

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1700>

# МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ

А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

УДК 618.173-085.357-06:616.14-005.6/7

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, венозные тромбоэмболические осложнения, эстрогены, прогестагены, COVID-19.

**для цитирования.** А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко. Менопаузальная гормональная терапия и риски венозных тромбоэмболических осложнений: современный аспект проблемы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1700–1706.

Возрастные аспекты женского здоровья в фокусе внимания кардиологов, гинекологов, эндокринологов уже на протяжении многих лет. Достаточно хорошо изучены физиологические особенности течения пери- и постменопаузального периодов, возможные последствия дефицита эстрогенов. В течение почти 20 лет ведутся споры о соотношении пользы и риска менопаузальной гормональной терапии. Доказательства ее протективного влияния в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом, не оставляют сомнений: профилактическое воздействие в отношении развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных расстройств и улучшения качества жизни в целом. В статье приведены современные данные о связи менопаузальной гормональной терапии с венозными тромбоэмболическими осложнениями

в зависимости от вида эстрогенного и прогестагенного компонентов, дозы, режима и способов применения. Рассмотрена целесообразность и безопасность менопаузальной гормональной терапии в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Опасения возможного потенцирования риска тромбоэмболических осложнений в случае заражения COVID-19 на фоне приема менопаузальной гормональной терапии не были доказаны в клинической практике. Представлены данные новейших публикаций, свидетельствующие о вероятном положительном влиянии женских половых гормонов на течение SARS-CoV-2, и рекомендации ведущих международных сообществ по менопаузе относительно допустимости менопаузальной гормональной терапии в условиях пандемии и ограниченной возможности консультирования пациенток.

## MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: A MODERN ASPECT OF THE PROBLEM

A. Zaharko, A. Podgornaya, O. Murashko

Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

**Key words:** menopausal hormone therapy, venous thromboembolic complications, estrogens, progestogens, COVID-19.

**FOR REFERENCES.** A. Zaharko, A. Podgornaya, O. Murashko. Menopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolic complications: a modern aspect of the problem. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1700–1706.

Age-related aspects of women's health have been in the focus of attention of cardiologists, gynecologists, and endocrinologists for many years. The physiological features of the course of the peri- and postmenopausal periods and the possible consequences of estrogen deficiency are already well-studied. For nearly 20 years, there has been a debate about the benefit-risk ratio of menopausal hormone therapy. The evidence for its protective effect on age-related cases is overwhelming: prevention of osteoporosis development, cardiovascular diseases, cognitive decline, and improvement of the overall quality of life. The article presents current data on the association of menopausal hormone therapy with venous thromboembolic complications, depending on the type

of estrogen and progestogen components, dose, regimen and methods of application. The feasibility and safety of menopausal hormone therapy in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic is considered. The probability of increased risk of thromboembolic complications in case of COVID-19 infection during menopausal hormone therapy has not been proven in clinical practice. The data from the latest publications are presented, indicating the likely positive effect of female sex hormones on the course of SARS-CoV-2 and the recommendations of the leading international communities on menopause measurement regarding the admissibility of menopausal hormone therapy during the pandemic and limited ability to counsel patients.

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у женщин в значительной степени ассоциирован с заболеваниями/состояниями, при которых происходит естественное физиологическое или медикаментозно обусловленное изменение уровней женских половых гормонов. Среди факторов риска развития ВТЭО (таблица 1) с этим тезисом согласуются такие как: экстракорпоральное оплодотворение, прием оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, а также менопаузальная гормональная терапия

Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь в стране в 2020 г насчитывалось более 48% женщин в возрасте старше 45 лет, т.е. в возрасте менопаузального перехода и старше. Одним из этапов репродуктивного старения женщины является менопауза, которая характеризуется постепенным снижением функции яичников вплоть до их исключения. На фоне прогрессивного уменьшения уровня эстрогенов по закону обратной связи возникает гиперсекреция гонадотропных гормонов (гипергонадотропный гипогонадизм), что обуславливает нарушение функции лимбической системы, секреции нейrogормонов, развитие инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [2, 3].

