

Обзор
УДК 618
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33>

Менопаузальная гормональная терапия и постковидный синдром: новые реалии

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева, М. Г. Лебедева

Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
Автор, ответственный за переписку: Ирина Семеновна Журавлева, izhuravas@mail.ru

Аннотация. В связи с тотальным старением населения в рамках концепции «активного долголетия» возрастным аспектам женского здоровья в последнее десятилетие уделяется пристальное внимание. Физиологические особенности климактерического периода жизни обусловлены последствиями дефицита эстрогенов, при этом протективное действие менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом и старением, не оставляет сомнений. Вместе с тем в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 остаётся много открытых вопросов, связанных с назначением МГТ, как в аспекте возможных дополнительных механизмов защиты сосудистой стенки, так и в плане рисков, в том числе на фоне изменений состояния иммунитета и системы коагуляции. Новые реалии требуют разработки и обоснования зачастую принципиально иных подходов к ведению пациенток в гинекологической практике как в связи с коронавирусной инфекцией, так и в постковидном периоде. Именно поэтому организация гинекологической помощи в период пандемии требует персонализированного подхода ведения пациенток с гормонозависимыми заболеваниями и риском непланируемой беременности, а также разработки чётких алгоритмов, на которые может опираться в ежедневной работе как практикующий врач, так и организаторы здравоохранения.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, длительный COVID, менопаузальная гормональная терапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хамошина М. Б., Журавлева И. С., Дмитриева Е. М., Лебедева М. Г. Менопаузальная гормональная терапия и постковидный синдром: новые реалии. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):26-33. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33.

Menopausal hormone therapy and postcovid syndrome: new realities

Khamoshina M. B., Zhuravleva I. S., Dmitrieva E. M., Lebedeva M. G.

Medical University of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
Corresponding author: Irina S. Zhuravleva, izhuravas@mail.ru

Abstract. Due to the total aging of the population, within the framework of the concept of "active longevity", age-related aspects of women's health have been paid close attention in the last decade. The physiological features of the menopausal period of life are due to the consequences of estrogen deficiency, while the protective effect of menopausal hormone therapy (MHT) in relation to diseases associated with age and aging leaves no doubt. At the same time, in the context of the ongoing COVID-19 pandemic, there are many open questions related to the appointment of MHT, both in terms of possible additional mechanisms for protecting the vascular wall, and in terms of risks, including against the background of changes in the state of immunity and the coagulation system. New realities require the development and justification of often fundamentally different approaches to the management of patients in gynecological practice, both in connection with coronavirus infection and in the postcovid period. That is why the organization of gynecological care during a pandemic requires a personalized approach to the management of patients with hormone-dependent diseases and the risk of unplanned pregnancy, as well as the development of clear algorithms that can be relied on in the daily work of both a practitioner and health care organizers.

Keywords: COVID-19 postcovid syndrome long COVID, menopausal hormone therapy

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Khamoshina M. B., Zhuravleva I. S., Dmitrieva E. M., Lebedeva M. G. Menopausal hormone therapy and postcovid syndrome: new realities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):26-33. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33.

Введение

Внезапно возникшая пандемия COVID-19 резко изменила уклад жизни и обусловила принципиально новые риски для здоровья населения. Наряду с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости все большую актуальность приобретают ближайшие и отдалённые последствия новой

коронавирусной инфекции [1,2,3]. В глобальном масштабе исходы и осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, ещё только предстоит определить в полной мере. В связи с этим для акушеров-гинекологов становятся актуальными различные аспекты охраны здоровья женщин как во время болезни, так и в постковидном периоде.

В МКБ-10 уже выделены новые разделы, которые включают коды U09.9 (состояние после COVID-19) и U08 (личная история COVID-19), причём код U08.9 рекомендует использовать для регистрации «более раннего эпизода подтверждённого или вероятного COVID-19, который влияет на состояние здоровья человека, и человек больше не болеет COVID-19» [4].

