

Реалии и перспективы гормональной терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом

М.И. Ярмолинская, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, m.yarmolinskaya@gmail.com

С.А. Черкашина[✉], <https://orcid.org/0009-0005-7208-3575>, sonyach@list.ru

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Резюме

Проблема роста численности пожилого населения, именуемая «серебряное цунами», становится все более актуальной для современного общества, в т. ч. здравоохранения. Увеличение продолжительности жизни женщин обуславливает в качестве национального приоритета рассматривать повышение качества жизни женщин и активное здоровое долголетие. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), являющийся следствием в первую очередь эстрогенного дефицита у пациенток в пери- и постменопаузе и характеризующийся изменениями в мочеполовых органах, диагностируется недостаточно. Самыми частыми жалобами являются сухость, раздражение во влагалище и диспареуния. Одним из компонентов ГУМС являются инфекции мочевыводящих путей (ИМП), имеющие тенденцию к рецидивированию. Примерно 53% женщин в возрасте около 55 лет сообщают о рецидиве в течение одного года. Рецидивирующие ИМП отрицательно влияют на качество жизни пациенток и являются поводом для назначения повторных курсов антибактериальной терапии, что сопровождается изменением лекарственной устойчивости микроорганизмов. Патогенез ИМП ассоциирован с восходящим инфицированием уропатогенными возбудителями, чаще всего *Escherichia coli*, на фоне эстроген-дефицитных изменений эпителия и нарушенного микробиоценоза урогенитальной зоны. Неполноценность уротелия и недостаток лактобактерий, способных к прямому и опосредованному ингибированию роста патогенных микроорганизмов, приводят к колонизации мочевыводящих путей уропатогенами и рецидивированию ИМП. Следовательно, становится патогенетически обоснованным использование вагинальной комбинации эстриола и лактобактерий в виде длительного интермиттирующего поддерживающего лечения с целью сохранения эффективности и профилактики рецидивов. Данное сочетание содержит минимальную эффективную дозу эстриола (0,03 мг) с незначительной системной абсорбцией и имеет низкий уровень нежелательных явлений, что обуславливает безопасность и высокую приверженность пациенток к терапии. Однако для повышения эффективности терапии необходимы дальнейшие клинические исследования в отношении комбинации эстриола с лактобактериями у пациенток с рецидивами инфекций мочевыводящих путей в постменопаузе.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, локальные эстрогены, эстриол, лактобактерии

Благодарности. Работа выполнена в рамках ФНИ №122041500063-2.

Для цитирования: Ярмолинская МИ, Черкашина СА. Реалии и перспективы гормональной терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом. *Медицинский совет.* 2024;18(23):177–186. <https://doi.org/10.21518/ms2024-548>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Realities and prospects of hormonal therapy for recurrent urinary tract infections in patients with genitourinary menopausal syndrome

Maria I. Yarmolinskaya, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, m.yarmolinskaya@gmail.com

Sofya A. Cherkashina[✉], <https://orcid.org/0009-0005-7208-3575>, sonyach@list.ru

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The problem of the growing elderly population, called the “silver tsunami”, is becoming increasingly important for modern society, including healthcare. Increasing women’s life expectancy makes it a national priority to consider improving women’s quality of life and active healthy longevity. GSM (Genitourinary Menopausal Syndrome), which is primarily a consequence of estrogen deficiency in peri- and postmenopausal patients and is characterized by changes in the genitourinary organs, is underdiagnosed.