У значительного числа женщин менопауза сопровождается развитием климактерического синдрома. Климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма. Дефицит эстрогенов приводит к потере костной массы, формированию неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе, повышения артериального давления и др. [4, 5].

В течение почти 20 лет ведутся жаркие споры о соотношении пользы и риска менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которые были вызваны публикацией результатов исследования Women's Health Initiative в 2002 году [6].

Доказано, что МГТ – наиболее эффективный метод коррекции климактерических симптомов и профилактики остеопороза. Следует отметить, что положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему может быть использовано в качестве вазо- и кардиопротекции у женщин в пери- и постменопаузе, благодаря своему положительному влиянию на эндотелий сосудов, липидный и углеводный обмены [5].

Цель МГТ – частично восполнить дефицит половых гормонов, путем применения минимальных эффективных доз гормональных препаратов. Следует придерживаться так называемой «временной гипотезы терапевтического окна»: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет и при длительности постменопаузы менее 10 лет. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижение дозы назначаемой МГТ [7].

Подход к назначению МГТ, выбору дозы, способа введения должен быть взвешенным, с тщательной оценкой риска и пользы для каждой конкретной женщины. В арсенале врача имеется широкий спектр препаратов МГТ, включающий пероральные и трансдермальные (накожный гель, спрей) формы. При назначении МГТ необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата: в перименопаузальном периоде показаны стандартные (2 мг) и низкие (1 мг) дозы эстрогенов в составе МГТ, через год

#### Факторы высокого риска (ОШ >10)

Перелом нижних конечностей  
Госпитализация по причине сердечной недостаточности или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х месяцев)  
Протезирование тазобедренных или коленных суставов  
Обширная травма  
Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3-х месяцев)  
Ранее перенесенные ВТЭО  
Повреждение спинного мозга

#### Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)

Артроскопические операции на коленных суставах  
Аутоиммунные заболевания  
Переливание крови  
Наличие центрального венозного катетера  
Наличие периферических венозных катетеров  
Химиотерапия  
Застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность  
Стимуляторы эритропоэза  
Гормональная заместительная терапия  
Экстракорпоральное оплодотворение  
Прием оральных контрацептивов  
Послеродовой период  
Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыносящих путей и ВИЧ)  
Воспалительные заболевания кишечника  
Онкологическое заболевание (риск выше при наличии метастазов)  
Инсульт  
Тромбофлебит  
Тромбофилия

#### Факторы низкого риска (ОШ < 2)

Имобилизация в постели > 3 дней  
Сахарный диабет  
Артериальная гипертензия  
Имобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении (авиаперелеты, длительные поездки)  
Старший возраст  
Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)  
Ожирение  
Беременность  
Варикозная болезнь

Таблица 1.  
Факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у женщин [1]

Table 1.  
Predisposing factors  
for venous  
thromboembolic  
complications (VTE) [1]

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Strong risk factors (OR &gt; 10)</b>                                                     |
| Fracture of lower limb                                                                      |
| Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous 3 months) |
| Hip or knee replacement                                                                     |
| Major trauma                                                                                |
| Myocardial infarction (within previous 3 months)                                            |
| Previous venous thromboembolic complications                                                |
| Spinal cord injury                                                                          |
| <b>Moderate risk factors (OR 2-9)</b>                                                       |
| Arthroscopic knee surgery                                                                   |
| Autoimmune diseases                                                                         |
| Blood transfusion                                                                           |
| Central venous lines                                                                        |
| Intravenous catheters and leads                                                             |
| Chemotherapy                                                                                |
| Congestive heart failure or respiratory failure                                             |
| Erythropoiesis-stimulating agents                                                           |
| Hormone replacement therapy (depends on formulation)                                        |
| In vitro fertilization                                                                      |
| Oral contraceptive therapy                                                                  |
| Post-partum period                                                                          |
| Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, and HIV)                        |
| Inflammatory bowel disease                                                                  |
| Cancer (highest risk in metastatic disease)                                                 |
| Paralytic stroke                                                                            |
| Superficial vein thrombosis                                                                 |
| Thrombophilia                                                                               |
| <b>Weak risk factors (OR &lt; 2)</b>                                                        |
| Bed rest >3 days                                                                            |
| Diabetes mellitus                                                                           |
| Arterial hypertension                                                                       |
| Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel)                                |
| Increasing age                                                                              |
| Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)                                                 |
| Obesity                                                                                     |
| Pregnancy                                                                                   |
| Varicose veins                                                                              |