Несмотря на ограниченный период наблюдений, несомненным является тот факт, что COVID-19 может протекать в широком диапазоне клинических проявлений, от бессимптомной формы заболевания и до развития летальных исходов [5]. Также непостоянным признаком новой коронавирусной инфекции является продолжительность симптомов, связанных с SARS-CoV-2. Факторы, коррелирующие с длительностью тех или иных проявлений COVID-19, представляют интерес для учёных всего мира. При наблюдении за пациентами с момента возникновения пандемии сообщений о продолжительных симптомах коронавирусной инфекции COVID-19, так называемом «длительном (long) COVID», становится всё больше и больше. Однако до сих пор всё ещё исследуются его распространённость и возможность предсказывать затяжное течение на ранних стадиях развития заболевания [6].

«Длительный COVID» и/или постковидный синдром представляют собой комплекс симптомов, развивающихся через месяц и более после острой фазы заболевания COVID-19. [7,8,9] Так, при опросе пациентов с затяжной коронавирусной инфекцией участники сообщали о симптомах продолжительностью от 28 дней до нескольких месяцев. «Длительный COVID» характеризовался такими симптомами, как утомляемость, головная боль, одышка и аносмия. Вероятность их развития возросла с увеличением возраста, индекса массы тела и была значимо выше у лиц женского пола [10]. Другие стойкие симптомы включали когнитивные и психические нарушения, боли в груди и суставах, учащенное сердцебиение, миалгии, нарушения обоняния и вкуса, кашель, желудочно-кишечные и сердечные заболевания [11]. С точки зрения патогенеза, затяжной COVID может быть вызван длительным повреждением тканей (например, лёгких, головного мозга и сердца) и патологическим воспалением (например, в результате персистенции вируса, развития иммунной дисрегуляции и аутоиммунитета) [12]. Вирусная инфекция приводит к агрессивной иммунологической реакции, особенности влияния перенесенного COVID с клиническими проявлениями или в бессимптомной форме продолжают изучаться. Последние данные говорят о многочисленных аутоиммунных осложнениях у пациентов, перенесших COVID, которые могут поражать внутренние органы, опорно-двигательный аппарат, нервную систему, кожные покровы [13].

Факторами риска, связанными с длительностью клинических проявлений, в современных публикациях называются женский пол, большое количество ранних симптомов (пять и более), ранняя одышка, предшествующие психические расстройства и специфические биомаркеры (например, D-димер, СРБ и количество лимфоцитов), хотя авторы и подчеркивают, что для их обоснования требуются дополнительные исследования [14]. Риск долгосрочных последствий связывают с кожными, респираторными, сердечно-сосудистыми, костно-мышечными,

психическими, неврологическими и почечными поражениями у тех, кто пережил острую фазу болезни [15].

Женский пол — фактор риска постковидного синдрома

Учитывая данные исследований, проводимых по всему миру, есть основания полагать, что постковидный синдром — преимущественно женская болезнь, так как его развитие чаще наблюдается у женщин. По предварительным выводам, кроме женского пола с «длительным COVID» связывают возраст, сопутствующие заболевания, ожирение и степень тяжести острого периода заболевания [16]. С другой стороны, установлено, что тяжесть течения острого периода заболевания не ассоциирована с повышением риска возникновения постковидного синдрома, в то время как женский пол, пожилой возраст и активное курение увеличивают его продолжительность [17].

Некоторые исследования показывают, что случаи развития постковидного синдрома часто отмечаются у больных с бессимптомными и легкими формами заболевания, однако его патогенез в этой группе пациентов до конца не ясен. Допускается возможность альтернативного течения COVID-19, развивающегося у генетически предрасположенных лиц с более сильным иммунным ответом, при котором преимущественно поражаются клетки нервной системы, возможно с наличием аутоиммунного компонента, который может иметь сходство с синдромом хронической усталости, или аутоиммунной дисавтономией [18]. В этих публикациях подчеркивается, что женщины имеют генетически более сильный иммунный ответ, поэтому женский пол в сочетании с аносмией при бессимптомном или легком течении заболевания могут быть прогностическими факторами более высокой вероятности развития постковидного синдрома, который может быть обусловлен аутоиммунным поражением нейронов, глии и сосудов головного мозга [19].

