение этого заболевания. В настоящее время в международных медицинских источниках нами не обнаружено исследований, в которых анализировалось бы влияние различных способов доставки МГТ у женщин в пери- и постменопаузе на течение инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

Цель исследования: оценить симптомы и тяжесть течения коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, у пациенток в пери- и постменопаузе на фоне менопаузальной гормональной терапии различных форм (пероральной и трансдермальной) и при ее отсутствии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование выполнялось в отделении гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с ноября 2021 по март 2023 года.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 11 от 11 ноября 2021 года). Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были пери- и постменопауза (в том числе хирургическая менопауза в результате овариоэктомии).

Критериями исключения являлись: ВИЧ-инфекция и другие врожденные и приобретенные иммунодефициты; наличие системных, онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также заболеваний соединительной ткани в анамнезе.

В исследование были включены 93 пациентки в пери- и постменопаузе, которые перенесли инфекцию, вызывае-

мую вирусом SARS-CoV-2, в разных условиях: на фоне пероральной МГТ ($n = 22$, первая группа), трансдермальной МГТ ($n = 22$, вторая группа) с применением стандартных и низких доз препаратов в обеих группах и без МГТ ($n = 49$, третья группа, или группа сравнения). Проводился опрос пациенток, включавший вопросы о симптомах, длительности, тяжести течения и терапии COVID-19.

В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» случаи заболевания считали подтвержденными при: положительном результате лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 (с применением методов амплификации нуклеиновых кислот) или на наличие антигена SARS-CoV-2 (с применением иммунохроматографического анализа) вне зависимости от клинических проявлений; положительном результате исследования на антитела IgA, IgM, IgG у пациенток с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19. Критериями легкого течения COVID-19 являлись температура не выше субфебрильной ($< 38^{\circ}\text{C}$) и отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения. Среднетяжелое и тяжелое течение заболевания констатировали на основании медицинских документов, содержащих информацию о степени тяжести COVID-19 [15].

Все полученные сведения заносили в специально разработанную анкету с последующим оформлением базы данных в формате таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 13.5.0.

Количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. По количественным параметрам с нормальным распределением данные в тексте и таблицах представлены в виде $M (SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. Для качественных показателей были рассчитаны частоты (%). С целью установления различий между группами для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA для нескольких групп, затем проводили попарное сравнение групп с помощью t -критерия Стьюдента для двух независимых выборок. С целью сравнения независимых выборок по дихотомическим показателям и установления статистически значимых различий между ними использовали метод хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при попарном сравнении групп применяли точный критерий Фишера для небольших выборок.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05, с учетом поправки Бонферрони на непрерывность при сравнении трех групп он составил 0,017 (0,05/3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестические данные пациенток и сведения о препаратах, применявшихся в группах пероральной и трансдермальной МГТ, представлены в таблицах 1, 2.

Средний возраст пациенток в группах пероральной и трансдермальной МГТ статистически значимо не различался ($p = 0,417$). Пациентки с пероральной МГТ были статистически значимо старше женщин, не применявших МГТ ($p = 0,014$). Курящих женщин было значительно больше

¹ COVID-19 National Emergency Response Center; Epidemiology and Case Management Team; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea. Osong Public Health Res. Perspect. 2020; 11(2): 85–90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05

в группе без МГТ, чем в группе, получавшей трансдермальную МГТ ($p = 0,016$) (см. табл. 1).

Как показано в таблице 3, длительность заболевания COVID-19, а также частота различных симптомов болезни у па-

циенток, не применявших МГТ и использовавших пероральную или трансдермальную МГТ, статистически значимо не различались, за исключением частоты ринита. У женщин с трансдермальной МГТ в сравнении с женщинами, использовавшими

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestические данные пациенток исследуемых групп
Clinical and anamnesic information of patients in study groups

Показатели	Группа 1 (пероральная МГТ, n = 22)	Группа 2 (трансдермальная МГТ, n = 22)	Группа 3 (без МГТ, n = 49)	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
Возраст, лет, M (SD)	54,2 (3,7)	53,3 (3,66)	51,8 (3,72)	0,014	0,118	0,417
ИМТ, кг/м ² , M (SD)	23,8 (3,13)	23,8 (2,54)	23,8 (2,87)	0,963	0,971	0,992
Курение, n (%)	1 (4,5)	0	11 (22,4)	0,063	0,016	0,312

Примечание. В таблицах 1, 3 критический уровень значимости (p) с поправкой Бонферрони: $0,05/3 = 0,017$.
Note. In Tables 1, 3, the significance level (p) is given with Bonferroni adjustment: $0.05/3 = 0.017$.