после последней менструации – низкие (1 мг) и ультранизкие (0,5 мг) дозы.

В Республике Беларусь зарегистрированы пероральные и трансдермальные (накожный гель и спрей) препараты МГТ, эстроген в которых содержится в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. Главное преимущество трансдермальных форм эстрогенов – более благоприятный профиль безопасности. При трансдермальном пути введения не повышается риск развития ВТЭО, инфаркта, инсульта, желчекаменной болезни, не увеличивается концентрация триглицеридов, С-реактивного белка, образование протромботических факторов из-за исключения первичного пассажа эстрогенов через печень в отличие от пероральных форм препаратов. Таким образом, пациенткам с коморбидными состояниями целесообразно рекомендовать назначение трансдермальных форм эстрогенов в виде геля, спрея или пластыря. К наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеваниям, увеличивающим риск осложнений МГТ, у женщин в пери- и постменопаузе относят ожирение, артериальную гипертензию (> 170/100 мм рт. ст.), сахарный диабет, болезни печени и поджелудочной железы, желчекаменную болезнь, синдромы мальабсорбции, коагулопатии,

мигрень, гипертриглицеридемию. Назначение трансдермальных форм эстрогенов предпочтительно также при повышенном риске венозного тромбоза (неблагополучный семейный или индивидуальный анамнез), курении в случае потребности пациентки в МГТ [7, 8].

При интактной матке наряду с эстрогенным компонентом обязательно назначение гестагенных препаратов для защиты эндометрия. Для этих целей могут быть использованы дидрогестерон в дозе 10 мг в сутки, микронизированный прогестерон (возможен пероральный или вагинальный путь введения) 100 мг в сутки, внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), которая может устанавливаться сроком на пять лет.

Комбинированная МГТ может иметь в своем составе различные прогестагены, что важно учитывать при выборе МГТ в каждой конкретной ситуации. В Республике Беларусь в настоящий момент зарегистрированы микронизированный прогестерон, дидрогестерон, ЛНГ-ВМС, дроспиренон, каждый из которых, кроме подавления эстроген-индуцируемой пролиферации эндометрия, обладает своими уникальными эффектами. Доказано, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон в наименьшей степени влияют на увеличение риска развития ВТЭО и увеличение риска развития онкопатологии молочной железы в сравнении с норэтистероном и медроксипрогестерона ацетатом. Дроспиренон же, являясь производным 17 $\alpha$ -спиронолактона, обладает антиминералокортикоидной активностью, превышающей активность спиронолактона в 8 раз, может снижать уровень систолического и диастолического артериального давления, препятствовать эстрогензависимой задержке жидкости в организме и образованию отеков, а также улучшать ряд метаболических параметров в связи с выраженным антиандрогенным действием [8, 9].

Возникновение венозных тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий является одним из наиболее значимых и опасных осложнений применения МГТ, что связано как с эстрогенным, так и с гестагенным компонентами терапии. Так, вазодилатирующий эффект эстрогенов приводит к замедлению кровотока в венах, способствуя образованию тромбов. Увеличение прокоагулянтной активности крови на фоне приема эстрогенов связано с увеличением концентрации VIII фактора, снижением уровня естественного ингибитора коагуляции – антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С и усилением образования тромбина [7].