Кроме того, при изучении фенотипов постковидного синдрома было выявлено, что среди пациентов, госпитализированных с постковидным синдромом, 75% составляли женщины, их средний возраст на момент поступления — 46 лет. У женщин преобладал фенотип, связанный с усталостью, у мужчин — фенотип, связанный с одышкой. Среди лабораторных показателей наиболее значимым было повышение интерлейкина-6, что встречалось у 69% госпитализированных женщин [20].

В других работах было проведено сравнение групп пациентов с «длительным COVID» по возрасту. Показано, что стойкие симптомы постковидного синдрома чаще отмечались у пожилых людей, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 [21].

Известно, что метаболическая дисфункция (то есть ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет) является предрасполагающим фактором риска для тяжёлого течения острого COVID-19, однако появляются доказательства того, что этот фактор в сочетании с хроническим воспалительным состоянием может предрасполагать и к постковидному синдрому [22]. Этот факт подтверждается и другими исследованиями, авторы которых утверждают, что нарушения липидного обмена и ожирение представляют собой независимые от возраста факторы риска развития постковидного синдрома, предполагая, что метаболические изменения определяют риск

неблагоприятного течения заболевания на всех этапах COVID-19 [23].

Таким образом, с точки зрения эпидемиологии и патогенеза постковидного синдрома, отдельного внимания заслуживает категория женщин менопаузального возраста, особенно имеющих метаболическую дисфункцию.

Многогранная протекция МГТ

С наступлением менопаузы в женском организме происходит целый ряд физиологических изменений, которые могут привести к нежелательным последствиям со стороны различных органов и систем. Так, в период перименопаузы постепенно происходит разбалансировка нейромедиаторов, которая в конечном счете приводит к нарушениям сна, тревожности, депрессии, мигрени и деменции. Также прослеживается связь между уровнем эндогенного эстрогена и когнитивными нарушениями [24]. Отмечено, что более высокий уровень эстрогенов способствует хорошему сну, однако связь между эндогенными половыми гормонами и депрессивными симптомами пока остается неубедительной [25].

В постменопаузе постепенно развиваются остеопороз, саркопения, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и ожирение. Так, примерно 50% женщин менопаузального возраста имеют избыточный вес, из них 25% страдают ожирением. При этом ожирение способствует развитию различных осложнений, включая склонность к гиперкоагуляции и тромбозам. Поэтому в эпоху COVID-19 у женщин с ожирением возрастают возможности реализации предсуществующего тромботического риска. Поскольку ожирение и другие сопутствующие заболевания, существующие у женщин в период климактерия, невозможно вылечить за короткое время, врачи должны иметь представление о таких взаимодополняющих ассоциациях и стремиться обеспечить наилучший комплексный подход к лечению (а возможно, и к профилактике) длительного постковидного синдрома [26].

Абсолютное большинство симптомов менопаузального периода связаны с прогрессирующим, вплоть до абсолютного, дефицитом эстрогенов. Именно по этой причине патогенетической терапией менопаузальных расстройств общепризнана менопаузальная гормональная терапия (МГТ). На протяжении последних лет МГТ доказала свою эффективность и безопасность в коррекции различных симптомов менопаузы, а также значимый эффект в профилактике «болезней старости», определяющих продолжительность и качество жизни [27, 28].

Известно, что начатая вовремя МГТ позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, положительно влияя на метаболизм глюкозы, инсулинорезистентность и отложение абдоминального жира. При пероральном приеме эстрогены, всасываясь в кишечнике и поступая в печень, достигают супрафизиологической концентрации, под влиянием чего происходит усиление синтеза липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и элиминация из кровотока липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Однако применение МГТ теоретически способно приводить и к таким нежелательным последствиям, как венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО). Среди гинекологов и врачей других специальностей до сих пор

продолжаются дискуссии о безопасности применения МГТ вообще, не говоря уже о возможности её использования в период пандемии COVID-19. С одной стороны, помимо множества положительных фармакологических эффектов и улучшения качества жизни женщин, МГТ способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с прогрессивным старением эндотелия сосудов на фоне дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе. С другой стороны, вызывают опасения возможные риски тромбозомболических осложнений на фоне МГТ, особенно в сочетании с гиперкоагуляцией, характерной для COVID-19 и порой довольно длительного постковидного периода [29,30,31].