Таблица 2 / Table 2

Препараты, применявшиеся в группах менопаузальной гормональной терапии
Medicinal products used in menopausal hormonal therapy groups

Группы	Препараты
Группа 1 (пероральная МГТ, n = 22)	- эстрадиол + дидрогестерон (n = 17); - эстрадиол + дроспиренон (n = 4); - тиболон (n = 1)
Группа 2 (трансдермальная МГТ, n = 22)	- эстрадиол + микронизированный прогестерон (n = 12); - эстрадиол (n = 7); - эстрадиол + дидрогестерон (n = 3)

Таблица 3 / Table 3

Характер течения и виды терапии COVID-19 у пациенток исследуемых групп
COVID-19 course and therapies in patients in study groups

Показатель	Группа 1 (пероральная МГТ, n = 22)	Группа 2 (трансдермальная МГТ, n = 22)	Группа 3 (без МГТ, n = 49)	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
Длительность заболевания COVID-19, дней, M (SD)	12,9 (5,6)	14,8 (9,8)	16,3 (12,0)	0,207	0,617	0,424
Температура, °C, M (SD)	38,2 (0,971)	37,9 (0,936)	38,3 (0,872)	0,869	0,323	0,242
Кашель, n (%)	12 (54,5)	7 (31,8)	31 (63,3)	0,696	0,452	0,452
Боль в горле, n (%)	12 (54,5)	7 (31,8)	24 (49,0)	0,095	0,228	0,867
Ринит, n (%)	7 (31,8)	9 (40,9)	20 (40,8)	0,166	0,806	0,008
Тошнота, n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	1 (2,0)	0,173	0,173	1,000
Диарея, n (%)	0	1 (4,5)	6 (12,2)	0,087	0,315	0,312
Астения, n (%)	18 (81,8)	18 (81,8)	39 (79,6)	0,828	0,828	1,000
Аносмия, n (%)	15 (68,2)	14 (63,6)	35 (71,4)	0,782	0,512	0,751
Пневмония, n (%)	4 (18,2)	3 (13,6)	15 (30,6)	0,274	0,129	0,681
Миалгия, n (%)	14 (63,6)	13 (59,1)	30 (61,2)	0,847	0,865	0,757
Головная боль, n (%)	12 (54,5)	12 (54,5)	32 (65,3)	0,388	0,388	1,000
Тяжелое течение COVID-19, n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	13 (26,5)	0,096	0,096	1,000
Терапия интерфероном, n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	5 (10,2)	0,885	0,885	1,000
Терапия антикоагулянтами, n (%)	3 (13,6)	6 (27,3)	11 (22,4)	0,389	0,660	0,263
Антибактериальная терапия, n (%)	7 (31,8)	7 (31,8)	25 (51,0)	0,133	0,133	1,000
Терапия глюкокортикоидами, n (%)	1 (4,5)	3 (13,6)	3 (6,1)	0,790	0,293	0,295

пероральную МГТ, ринит встречался чаще ($p = 0,008$). Тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 26,5% пациенток, не использовавших МГТ, и с одинаковой частотой (9,1%) у женщин, применявших пероральную или трансдермальную МГТ.

При объединении пациенток с пероральной и трансдермальной МГТ в одну группу ($n = 44$) и сравнении ее с группой без МГТ ($n = 49$) обнаружено, что тяжелое течение COVID-19 статистически значимо чаще встречалось у женщин, не применявших МГТ ($p = 0,030$) (рис.).

Вероятность тяжелого течения COVID-19 в группе пациенток, использовавших МГТ, была ниже, чем в группе без МГТ (ОШ = 0,27; 95%-й ДИ: 0,08–0,92).