Возрастные инволютивные и атрофические процессы, в первую очередь, затрагивают сосудистую систему: тонус и эластичность стенок сосудов уменьшаются, замедляется

кровоток в венах, возникает венозный стаз, что приводит к тромбообразованию и способствует увеличению риска ВТЭО. Параллельно с возрастными изменениями в венозном русле нарастают нарушения в системе гемостаза: повышается свертывающая активность крови и снижается фибринолиз. Ожидается, что прием МГТ на таком неблагоприятном фоне, увеличит риск тромбозов. Однако последние рекомендации Международного общества по менопаузе и Кохрейновский обзор 2017 г. расценили как низкий абсолютный риск ВТЭО при использовании комбинированных или только эстрогенсодержащих препаратов у здоровых женщин в возрасте до 60 лет. Риск ВТЭО у данной категории пациенток составил не более 1/500 [2].

Перед назначением МГТ следует оценить риск ВТЭО у каждой конкретной женщины: возраст, ожирение, курение, врожденные и приобретенные тромбофилии, личный и семейный анамнез по ВТЭО, сопутствующая экстрагенитальная патология [8]. При повышенном риске тромботических расстройств клиницист, рекомендуя МГТ, должен склоняться к назначению трансдермальных форм эстрогенов, поскольку в настоящее время все проведенные наблюдательные исследования или исследования «случай–контроль» не выявили корреляции между их использованием и повышением частоты ВТЭО [1].

Внутривидовые фармакологические различия прогестагенов, входящих в состав системной комбинированной МГТ, оказывают различное влияние на сердечно-сосудистый риск и риск ВТЭО, что связано с наличием или отсутствием у них андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностей. Медроксипрогестерона ацетат (МПА) – синтетическое производное 17-гидроксипрогестерона, использовался в качестве прогестагенного компонента в ранних исследованиях эффективности и безопасности МГТ. Одновременно с протективным влиянием на эндометрий, МПА обладал умеренной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, что снижало положительные защитные свойства эстрогенов и увеличивало риск ВТЭО. В настоящее время в составе комбинированной МГТ используются микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон, обладающие нейтральным или даже благоприятным действием на уровни систолического и диастолического артериального давления и гликемии у женщин в постменопаузе [5].

В качестве анализа риска ВТЭО при различных вариантах МГТ показательно когортное наблюдательное исследование, включающее более 80 тысяч женщин в возрасте 40–79 лет, проведенное в Великобритании и опубликованное в 2019 г. Так, авторы данной работы продемонстрировали, что приме-

нение конъюгированного лошадиного эстрогена с МПА связано с наибольшим риском развития ВТЭО (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,92–2,31). Следует отметить, что в Республике Беларусь данная комбинация не используется. С другой стороны, комбинация эстрадиола с дидрогестероном показала минимальный риск развития ВТЭО (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42), что статистически значимо не отличалось от риска при использовании трансдермальных форм препаратов. В исследовании было установлено, что риск развития ВТЭО у пациенток, использующих комбинации эстрадиола с дроспиреноном или норгестрелом, был сопоставим с группой женщин, принимающей эстрадиол с МПА (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,00–2,03 и ОШ 1,44; 95% ДИ: 1,09–1,89 соответственно). Не менее важным выводом данного исследования явилось и то, что при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном на риск венозных тромбозов не влияли увеличение возраста женщин, повышение индекса массы тела, изменение режима терапии (циклический или непрерывный). Учитывая, что ожирение и пожилой возраст сами по себе являются отдельными независимыми факторами риска ВТЭО, данные утверждения приобретают особую значимость [11]. Интересны выводы, полученные в 2017 г. Píroga M и соавторами, которые показали, что у пациенток при применении ультранизкодозированной МГТ в комбинации с дидрогестероном (0,5 мг 17β-эстрадиола + 2,5 мг дидрогестерона) зафиксировано снижение риска ВТЭО по сравнению женщинами, не использующими МГТ. Это происходило за счет торможения тромбогенной активности крови, обусловленной статистически значимым уменьшением на 16% содержания антигена ингибитора активатора плазминогена-1 [12].