Известно, что поражение эндотелия сосудов при COVID-19 развивается тремя путями. Во-первых, реализуется цитопатическое действие вируса при его связывании с ACE2 рецепторами эндотелиоцитов. Во-вторых, при «цитокинном шторме» сосуды вовлекаются в воспалительную реакцию, сопровождающуюся прикреплением к месту повреждения клеток иммунной системы и агрегацией форменных элементов крови. И, в-третьих, наблюдается картина системного васкулита с появлением антифосфолипидных антител, которые усугубляют склонность к образованию тромбов как в сосудах мелкого и среднего калибра, так и в крупных сосудах с развитием последующих осложнений.

Однако отмечается, что склонность к тяжёлому течению COVID-19, в том числе с развитием ВТЭО, у мужчин выше, чем у женщин [32,33]. Это связывают с тем, что активность рецептора андрогенов важна для транскрипции гена трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2), экспрессия которого необходима для активации спайкового белка SARS-CoV-2, проникновения вируса и распространения в организме инфицированного «хозяина». С другой стороны, выявлено, что эстроген (17β-эстрадиол) обладает противовирусным действием против вирусов гриппа, гепатита С, SARS и SARS-CoV-2. Его иммуномодулирующее действие при инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время активно исследуется в различных лабораториях по всему миру. Совсем недавно было показано, что эстроген обладает анти-SARS-CoV-2 эффектом, который проявляется в подавлении экспрессии TMPRSS2 в различных клеточных линиях [34,35].

Рассматривая физиологические факторы защиты женского организма от тяжёлых последствий COVID-19, следует также отметить, что эстрадиол и прогестерон способствуют снижению врожденного иммунного воспалительного ответа, одновременно повышая иммунную толерантность и выработку антител [36]. Таким образом снижается риск развития иммунной дисрегуляции, которая служит пусковым механизмом «цитокинового шторма» и его отдаленных негативных последствий [37].

Таким образом, эстрогены являются ключевым игроком в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное защитное влияние на эндотелий сосудов [35]. Создаются предпосылки для использования МГТ у женщин, в том числе в постковидном периоде [38,39]. По имеющимся на сегодняшний день сообщениям, МГТ при наличии сопутствующих факторов потенциально увеличивает риск тромбозомболических заболеваний, особенно при пероральном режиме приема, в то время как при трансдермальном режиме в стандартных терапевтических дозах не

превышает исходного популяционного риска. Именно поэтому рекомендуется применять индивидуальный подход к использованию МГТ, что особенно важно для пациентов с ожирением и постковидным синдромом с учётом положительного влияния МГТ на метаболические параметры. Как правило, следует использовать наименьшую эффективную дозу эстрогенов и отдать предпочтение трансдермальному пути введения для минимизации ятрогенного риска ВТЭО. Кроме того, в разрезе снижения рисков в последние годы всеми профессиональными сообществами рекомендуется использование в сочетании с эстрогенами метаболитически нейтральных прогестагенов, таких как микронизированный прогестерон, дидрогестерон или трансдермальный норэтистерон.

С другой стороны, исследования показывают, что женщины в постменопаузе, у которых был диагностирован COVID-19, испытывали более выраженные симптомы дефицита эстрогенов, что также является значимым поводом для рассмотрения возможности применения МГТ в постковидном периоде [40].

МГТ при ДДМЖ назначить нельзя отказать.

Где ставим запятую?

Ещё один аспект применения МГТ — онкологические риски, прежде всего в отношении молочной железы. В период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе часто ухудшается течение доброкачественных дисплазий молочной железы (ДДМЖ), которые, согласно современной парадигме, формируют и отражают индивидуальный риск рака молочной железы [41]. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 закономерно увеличивается количество факторов риска ДДМЖ: более 30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют когнитивные нарушения, депрессию и тревогу, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после выписки [42]. Длительная стрессовая ситуация неразрывно связана с функциональными