ОБСУЖДЕНИЕ

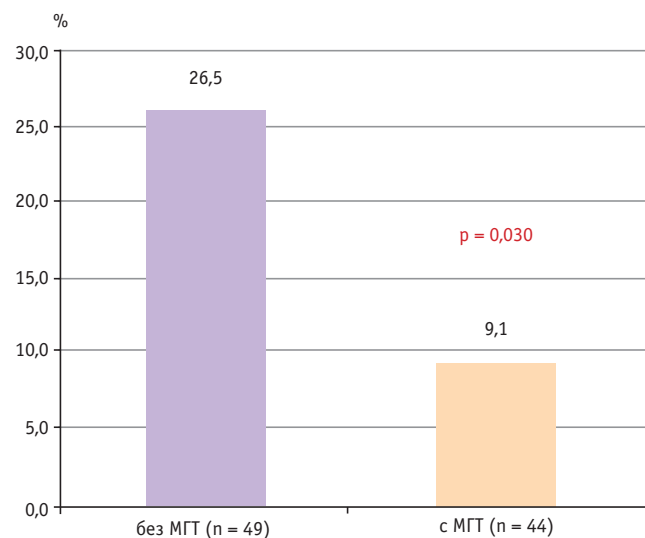
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (ранее — 2019-nCoV) в короткие сроки после ее появления в Ухане достигла масштабов пандемии [16]. Это привело к принятию широкого спектра мер во всем мире с объявлением чрезвычайной ситуации и ограничениями в повседневной жизни.

Рядом авторов была показана связь между приемом женщинами эстрадиола в составе МГТ и снижением риска смерти от COVID-19 [10, 12].

В настоящем исследовании тяжелое течение COVID-19 обнаружено практически у каждой четвертой пациентки в пери- и постменопаузе, не использовавшей МГТ (26,5%), а при применении МГТ значительно реже — у каждой 11-й пациентки ($p = 0,030$). При этом частота тяжелого течения заболевания в группах с разным путем введения МГТ (пероральным или трансдермальным) не различалась и составила по 9,1% ($p = 1,000$).

Крупномасштабные данные самонаблюдений, полученные из британского приложения для отслеживания симптомов COVID-19 (> 151 тыс. женщин в постменопаузе, применяющих МГТ), показали более низкую частоту тяжелого течения заболевания (госпитализаций и потребности в респираторной поддержке) у пациенток с МГТ по сравнению с больными без МГТ [17]. Аналогичные результаты приводятся в метаанализе Y. Liu и соавт. [4].

Рис. Частота тяжелого течения COVID-19 у пациенток, применявших и не применявших менопаузальную гормональную терапию, %
Fig. Rate of severe COVID-19 in patients who used and did not use menopausal hormonal therapy, %



На основе базы данных Центра исследований и наблюдения Королевского колледжа врачей общей практики Оксфордского университета (1 863 478 женщин) показано, что использование МГТ связано со значительно более низкой вероятностью смерти от всех причин при COVID-19 (скорректированное ОШ = 0,22; 95%-й ДИ: 0,05–0,94; $p = 0,041$) [10].

В рамках когортного исследования, включавшего 68 466 пациентов мужского и женского пола с COVID-19 из 17 стран, выявлено, что среди женщин старше 50 лет риск летального исхода у получающих терапию эстрадиолом более чем на 50% ниже, чем у тех, кто не принимает эстрадиол (ОШ = 0,33) [12]. На момент написания настоящей статьи мы не нашли исследований, где сравнивались бы различные способы доставки МГТ у женщин в пери- и постменопаузе на фоне инфекции SARS-CoV-2.

Сложная взаимосвязь между половыми гормонами и иммунной системой указывает на то, что, возможно, МГТ оказывает плейотропное воздействие на иммунную функцию у женщин в пери- и постменопаузе. Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что МГТ у женщин в перименопаузе благоприятно действует на состояние иммунной системы [14].

Большинство исследований, где оценивался эффект МГТ (монотерапии эстрогенами или комбинации с прогестинами), продемонстрировали подавление продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, мононуклеарными клетками периферической крови *ex vivo* или *in vivo* в сыворотке крови женщин, получавших МГТ [18–20].