Безопасной и удобной альтернативой использования прогестагенов перорально и интравагинально является внутриматочная система с левоноргестрелом. Несколько исследований показали отсутствие повышения частоты тромбозов при использовании ЛНГ-ВМС по сравнению с женщинами, не применявшими МГТ, что делает ЛНГ-ВМС оптимальным выбором для женщин с тромбофилией, предшествующим тромбозом или значительными факторами риска [13].

Важно отметить, что многочисленные проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что наибольшая частота возникновения ВТЭО регистрируется в течение первого года приема пероральных эстрогенов вне зависимости от наличия или отсутствия в составе МГТ прогестагенного компонента [5]. Исследование, проведенное ВОЗ, показало, что при комбинированной эстроген-прогестагенной терапии риск развития тромбоэмболии легочной артерии



у женщин 50–59 лет увеличивается на 6 дополнительных случаев на 10 тысяч женщин в год, при монотерапии эстрогенами – на 4 дополнительных случая на 10 тысяч женщин в год. У больных, перенесших инсульт, наличие даже одного эпизода венозного тромбоза в анамнезе в 3–4 раза увеличивает риск его повторения, что является противопоказанием для безопасного применения МГТ. Тем не менее, в рекомендациях Международного общества по менопаузе в 2016 г. указывается, что проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед назначением МГТ не показано, но при выявлении в ходе анкетирования отягощенного персонального и/или семейного анамнеза может быть целесообразен выборочный скрининг [8].

Первые синтезированные препараты для МГТ содержали в своем составе конские конъюгированные эстрогены, обладающие неблагоприятным профилем безопасности и во многом обусловившие неутешительные результаты первых проведенных исследований, касающихся эффективности и безопасности МГТ. В настоящее время на территории Республики Беларусь конские конъюгированные эстрогены в составе МГТ не используются, их заменили препараты, содержащие в своем составе 17 $\beta$ -эстрадиол или эстрадиола валерат. Результаты нескольких исследований показали преимущества 17 $\beta$ -эстрадиола: отсутствие прогрессирования ангиографических признаков коронарного атеросклероза, риска развития фибрилляции предсердий, инсульта и основных кардиальных событий при терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом по сравнению с конскими конъюгированными эстрогенами (ОР при приеме последних составил 1,96, 1,30 и 1,26, соответственно, по сравнению с 17 $\beta$ -эстрадиолом) [14].

Интересны данные исследования ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk – Esther Istusy Group), в котором приняли участие более 800 пациентов. В ходе этого исследования установлено, что пероральный прием 17 $\beta$ -эстрадиола сопровождался статистически незначимым увеличением риска ВТЭО, который не приводил к повышению частоты ВТЭО в отсутствие других значимых факторов риска [15]. Также в данной работе было показано, что прием микронизированного прогестерона и производных прегнана в составе МГТ не оказывали влияния на риск развития ВТЭО – ОР 0,7; 95% ДИ 0,3–1,9 и ОР 0,995; ДИ 0,4–2,3, соответственно. В то же время применение производных нор-прегнанового ряда сопровождалось 4-кратным повышением риска развития ВТЭО – ОР 3,9; 95% ДИ 1,5–10,0. Таким образом, применение микронизированного прогестерона и производных прегнана являлось более целесообразным из-за большей безопасности

по сравнению с производными нор-прегнанового ряда [16].

На Всемирном конгрессе Международного общества гинекологической эндокринологии (ISGE), состоявшемся в 2022 г. было впервые объявлено о результатах обсервационного ретроспективного исследования, оценивающего риск ВТЭО у женщин в перименопаузе, получавших пероральный эстрадиол и микронизированный прогестерон в сравнении с пациентами, принимающими конъюгированные эстрогены в сочетании с медроксипрогестероном [17, 13]. Первичной конечной точкой исследования было сравнение риска ВТЭО у пациенток, получавших препарат для непрерывной пероральной комбинированной менопаузальной гормональной терапии, содержащий 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 100 мг микронизированного прогестерона (1 мгЕ2/100 мгР4), с пациентами, принимающими конъюгированные лошадиные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат (СЕЕ/МРА). Исследование было основано на анализе записей, полученных из базы данных медицинского страхования США, и поэтому касалось реальной клинической практики. Методы статистического анализа, использованные в этом исследовании, учитывали влияние на результаты потенциальных искажающих факторов, таких как возраст, индекс массы тела и коморбидные заболевания. Всего в исследование было включено 17 388 пациентов, получавших комбинацию 1 мгЕ2/100 мгР4, и 18 673 пациента, получавших комбинацию СЕЕ + МРА. Отношение рисков ВТЭ при сравнении 1 мгЕ2/100 мгР4 с СЕЕ/МРА составило 0,70 (95% ДИ: 0,53–0,92),  $p < 0,05$ .