The most common complaints are vaginal dryness, irritation, and dyspareunia. One of the components of GSM is urinary tract infections (UTIs), which tend to recur. Approximately 53% of women aged about 55 years report a relapse within one year. Recurrent UTIs negatively affect the quality of life of patients and are the reason for prescribing repeated courses of antibacterial therapy, which is accompanied by a change in the drug resistance of microorganisms. The pathogenesis of UTIs is associated with ascending infection by uropathogenic microorganisms, most often *Escherichia coli*, against the background of estrogen-deficient changes in the epithelium and impaired microbiocenosis of the urogenital zone. Inadequacy of the urothelium and the lack of lactobacilli capable of direct and indirect inhibition of the growth of pathogenic microorganisms lead to colonization of the urinary tract with uropathogens and recurrence of UTIs. Consequently, the use of a vaginal combination of estriol and lactobacilli in the form of long-term intermittent maintenance treatment in order to maintain effectiveness and prevent relapses becomes pathogenetically justified. This combination contains a minimal effective dose of estriol (0.03 mg) with negligible systemic absorption and has a low level of adverse events, which ensures safety and high patient adherence to therapy. However, further clinical studies of the combination of estriol with lactobacilli in postmenopausal patients with recurrent urinary tract infections are needed to improve the efficacy of therapy.

Keywords: genitourinary menopausal syndrome, GSM, recurrent urinary tract infections, local estrogens, estriol, lactobacilli

Acknowledgments. Pathogenesis of urinary tract infection

For citation: Yarmolinskaya MI, Cherkashina SA. Realities and prospects of hormonal therapy for recurrent urinary tract infections in patients with genitourinary menopausal syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):177–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-548>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рост численности пожилого населения (по классификации Всемирной организации здравоохранения, люди старше 60 лет) становится все более актуальной проблемой современного общества, в т. ч. здравоохранения. Этот феномен, получивший название «серебряное цунами», является отражением глобальных демографических процессов, в частности поколения беби-бумеров (людей, родившихся после Второй мировой войны, с 1946 по 1964 г.), которые в настоящее время достигают пожилого возраста и благодаря значительным успехам в здравоохранении живут дольше при рекордно низком уровне рождаемости [1].

Несомненно, «серебряное цунами» подразумевает под собой и женское население. Последние 100 лет продолжительность жизни постепенно растет, а исторический максимум в РФ был зафиксирован в 2019 г., когда среднестатистическая женщина могла прожить около 78 лет. Однако, ввиду эпидемиологической ситуации, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции, ожидаемая продолжительность жизни женщины в России в 2021 г. снизилась до 74,5 года [2]. Согласно указу президента Российской Федерации от 07.05.2024 г. №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» целевым показателем ожидаемой продолжительности жизни является возраст 78 лет к 2030 г. и 81 год к 2036 г.¹

Кроме общей продолжительности жизни, имеет значение и еще один фактор – сколько лет из них человек будет чувствовать себя здоровым. В России этот показатель впервые рассчитали в 2019 г., и он составил 60,3 года, в 2020 г. – 58,9 года. Таким образом, национальным приоритетом и стратегией становится повышение качества жизни женщин и активное здоровое долголетие².

ПРОБЛЕМА ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Эстрогенный дефицит у пациенток в пери- и постменопаузе также проявляется развитием генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) – характерного симптомокомплекса, ассоциированного со снижением уровня эстрогенов и других половых стероидов и включающего в себя изменения в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре [3].

Общее эмбриональное происхождение вульвы, влагалища и нижних отделов мочевыводящих путей, их чувствительность к дефициту эстрогенов, а также неполноценность терминов «вульвовагинальная атрофия» и «атрофический вагинит» инициировали участников согласительной конференции ISSWSH (Международное общество по изучению сексуального здоровья женщин) и NAMS (Североамериканское общество по менопаузе) объединить атрофические изменения в этих органах у женщин в постменопаузе в более обширный термин «ГУМС» [4].

По данным Калифорнийского университета, отмечается значительная гиподиагностика ГУМС. Уже через 1 год после наступления менопаузы у 65% женщин наблюдаются симптомы ГУМС, и через 6 лет 84% женщин в постменопаузе имеют проявления данного синдрома, при этом многие пациентки полагают, что сухость, зуд во влагалище и диспареуния являются естественными проявлениями старения, с которыми им придется просто смириться и жить [5, 6].