В недавнем исследовании показано, что применение МГТ, включающей трансдермальный эстрадиол в сочетании с микронизированным прогестероном интравагинального применения, ассоциировано с изменением иммунных параметров крови: лимфоцитов (значимое увеличение количества Т-хелперов — главных регуляторов иммунной системы) и моноцитов. Причем у моноцитов разных субпопуляций меняется фенотип, что, вероятно, вносит свой вклад в иммунопотенцирующие свойства МГТ [21].

Во время пандемии COVID-19 были разработаны рекомендации по ведению женщин на фоне МГТ. Согласно документу Итальянского общества по контрацепции (2020 г.), МГТ и КОК не следует отменять у тех пациенток, которые переносят COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, однако при тяжелой форме заболевания в этих средствах нет необходимости, при значительном ухудшении может быть рассмотрено назначение антикоагулянтов [22]. В совместных рекомендациях Испанского общества по менопаузе, Испанского общества гинекологии и акушерства и Испанского общества по тромбозу и гемостазу установлено, что в случае легкого течения COVID-19 следует перейти на применение трансдермальных препаратов, при среднетяжелой форме требуется добавить к парентеральной терапии антикоагулянты, а при тяжелой — отменить МГТ и продолжить антикоагулянтную терапию [23].

Другие исследователи считают, что надо с осторожностью относиться к утверждениям о том, что половые стероидные гормоны определяют гендерные различия в тяжести течения и смертности от COVID-19; по их мнению, при угрожающем жизни течении заболевания врожденные генетические поломки в иммунной системе оказываются более критичными, чем циркулирующие стероидные гормоны. Сторонники такой точки зрения указывают на то, что использование половых стероидов для лечения больных COVID-19

не подтверждается биохимическими, физиологическими данными или клинически достоверными результатами [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у лиц, применявших менопаузальную гормональную терапию (МГТ), статистически значимо реже наблюдалось тяжелое течение COVID-19 по сравнению с женщинами, не использовавшими МГТ.

Патогенетические особенности влияния коронавируса SARS-CoV-2 и специфическое воздействие МГТ на систему гемостаза требуют тщательной оценки рисков продолжения использования МГТ. Однако следует учесть, что эстрогены

являются «ключевым игроком» в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное протективное влияние на эндотелий сосудов. Корреляции между уровнями половых гормонов, тяжестью заболевания и смертностью показывают потенциал использования МГТ для модуляции иммунного ответа и повышения устойчивости к развитию неблагоприятных исходов заболевания.

Требуются дополнительные исследования для поиска защитных механизмов половых стероидов в отношении коронавирусной инфекции, чтобы в дальнейшем медицинские работники были готовы локализовать данную инфекцию и справиться с ней как можно скорее.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аверьянова М.В. — опрос пациенток, статистическая обработка полученных данных, написание текста; Якушевская О.В. — обзор публикаций по теме статьи; Юренина С.В. — разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациенток, научное редактирование и утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Averyanova, M.V. — patient survey, statistical data processing, text of the article; Yakushevskaya, O.V. — review of publications on the topic of the article; Yureneva, S.V. — study concept and design, patient selection, scientific editing and approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 11 от 11.11.2021).

The study was conducted with the informed consent of the patients.

The clinical study was approved by the Local Ethics Committee at the Federal State Budgetary Institution Academician V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 11 dated 11 November 2021).

Об авторах / About the authors

Аверьянова Марина Владимировна / Averyanova, M.V. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии, врач — акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-2995-5228>. E-mail: m_averyanova@oparina4.ru

Якушевская Оксана Владимировна / Yakushevskaya, O.V. — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4037-8249. <https://orcid.org/0002-7430-1207>. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренина Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1): 157–60. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. Msemburi W., Karlinsky A., Knutson V., Aleshin-Guendel S. et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2023; 613(7942): 130–7. Epub. 2022 Dec. 14. DOI: 10.1038/s41586-022-05522-2
3. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology.* 2020; 161(9): bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127
4. Liu Y., Li H., Peng Y., Gao L. et al. Impacts of pregnancy and menopause on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis of 4.6 million women. *QJM.* 2023; hcad106. DOI: 10.1093/qjmed/hcad106
5. Sund M., Fonseca-Rodríguez O., Josefsson A., Welen K. et al. Association between pharmaceutical modulation of oestrogen in postmenopausal women in Sweden and death due to COVID-19:

A cohort study. *BMJ Open.* 2022; 12(2): e053032. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053032

6. Garg R., Agrawal P., Gautam A., Pursnani N. et al. COVID-19 Outcomes in Postmenopausal and Perimenopausal Females: Is Estrogen Hormone Attributing to Gender Differences? *J. Midlife Health.* 2020; 11(4): 250–6. Epub. 2021 Jan. 21. DOI: 10.4103/jmh.jmh_287_20
7. Agrawal U., Bedston S., McCowan C., Oke J. et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet.* 2022; 400(10360): 1305–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01656-7
8. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Meta-Analysis J. Infect.* 2020; 81(2): e16–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

9. Galbadage T., Peterson B.M., Wang J.S., Jayasekara A. Molecular Mechanisms Lead to Sex-Specific COVID-19 Prognosis and Targeted Therapies. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 589060. DOI: 10.3389/fmed.2020.589060
10. Costeira R., Lee K.A., Murray B., Christiansen C. et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021; 16(9): e0257051. DOI: 10.1371/journal.pone.0257051
11. Yoshida Y., Chu S., Zu Y., Fox S. et al.; N3C consortium. Effect of menopausal hormone therapy on COVID-19 severe outcomes in women — A population-based study of the US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data. *Maturitas*. 2023; 170: 39–41. Epub. 2022 Nov. 4. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.10.005
12. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C. et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2020; 18(1): 369. DOI: 10.1186/s12916-020-01851-z
13. Sakulpaisal M., Sothornwit J., Somboonporn W. The effects of exogenous estrogen in women with SAR-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2023; 38(6): 1111–23. DOI: 10.1093/humrep/dead074
14. Averyanova M., Vishnyakova P., Yureneva S., Yakushevskaya O. et al. Sex hormones and immune system: Menopausal hormone therapy in the context of COVID-19 pandemic. *Front. Immunol*. 2022; 13: 928171. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928171
15. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Москва; 2022. 248 с. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F. et al. Prevention, diagnosis and management of the novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. (in Russian). URL: static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf (дата обращения — 14.07.2023).
16. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev. Med. Virol*. 2021; 31(1): 1–10. DOI: 10.1002/rmv.2146. Epub. 2020 Jul. 30.
17. Gargaglioni L.H., Marques D.A. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2020; 128(6): 1533–8. DOI: 10.1152/japplphysiol.00335.2020
18. Rachon D., Mysliwska J., Suchecka-Rachon K., Wieckiewicz J. et al. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J. Endocrinol*. 2002; 172(2): 387–95. DOI: 10.1677/joe.0.1720387
19. Abdi F., Mobedi H., Mosaffa N., Dolatian M. et al. Effects of hormone replacement therapy on immunological factors in the postmenopausal period. *Climacteric*. 2016; 19(3): 234–9. DOI: 10.3109/13697137.2016.1164136
20. Kumru S., Godekmerdan A., Yilmaz B. Immune effects of surgical menopause and estrogen replacement therapy in peri-menopausal women. *J. Reprod. Immunol*. 2004; 63(1): 31–8. DOI: 10.1016/j.jri.2004.02.001
21. Аверьянова М.В., Юреньева С.В., Киселева В.В., Якушевская О.В. и др. Менопаузальная гормональная терапия: влияние на параметры иммунной системы. *Акушерство и гинекология*. 2023; 4: 68–77. Averyanova M.V., Yureneva S.V., Kiseleva V.V., Yakushevskaya O.V. et al. Impact of menopausal hormone therapy on immune system parameters. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 4: 68–77. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2023.59
22. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2020; 25(3): 231–2. DOI: 10.1080/13625187.2020.1766016
23. Ramirez I., De la Viuda E., Baquedano L., Coronado P. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020; 137: 57–62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.04.019
24. Traish A.M. Sex steroids and COVID-19 mortality in women. *Trends Endocrinol. Metab*. 2021; 32(8): 533–6. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.006

Поступила / Received: 07.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2023