Заключение этого исследования подтверждает на основании данных реальной клинической практики результаты третьей фазы крупного исследования REPLENISH, которые касаются комбинации МГТ, содержащей эстрадиол и прогестерон [18]. REPLENISH – проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование в параллельных группах с периодом наблюдения 12 месяцев. Во время 12-месячного лечения 1 мг Е2/100 мг Р4 не было выявлено клинически значимых различий показателей свертывания крови, таких как антитромбиновая активность, уровень протеина S, время частичной активации тромбопластина, протромбиновое время, концентрация фибриногена и протромбиновый индекс. Кроме того, годовичное наблюдение за пациентами, получавшими 1 мг Е2/100 мг Р4, не выявило нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могли бы продемонстрировать причинно-следственную связь с продолжающейся терапией [19].

Рассматривая назначение пероральных форм МГТ, следует отметить, что на риск развития ВТЭО влияет не только эстрогенный и гестагенный компоненты, но и дозировка, и продолжительность гормональной терапии. Так, в исследовании M. Píroga и соавт. сравнивалось с контролем влияние средства МГТ на фибринолиз и коагуляцию в стандартной дозе (1 мг 17β-эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и ультранизкой дозе (0,5 мг 17β-эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона). До и через 24 недели лечения оценивались следующие показатели: содержание активаторов и ингибиторов фибринолиза, фибринолитическая активность плазмы, эндогенный тромбиновый потенциал, образование тромбина, нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С и активность фактора (F) VIII. Было установлено, что в противоположность стандартной, ультранизкодозированная МГТ может усиливать фибринолиз за счет снижения уровня PAI-1, причем это изменение происходило без изменения образования тромбина, что свидетельствует о преимуществах в отношении риска тромбоэмболических явлений [12].

В условиях пандемии COVID-19 вопрос о безопасности назначения и продолжении уже начатой МГТ приобрел новую актуальность в свете развития ВТЭО, что привело к снижению рекомендаций препаратов МГТ. Существует обоснованное волнение, что доказанная прокоагулянтная активность экзогенных пероральных эстрогенов и повышенная коагуляция вследствие массивной эндотелиальной дисфункции и активации внешнего пути свертывания крови у пациентов с COVID-19 окажут взаимное негативное влияние на развитие ВТЭО. Однако в данной ситуации не учитывается факт защитного влияния эстрогенов на эндотелий сосудов и участие в клеточном/гуморальном иммунитете [20, 21]. Установлено, что женские половые гормоны, в том числе в составе МГТ, могут уменьшать интенсивность цитокинового шторма, путем подавления продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6) мононуклеарными клетками периферической крови, а также подавляют сигнальный путь AT1R и ингибируют активность ангиотензинпревращающего фермента, тем самым благоприятно влияя на исходы заболевания коронавирусной инфекцией [1, 10, 20, 22]. В ретроспективном исследовании Seeland U. и соавторами продемонстрировано, что риск летального исхода при заражении COVID-19 был ниже более чем на 50% (ОР 0,33, 95% ДИ 0,18–0,62) среди пациенток старше 50 лет, получавших МГТ, по сравнению с пациентками контрольной группы, не получавшими МГТ [23].