Европейское исследование The European REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE), в которое были включены пациентки в широком возрастном диапазоне от 45 до 75 лет, продемонстрировало, что наиболее распространенными жалобами пациенток была сухость (57%) и зуд, жжение во влагалище (43%), при этом 61% женщин отмечали снижение качества сексуальной жизни. Несмотря на вышеперечисленные жалобы, только у 21% женщин был клинически

¹ Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50542>.

² Распоряжение Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. №4356-р «Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023–2030 годы». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1300462709?ysclid=m4jnnunivlt67380937>.

диагностирован ГУМС и лишь 24% пациенток когда-либо применяли медикаментозное лечение для коррекции своих симптомов [7].

К сожалению, лишь немногие гинекологи расспрашивают о симптомах ГУМС и очень небольшой процент женщин обращаются за консультацией по этому поводу из-за стеснения, преуменьшения значимости этих симптомов или нежелания врача инициировать разговор на эту тему. Но именно своевременная диагностика и терапия позволяют остановить прогрессирование атрофических процессов в женской мочеполовой системе [8, 9].

Необходимо помнить и о менее обсуждаемых, но не менее актуальных компонентах генитоуринарного менопаузального синдрома, таких как рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – это собирательный термин, описывающий любую инфекцию, поражающую любую часть мочевыводящих путей. Мочевыводящие пути можно подразделить на верхние (почки и мочеточники) и нижние (мочевой пузырь и уретру) [10].

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) подразумевают под собой осложненные или неосложненные эпизоды ИМП, возникающие как минимум два раза в течение 6 мес. либо три раза в течение 12 мес.³

Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее распространенными инфекциями среди женщин элегантного возраста и часто рецидивируют, особенно у пациенток в постменопаузе. Более чем у 60% женщин ИМП возникают как минимум один раз в жизни, а более чем у четверти женщин носят рецидивирующий характер [11]. Примерно 53% женщин в возрасте около 55 лет сообщают о рецидиве в течение одного года [12]. Одним из основных факторов риска развития рецидива ИМП, помимо перенесенной ранее инфекции, является пожилой возраст: 10–15% женщин старше 60 лет имеют проявления инфекционного процесса [13].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Рецидивирующие ИМП отрицательно влияют на качество жизни пациенток, провоцируют снижение самооценки и трудоспособности и являются поводом для назначения повторных курсов антибактериальной терапии, что сопровождается изменением лекарственной устойчивости микроорганизмов [13].

Симптомы ИМП различаются по интенсивности в зависимости от тяжести инфекции. Среди них наиболее распространенными являются дискомфорт или ощущение жжения при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию, боль внизу живота или в области таза, мутная моча или моча с неприятным запахом, ощущение давления в надлобковой области [12].

Анатомические особенности у женщин: короткая и широкая уретра, близкое ее расположение к естественным очагам инфекции (вагина, анус) – признаны одним из

существенных факторов, способствующих частому развитию ИМП у женщин [14].

ИМП вызываются различными грамотрицательными и/или грамположительными бактериями и реже грибами, однако наиболее часто встречающимся возбудителем большинства ИМП, включая РИМП, является уропатогенная кишечная палочка *Escherichia coli*, чаще всего попадающая в мочевыводящие пути восходящим способом. Помимо уропатогенной кишечной палочки, к распространенным возбудителям ИМП относятся *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* группы B, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida spp.* [13].

В настоящее время ключевым патогенным механизмом уропатогенной *E. coli* является способность формировать бактериальные сообщества (биопленки) как на поверхности эпителия мочевого пузыря, так и внутри уретеры [13]. Биопленки обычно состоят на 15% из бактерий и/или грибов и на 85% из самопродуцируемой мукополисахаридной полимерной матрицы. Внутри такого сообщества бактерии нечувствительны к антибиотикам и могут быстро размножаться и распространяться, проникая в другие клетки (рис. 1). Кроме того, внутриклеточная локализация не позволяет лекарственным препаратам в должной мере вступить в контакт с бактериальными клетками и уничтожить их, что создает определенные сложности при терапии РИМП [15].