нарушениями нейроэндокринной регуляции, поэтому фрустрирующие ситуации занимают значимое место среди причин развития ДДМЖ [43]. Современные исследования подтверждают теорию о влиянии нарушений иммунной системы на развитие болезней молочных желёз, персистенция хронической инфекции участвует в патогенезе ДДМЖ [44]. В период менопаузального перехода организм имеет весьма скромные возможности для восстановления. Назначение МГТ таким пациенткам позволяет не только улучшить качество жизни, но и помогает справиться со стрессовыми ситуациями за счёт положительного влияния эстрогенов и прогестерона на когнитивные функции. Следует помнить, что МГТ не противопоказано при ДДМЖ, особенно если используются комбинации эстрадиола с микронизированным прогестероном или дидрогестероном [41].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует признать, что врачи, оказывающие помощь женщинам среднего возраста, в первую очередь акушеры-гинекологи, сегодня, в период пандемии COVID-19, неизбежно должны будут уделять более пристальное внимание возрастным аспектам здоровья женщин в пери- и постменопаузе, поскольку тяжесть хронических заболеваний, связанных со старением, зачастую усугубляется на фоне COVID-19 и/или после перенесённого заболевания [45, 46]. Несмотря на опасения тромбоэмболических осложнений при назначении МГТ женщинам пери- и постменопаузального периодов, перенёсших COVID-19, благоприятная роль эстрогенов на состояние эндотелия сосудов и иммунный ответ несомненна. Вместе с тем, в условиях продолжающейся пандемии остается много открытых вопросов, связанных как с назначением МГТ, так и изучением дополнительных механизмов аутоиммунитета, защиты сосудистой стенки и системы коагуляции, что создаёт предпосылки для дальнейшего изучения в этих направлениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(6):94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021/14(6).94-104
2. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
3. Хамошина М.Б., Демина О.А., Исмаилова А., Артеменко Ю.С., Рамазанова Ф.У. Динамика структуры причин госпитализации в нековидный гинекологический стационар до и в период пандемии COVID-19. *Оттовские чтения: тезисы III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов (12-13 ноября 2021 года, г. Санкт-Петербург)*. Москва: Изд-во журнала Status Praesens, 2021.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Версия 15 от 22.02.2022. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf Дата обращения 30.03.2022

REFERENCES

1. Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
2. Vorobyeva P.A., ed. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7-8:3-96. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
3. Khamoshina M.B., Demina O.A., Ismailova A., Artemenko Yu.S., Ramazanova F.U. Dynamics of the structure of reasons for hospitalization in a non-specific gynecological hospital before and during the COVID-19 pandemic. *Ott readings: theses of the III All-Russian Scientific and Practical Conference for Obstetricians and Gynecologists (November 12-13, 2021, St. Petersburg)*. Moscow: Publishing house of the journal Status Praesens; 2021.
4. Ministry of Health of the Russian Federation. *Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)»*. Version 15 from 02/22/2022. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf Accessed on 30.03.2022. (In Russ.)

5. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
5. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Ceña D, Florencio LL, et al. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis*. 2022;116:241-244. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.01.007.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Ceña D, Florencio LL, et al. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis*. 2022;116:241-244. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.01.007.
7. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
7. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1944. PMID: 34312178.
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1944. PMID: 34312178.
9. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
9. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
11. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107-1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
11. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107-1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
12. Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, Gundogan K, Unluhizarci K. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019. *Endocr J*. 2022. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0531. Epub ahead of print. PMID: 34987144.
12. Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, Gundogan K, Unluhizarci K. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019. *Endocr J*. 2022. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0531. Epub ahead of print. PMID: 34987144.
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
15. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021;49(6):1163-1186. DOI: 10.1007/s15010-021-01666-x.
15. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021;49(6):1163-1186. DOI: 10.1007/s15010-021-01666-x.
16. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*. 2022;43:1604501. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604501.
16. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*. 2022;43:1604501. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604501.

17. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):611.e9-611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
18. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021.
19. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10(11):1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
20. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):454-464. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.
21. Tosato M, Carfi A, Martis I, Pais C, Ciciarello F, et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(9):1840-1844. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.003.
22. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022; 11:e78200. DOI: 10.7554/eLife.78200.
23. Loosen SH, Jensen BO, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection.* 2022;1-6. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0. Epub ahead of print. PMID: 35355237; PMCID: PMC8966865.
24. Hipólito Rodrigues MA, Valadares ALR. Menopause, cognition, hot flashes and COVID-19: is estrogen a fundamental piece in the puzzle? *Women Health.* 2021;61(5):393-394. DOI: 10.1080/03630242.2021.1921102.
25. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:669-680. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
26. Felberbaum R, Küpker W. COVID-19 aus Sicht des gynäkologischen Endokrinologen [COVID-19 from the perspective of a gynecological endocrinologist]. *Gynakol Endokrinol.* 2021;19(4):311-314. (In German). DOI: 10.1007/s10304-021-00395-6.
27. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2020;6(4):23-53. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002.
28. Tsiligiannis S, Wick-Urban BC, van der Stam J, Stevenson JC. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2020;139:20-26. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002.
17. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):611.e9-611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
18. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021.
19. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10(11):1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
20. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):454-464. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.
21. Tosato M, Carfi A, Martis I, Pais C, Ciciarello F, et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(9):1840-1844. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.003.
22. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife.* 2022;11:e78200. DOI: 10.7554/eLife.78200.
23. Loosen SH, Jensen BO, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection.* 2022;1-6. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0. Epub ahead of print. PMID: 35355237; PMCID: PMC8966865.
24. Hipólito Rodrigues MA, Valadares ALR. Menopause, cognition, hot flashes and COVID-19: is estrogen a fundamental piece in the puzzle? *Women Health.* 2021;61(5):393-394. DOI: 10.1080/03630242.2021.1921102.
25. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:669-680. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
26. Felberbaum R, Küpker W. COVID-19 aus Sicht des gynäkologischen Endokrinologen [COVID-19 from the perspective of a gynecological endocrinologist]. *Gynakol Endokrinol.* 2021;19(4):311-314. (In German). DOI: 10.1007/s10304-021-00395-6.
27. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. *Vestnik VSHOUZ [HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ].* 2020;6(4):23-53. (in Russ.). DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002.
28. Tsiligiannis S, Wick-Urban BC, van der Stam J, Stevenson JC. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2020;139:20-26. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002.

29. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Менопаузальная гормональная терапия в период пандемии: взвешиваем пользу и риски. *Проблемы репродукции*. 2021;27(3-2):35-39. DOI: 10.17116/repro20212703235.
29. Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS. Menopausal hormone therapy during a pandemic: weighing the benefits and risks. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3-2):35-39. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20212703235.
30. Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Папышева О.В., Яснопольская Н.В., Сорокина И.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии COVID-19. *Лечебное дело*. 2020;(3):47-51. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256
30. Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Papisheva O.V., Yasnopolskaya N.V., Sorokina I.V. Menopausal Hormone Therapy in the Context of COVID-19 Pandemic. *Lechebnoe delo*. 2020;(3):47-51. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256
31. Якушевская О.В., Юренина С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):78-83. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83
31. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):78-83. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83
32. Brandi ML, Giustina A. Sexual Dimorphism of Coronavirus 19 Morbidity and Lethality. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(12):918-927. DOI: 10.1016/j.tem.2020.09.003.
32. Brandi ML, Giustina A. Sexual Dimorphism of Coronavirus 19 Morbidity and Lethality. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(12):918-927. DOI: 10.1016/j.tem.2020.09.003.
33. Wray S, Arrowsmith S. The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260. DOI: 10.3389/fphys.2021.627260.
33. Wray S, Arrowsmith S. The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260. DOI: 10.3389/fphys.2021.627260.
34. Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, Harman JC, Nguyen TH, et al. Global Sex Disparity of COVID-19: A Descriptive Review of Sex Hormones and Consideration for the Potential Therapeutic Use of Hormone Replacement Therapy in Older Adults. *Aging Dis*. 2021;12(2):671-683. DOI: 10.14336/AD.2020.1211.
34. Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, Harman JC, Nguyen TH, et al. Global Sex Disparity of COVID-19: A Descriptive Review of Sex Hormones and Consideration for the Potential Therapeutic Use of Hormone Replacement Therapy in Older Adults. *Aging Dis*. 2021;12(2):671-683. DOI: 10.14336/AD.2020.1211.
35. Zafari Zangeneh F, Sarmast Shoushtari M. Estradiol and COVID-19: Does 17-Estradiol Have an Immune-Protective Function in Women Against Coronavirus? *J Family Reprod Health*. 2021;15(3):150-159. DOI: 10.18502/jfrh.v15i3.7132.
35. Zafari Zangeneh F, Sarmast Shoushtari M. Estradiol and COVID-19: Does 17-Estradiol Have an Immune-Protective Function in Women Against Coronavirus? *J Family Reprod Health*. 2021;15(3):150-159. DOI: 10.18502/jfrh.v15i3.7132.
36. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, et al. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients: Level of sex hormones in severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27072. DOI: 10.1097/MD.00000000000027072.
36. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, et al. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients: Level of sex hormones in severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27072. DOI: 10.1097/MD.00000000000027072.
37. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127.
37. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127.
38. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, 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.
38. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, 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.
39. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, 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.
39. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, 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.
40. Nacar G, Timur Taşhan S. Eating attitudes, depressive symptoms, physical activity levels and menopausal symptoms of postmenopausal women diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case-control study. *Women Health*. 2022;62(3):223-233. DOI: 10.1080/03630242.2022.2047139.
40. Nacar G, Timur Taşhan S. Eating attitudes, depressive symptoms, physical activity levels and menopausal symptoms of postmenopausal women diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case-control study. *Women Health*. 2022;62(3):223-233. DOI: 10.1080/03630242.2022.2047139.
41. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (N60.0, N60.1, N60.2, N60.3, N60.4, N60.8, N60.9, N63, N64.4). Минздрав РФ; 2020.
41. *Clinical recommendations. Benign breast dysplasia* – 2020. Minzdrav RF. (02.11.2020). (In Russ.)

42. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. DOI: 10.1007/s11920-021-01237-9.
43. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Доброкачественные заболевания молочной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
44. Гладенко С.Е. Иммунологические аспекты доброкачественной дисплазии грудных желез у женщин репродуктивного возраста. *Семейная медицина*. 2019;5-6(85-86):144-146. eLIBRARY ID: 42367700
45. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):e05684. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
46. Baquedano L, Espiau A, Fasero M, Ortega S, Ramirez I, et al. Beliefs, knowledge and the impact of COVID19 on menopause therapies in Spanish women: COMEM-treatment study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):277. DOI: 10.1186/s12905-020-01151-x.
47. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. DOI: 10.1007/s11920-021-01237-9.
48. Kaprin A.D., Rozhkova N. I. *Benign breast diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
49. Gladenko S.Ye. Immunological aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age. *Family Medicine*. 2019;5-6(85-86):144-146. (In Russ.). eLIBRARY ID: 42367700
50. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):e05684. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
51. Baquedano L, Espiau A, Fasero M, Ortega S, Ramirez I, et al. Beliefs, knowledge and the impact of COVID19 on menopause therapies in Spanish women: COMEM-treatment study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):277. DOI: 10.1186/s12905-020-01151-x.

Информация об авторах

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., проф., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, khamoshina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>.

Журавлева Ирина Семеновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, izhuravas@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9425-8616>.

Дмитриева Елена Михайловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, aknel88@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3973-8833>.

Лебедева Марина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, 5377811@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7236-9486>.

Вклад авторов:

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева — написание текста рукописи;

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева, М. Г. Лебедева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Khamoshina Marina Borisovna, Dr. Sci. (Med.), Pro. Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, khamoshina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>.

Zhuravleva Irina Semenovna, Graduate Student, Medical University of Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, izhuravas@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9425-8616>.

Dmitrieva Elena Mikhailovna, Graduate Student, Medical University of Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, aknel88@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3973-8833>.

Lebedeva Marina Georgievna, PhD Sci. (Med.), sub-professor Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 5377811@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7236-9486>.

Authors' contribution:

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева — writing the text of the manuscript.

М. Б. Хамошина, И. С. Журавлева, Е. М. Дмитриева, М. Г. Лебедева — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 12.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2022