Американский колледж акушерства и гинекологии и Британское общество по менопаузе в 2020 году обозначили свою позицию по поводу назначения МГТ в период пандемии: клиницистам не стоит отказываться от назначения МГТ, следует продолжить консультацию пациенток и рекомендовать терапию с учетом показаний и оценки факторов риска за исключением ситуаций, когда показано стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции. Важно помнить, что нет достоверных доказательств связи эндотелиальной дисфункции, активации внешнего каскада коагуляции и микрососудистой окклюзии, характерных для COVID-19, с периферическим венозным тромбозом, обусловленным приемом МГТ. Также следует учитывать, что до сих пор ни одно проведенное исследование, касающееся безопасности трансдермальных эстрогенов, не представило убедительных доказательств их тромботического эффекта. Не следует отменять уже назначенную МГТ, т.к. многими авторами показано, что повышенный риск венозного тромбоза из-за активации факторов свертывания фиксировался только в первые два года перорального приема эстрогена. Наконец, у женщин в период перименопаузы, нуждающихся в гормональной контрацепции, и у женщин в постменопаузе, начинающих прием МГТ до 60 лет, смертность от коронавирусной инфекции не превышает 1%, и нет данных о том, что она выше у женщин, принимающих МГТ [24].

Эксперты Итальянского общества по менопаузе рекомендовали продолжать прием МГТ при поражении коронавирусной инфекцией при легком и среднетяжелом течении; указали на возможное ускорение прогрессирования заболевания при отказе от МГТ; при увеличении тяжести болезни советовали добавить к терапии антикоагулянты (гепарин и др), противовоспалительные средства и иммуномодуляторы; обозначили, что замена пероральных эстрогенов на трансдермальные не обязательна. Однако при тяжелом течении коронавирусной инфекции необходимо отменить любую МГТ до полного выздоровления и восстановления физической активности [25, 26].

## Заключение

Потенциальные серьезные побочные эффекты и осложнения гормональной терапии диктуют необходимость взвешенного подхода к назначению МГТ. Принимая решение о её назначении, клиницисты должны учитывать множество факторов, включая тип гормона в составе, дозу препарата, способ введения, риск онкопатологии, личный и семейный анамнез тромбоза и другие протромботи-

ческие факторы риска. Использование современных комбинаций 17 $\beta$ -эстрадиола с дидрогестероном или микронизированным прогестероном в минимально-оптимальных дозировках, трансдермальных форм препаратов позволяют сочетать высокую эффективность с доказанным благоприятным профилем безопасности. Накоплены данные, свидетельствующие о положительном влия-

нии МГТ на выживаемость пациенток при коронавирусной инфекции, и отсутствии дополнительных тромбогенных рисков в условиях COVID-19.