На протяжении десятилетий в медицине господствовало представление о стерильности мочи и мочевыводящих путей, однако многочисленные исследования показали, что в урогенитальном тракте человека существует микробиом. N. Ammitzbøll et al. продемонстрировали различия в уробиоме пациенток в постменопаузальном и репродуктивном периодах. В моче женщин в пременопаузе в основном присутствовали лактобактерии, в то время как в моче женщин в постменопаузе микробиота была более разнообразной, с более высоким содержанием родов *Gardnerella* и *Prevotella* [17]. Аналогичные данные получили на основании проведенных исследований F. Hugenholz et al. [18].

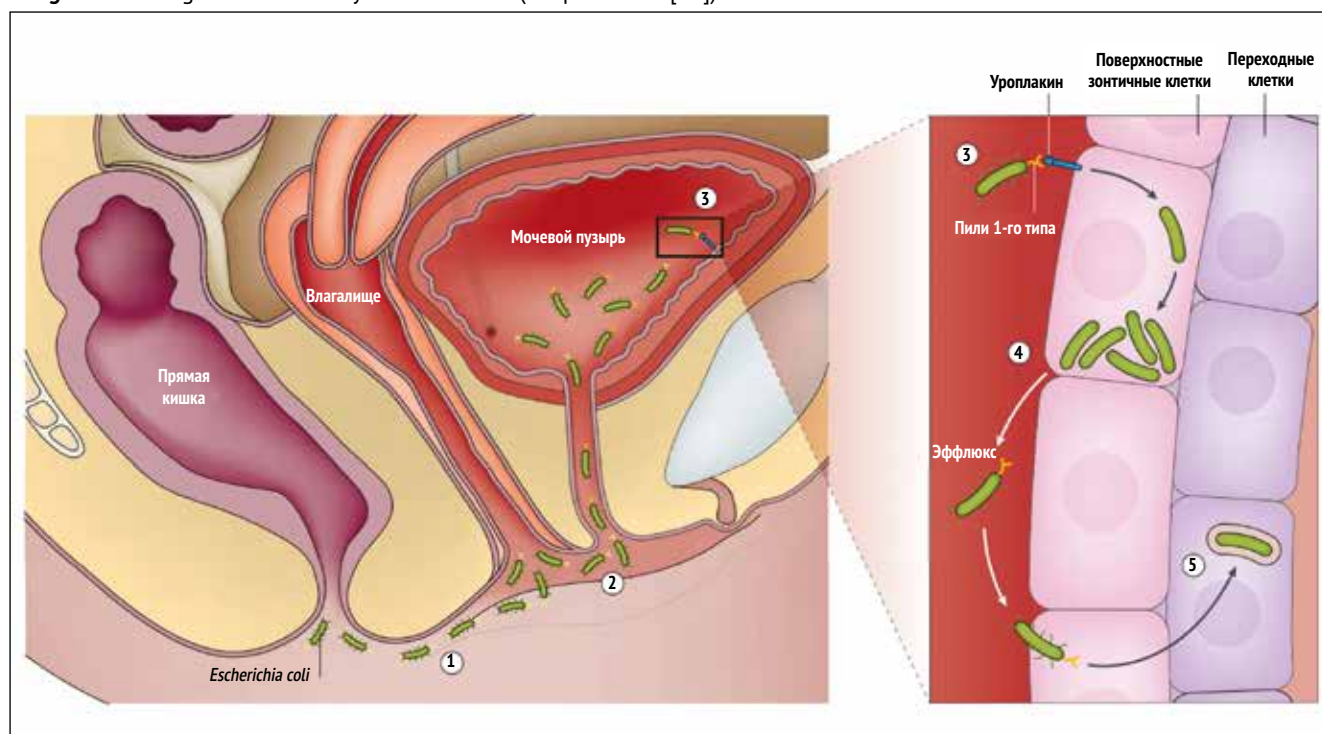
Ранее считалось, что основной причиной рецидивов ИМП является устойчивость к антибактериальным препаратам, но в настоящее время новые диагностические технологии позволили оценить роль микробиоты в патофизиологии этого заболевания [19].

У женщин в постменопаузе вызванные гормональной перестройкой изменения вагинальной флоры играют важную роль в патогенезе инфекций мочевыводящих путей. В организме женщин пременопаузального периода циркулирующие эстрогены стимулируют колонизацию влагалища лактобациллами, которые синтезируют из гликогена молочную кислоту, поддерживающую низкий уровень pH влагалища (pH 3,8–4,5), тем самым способствуя подавлению роста уропатогенных возбудителей.

При генитоуринарном менопаузальном синдроме на фоне эстрогенного дефицита происходит снижение выработки гликогена эпителием и, как следствие, количества лактобактерий и молочной кислоты, что повышает

³ European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. 2023. Accessed 2024 Dec 5. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.

- **Рисунок 1.** Патогенез инфекции мочевыводящих путей (адапт. по [16])
 ● **Figure 1.** Pathogenesis of urinary tract infection (adapted from [16])



Колонизация влагалищной и периуретральной областей уропатогенами, такими как уропатогенная *Escherichia coli*, которые обычно находятся в кишечнике (шаг 1). Эти уропатогены мигрируют в мочевой пузырь (шаг 2). Пили уропатогенной кишечной палочки 1-го типа прикрепляются к уроплакинам на поверхностных зонтичных клетках, что приводит к бактериальной интернализации (шаг 3). Уропатогенная кишечная палочка размножается, образуя внутриклеточные бактериальные сообщества (шаг 4). Отток уропатогенной кишечной палочки из внутриклеточного бактериального сообщества приводит к повторной инвазии соседних клеток и образованию покоящихся внутриклеточных резервуаров в переходных клетках, которые могут оставаться жизнеспособными в течение месяцев (шаг 5)

pH влагалища и делает среду более уязвимой для уропатогенных микроорганизмов (рис. 2) [12].

В период полового созревания и во время беременности повышенный уровень эстрогена способствует созреванию и отложению гликогена в клетках вагинального эпителия. Гликоген из отшелушенных и лизированных клеток эпителия расщепляется α -амилазой в просвете влагалища до более мелких полимеров, которые впоследствии метаболизируются до молочной кислоты ЛДГ (лактатдегидрогеназа) лактобактерий. Молочная кислота и цитолизин, вырабатываемые лактобактериями, стимулируют растворение клеток эпителия путем лизиса и повышают доступность гликогена. Молочная кислота подкисляет среду влагалища, способствуя размножению лактобактерий и подавляя рост микроорганизмов, вызывающих инфекции. Лактобактерии усиливают этот эффект, вырабатывая перекись водорода (H_2O_2), бактериоцины и биосурфактанты, а также подавляя адгезию патогенов к эпителию за счет конкурентного исключения и способствуя поглощению и разрушению инфицированных эпителиальных клеток (аутофагии). Кроме того, одновременно вырабатываются муцины, иммуноглобулины (секреторный IgA и IgG), ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы (SLPI), нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиназой (NGAL), β -дефензины и другие противомикробные белки, которые в совокупности обеспечивают мощную первую линию защиты от инфекции (адапт. по [20]).

Доля *L. crispatus* становится практически ничтожной, а *L. iners* и *L. gasseri* являются преобладающими видами.

При этом только 9% видов *L. iners* способны продуцировать H_2O_2 и молочную кислоту для поддержания pH [21]. Кроме того, у женщин старшего возраста во влагалище увеличивается доля кишечной палочки по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, что является дополнительным фактором риска рецидива ИМП [22].