**Источник финансирования:** нет.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## REFERENCES

- Konstantinides S.V., Guy Meyer, Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jimenez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ainle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2019, vol. 40(42), pp. 3453–3455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz726.
- Balan V.E., Andreeva E.N., Yureneva S.V., Tkachyova O.N., Ilyuhin I.E. Risk i polza menopauzalnoj gormonalnoj terapii [Risk and benefits of menopausal hormonal therapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, vol. 3, pp. 33–41. (in Russian).
- Adamyany L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya v period pandemii: vzveshivaem polzu i riski [Menopausal hormone therapy during a pandemic: weighing the benefits and risks]. *Problemy reprodukcii*, 2021, vol. 27, no. 3–2, pp. 35–39. (in Russian).
- Madyanov I.V., Madyanova T.S. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya pri osnovnykh endokrinnykh zabolevaniyakh [Menopausal hormonal therapy in major endocrine diseases]. *Prakticheskaya medicina*, 2019, vol. 17, no. 4, pp. 118–122. (in Russian).
- Podzolkov V.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya i serdечно-sosudistaya profilaktika: zhelaemoe ili dejstvitelnoe? [Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid?] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2019, T. 18, № 3, C. 94–106. (in Russian).
- Bińkowska M., Jakimiuk A., Paszkowski T., Pawelczyk L., Skrzypulec-Plinta V. Risk of venous thromboembolism during the use of oral estrogen-progestogen hormone therapies in light of most recent research findings. *Prz Menopauzalny*, 2022, vol. 21, № 3, pp. 197–199.
- Kuznetsov M.R., Papisheva O.V. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya i venoznye tromboembolicheskie oslozheniya: kakova vzaimosvyaz? [Menopausal hormone therapy and venous thromboembolic events: is there any correlation?] *Doktor.Ru*, 2019, no. 11(166), pp. 68–73. (in Russian).
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group NS 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, vol. 19, № 2, pp. 109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Stevenson J.C., Rozenberg S., Maffei S.3, Egarter C., Stute P., Römer T. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context*, 2020, vol. 9, pp. 1–12. doi: 10.7573/dic.2020-10-1.
- Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopauzalnaya gormonalnaya terapiya v usloviyakh pandemii koronavirusnoj infekcii COVID-19 [Menopausal hormonal therapy during COVID-19 pandemic]. *Doktor.Ru*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 78–83. (in Russian).
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ*, 2019, vol. 364, pp. k4810.
- Piróga, M., Jach R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, vol. 217, pp. 77–82.
- LaVasseur C., Neukam S., Kartika T., Bannow B.S., Shatzel J., DeLoughery T.G. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022, vol. 23, №6(6), pp. e12763.
- Tsai W.-C., Haung Y.-B., Kuo H.-F., Tang W.-H., Hsu P.-C., Su H.-M., Lin T.-H., Chu C.-S., Jhuo S.-J., Lee K.-T., Sheu S.-H., Chen C.-Y., Wu M.-T., Lai W.-T. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*, 2016, vol. 6, pp. 24132. doi: 10.1038/srep24132.
- Canonico M., Oger E., Conard J., Meyer G., Lévesque H., Trillot N., Barrellier M.T., Wahl D., Emmerich J., Scarabin P.Y.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *The ESTHER Study. J Thromb Haemost*, 2006, vol. 4, no. 6, pp. 1259–65. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
- Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 349–356.
- Panay N. et al. Venous thromboembolism risk in menopausal women treated with oral estradiol/micronized progesterone versus conjugated estrogens/medroxyprogesterone: a claims data analysis in the United States. *20th ISGE World Congress*, Florence, Italy, 11–14.05.2022.
- Bińkowska M., Jakiel G., Paszkowski T., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Position statement by experts of the Polish Menopause and Andropause Society on menopausal hormone therapy with an oral combination drug containing oestradiol 1 mg and progesterone 100 mg. *Prz Menopauzalny*, 2021, vol. 20(3), pp. 113–115. doi: 10.5114/pm.2021.109887.
- Lobo R.A., Kaunitz A.M., Santoro N., Bernick B., Graham S., Minkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric*, 2019, vol. 22(6), pp. 610–616.
- Pertyńska-Marczewska, M., Pertyński T. Premenopausal and postmenopausal women during the COVID-19 pandemic. *Prz Menopauzalny*, 2022, vol. 21, no. 3, pp. 200–206. doi: 10.5114/pm.2022.118695.
- Gersh M., Lavie C.J., O'Keefe J.H. Menopause status and coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*, 2021, vol. 73(9), pp. e2825–e2826.
- Breithaupt-Faloppa A.C., de Jesus Correia C., Prado C.M., Stilhano R.S., Ureshino R.P., Moreira L.F.P. 17 $\alpha$ -Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, vol. 75, pp. e1980. doi: 10.6061/clinics/2020/e1980.
- Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C., Bourne P.E., Heiland M., Preissner R., Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Medicine*, 2020, vol. 18(1), pp. 369.
- ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists. *Gynecology* [electronic resource]. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19-faqs-for-ob-gyns-gynecology>. (accessed 29.05. 2021).
- Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*, 2020, vol. 138, pp. 76–77.
- Wang X.W., Hu H., Xu Z.-Y., Zhang G.-K., Yu Q.-H., Yang H.-L., Zheng J.-H. Association of menopausal status with COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ*, 2021, vol. 12(1), pp. 16.

Поступила 06.09.2022