Вместе с тем эстрогены оказывают влияние на синтез противомикробных белков клетками мочевыводящей системы, на плотность межклеточных контактов в уретрии, препятствуя инвазии патогенов, а также на ограничение пролиферации *E. coli* и фагоцитоз [23].

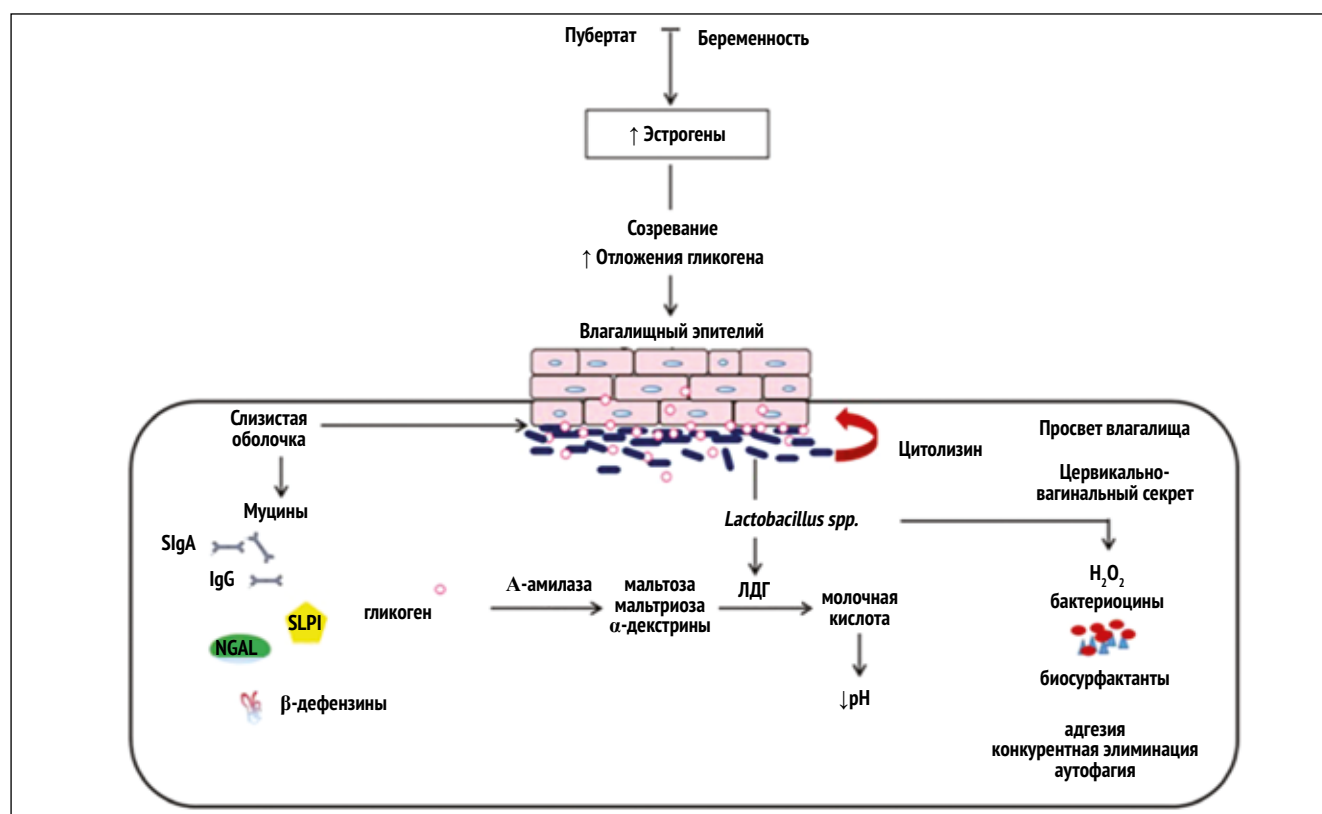
Относительно уробиома пациенток, имеющих в анамнезе ИМП, интересна концепция «скрытого патогенеза»: считается, что стрептококки группы B и *G. vaginalis* способствуют выживанию *E. coli* в мочевом пузыре [19].

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

На данный момент лидирующую позицию в лечении рецидивов инфекции мочевыводящих путей у пациенток в перименопаузе занимает антибиотикотерапия, на что четко указывают как национальные, так и европейские клинические рекомендации. Основной задачей при этом является максимальное увеличение безрецидивного периода [16].

Глобальная проблема роста устойчивости к противомикробным препаратам за счет их частого и порой бесконтрольного применения, а также нежелательных явлений, связанных с приемом антибиотиков, побудила

● **Рисунок 2.** Эубиотический эффект эстрогена и лактобактерий в вагинальной среде (адапт. по [20])
 ● **Figure 2.** Eubiotic effect of estrogen and lactobacilli in the vaginal environment (adapted from [20])



к изучению более инновационных подходов, таких как вагинальные пробиотики или трансплантация фекальной микробиоты [24]. Эти методы лечения продемонстрировали многообещающие результаты и представляются перспективной альтернативой в борьбе с ИМП, особенно в тех случаях, когда традиционная антибактериальная терапия может быть менее эффективной из-за проблем с устойчивостью [25].

Важно отметить, что M. Neugent et al. обнаружили резистомы (кодируемые гены устойчивости к противомикробным препаратам) урогенитального микробиома, которые были изменены у женщин с рецидивирующими урогенитальными инфекциями в анамнезе даже при отсутствии активной инфекции, что подчеркивает необходимость поиска альтернативных вариантов лечения и профилактики ИМП [26].

Среди альтернативных способов лечения инфекций мочевыводящих путей в настоящее время рассматриваются продукты из клюквы, НПВС, пробиотики, D-манноза, метенамина гиппурат, эстрогены, гликозаминогликаны, иммуностимуляторы и вакцины [16].

Из неантибактериальных методов для профилактики рецидивов ИМП у пациенток в постменопаузе Европейская ассоциация урологов предлагает гормональную профилактику, заключающуюся в применении локальных эстрогенов [10]. Это соответствует проекту российских клинических рекомендаций «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2024 г., декларирующему назначение локальной гормонотерапии эстрогенами в виде

монотерапии эстриолом или в комбинации с лиофилизированной культурой лактобактерий женщинам в постменопаузе для купирования проявлений ГУМС и поддержания здоровой экосистемы влагалища [3].

Очевидно, что ГУМС – локальное проявление системного дефицита эстрогенов, однако изолированные проявления встречаются редко: у 80% пациенток можно наблюдать сочетанные нарушения в комплексе с вазомоторными и психоэмоциональными расстройствами (79,4%), а также с остеопоротическими изменениями (56,2%) [3]. В такой ситуации необходимо использовать сочетанную системную и местную менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Если же у пациентки наблюдаются исключительно симптомы ГУМС, целесообразнее использование локальных эстрогенов [9]. Применение системной МГТ не является предпочтительным по сравнению с низкими дозами локальных эстрогенов при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей [27].

Эстриол (E_3) – один из четырех эндогенных эстрогенов, зарекомендовавший себя как безопасный и наиболее эффективный препарат для терапии ГУМС при интравагинальном применении. Его преимущества обусловлены большим сродством к эстрогеновым рецепторам β , чем к α , что определяет меньшее количество системных влияний, он селективно действует на ткани урогенитальной зоны. При этом эстриол имеет короткий период связывания с рецептором (1–4 ч), поэтому отсутствует пролиферативный эффект на эндометрий и, следовательно, назначение прогестагенного компонента не требуется [6].

В Российской Федерации для вагинального применения зарегистрированы препараты эстриола в форме свечей, крема или геля в различных дозах: стандартной 0,5 мг, низкой 0,2 мг и ультранизкой 0,05 и 0,03 мг. Препараты с содержанием низкой и ультранизкой дозы эстриола представлены как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями [3].

В европейских странах эстриол является наиболее часто выбираемым эстрогеном для лечения ГУМС, но отмечается, что следует использовать самую безопасную и низкую дозу эстриола, чтобы свести к минимуму любые риски осложнений [28]. Метаанализ 2024 г. A. Kolokythas не обнаружил каких-либо изменений в уровнях эстрогена, эстрадиола, тестостерона, прогестерона и глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови пациенток в постменопаузе после вагинального применения E_3 [29].

Немаловажную роль играет время: стратегия раннего лечения атрофических явлений женских мочеполовых органов стимулирует поддержание чувствительности эстрогеновых рецепторов и их дальнейшую функциональность [30]. Но также важно помнить, что гормональная терапия требует постоянной корректировки, и, если ультранизкие дозы не облегчают симптомы в достаточной степени, можно рассмотреть возможность увеличения дозы [31].

Пролиферативное действие на эпителий влагалища и уретерий, восстановление микробиоценоза и естественной кислотности влагалища, влияние на активность компонентов Т-клеточного звена местного иммунитета позволяют рассматривать эстриол как оптимальный метод коррекции различных симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома, в частности терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [9, 31].

Согласно клиническому руководству Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), низкие дозы местных эстрогенов предотвращают рецидивы инфекций мочевыводящих путей [31]. Эти утверждения также подтверждаются результатами исследований [32].

В работе M. Neugent было продемонстрировано, что уровень конъюгатов эстрогенов (сульфатные и глюкуроновые конъюгаты эстрогена и 17β -эстрадиола) в моче коррелирует с количеством лактобактерий и бифидобактерий в мочеполовой системе женщин в постменопаузе, которые наряду с компонентами эпителиального барьера обеспечивают эффективную защиту первой линии от проникновения патогенных микроорганизмов (рис. 3) [26].

Различные исследования подтверждают положительное влияние вагинальных эстрогенов на снижение частоты возникновения ИМП [33–36].

Одним из главных принципов назначения лекарственных препаратов является их безопасность, и существует особая осторожность в отношении применения вагинальных эстрогенов у пациенток с раком молочной железы в анамнезе.

Однако в ходе крупного исследования 2023 г. не было обнаружено повышенного риска рецидива рака молочной железы в течение 5 лет у больных с раком молочной железы в анамнезе, которые использовали вагинальный эстроген для лечения ГУМС [37].

Не было получено никаких доказательств увеличения смертности от рака молочной железы у пациенток, которые использовали вагинальные эстрогены, в сравнении с пациентками, которые их не использовали [38].

Кроме того, G. Donders et al. показали, что применение вагинальных таблеток с ультранизкими дозами эстриола в сочетании с лактобактериями приводит к быстрому и устойчивому улучшению всех показателей микрофлоры влагалища и качества эпителиальных клеток влагалища у женщин с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы [39].

Следует отметить, что, несмотря на представленные положительные результаты, согласно действующей инструкции к применению локальных эстрогенов и клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщин» 2021 г. и проекту 2024 г., рак молочной железы как в настоящее время, так и в анамнезе является противопоказанием для применения системной МГТ и локальных эстрогенов [3, 40].

Особый интерес вызывает применение локального эстриола в сочетании с лактобактериями у пациенток с ГУМС и ИМП. Механизмы действия лактобацилл в профилактике инфекций мочевыводящих путей довольно разнообразны, они включают в себя подавление адгезии, выработку противомикробных веществ, конкуренцию за питательные вещества, подавление образования биопленок, регуляцию местного иммунитета путем снижения синтеза провоспалительных цитокинов (рис. 4).

Кроме того, отмечено, что активация Toll-подобных рецепторов под действием лактобактерий с последующей продукцией интерлейкина-10 и миелоидного фактора дифференцировки 88 приводит к усилению иммунного ответа против уропатогенов [16]. Сообщается, что лактобактерии могут также напрямую инактивировать патогены урогенитального тракта *in vitro* [26].

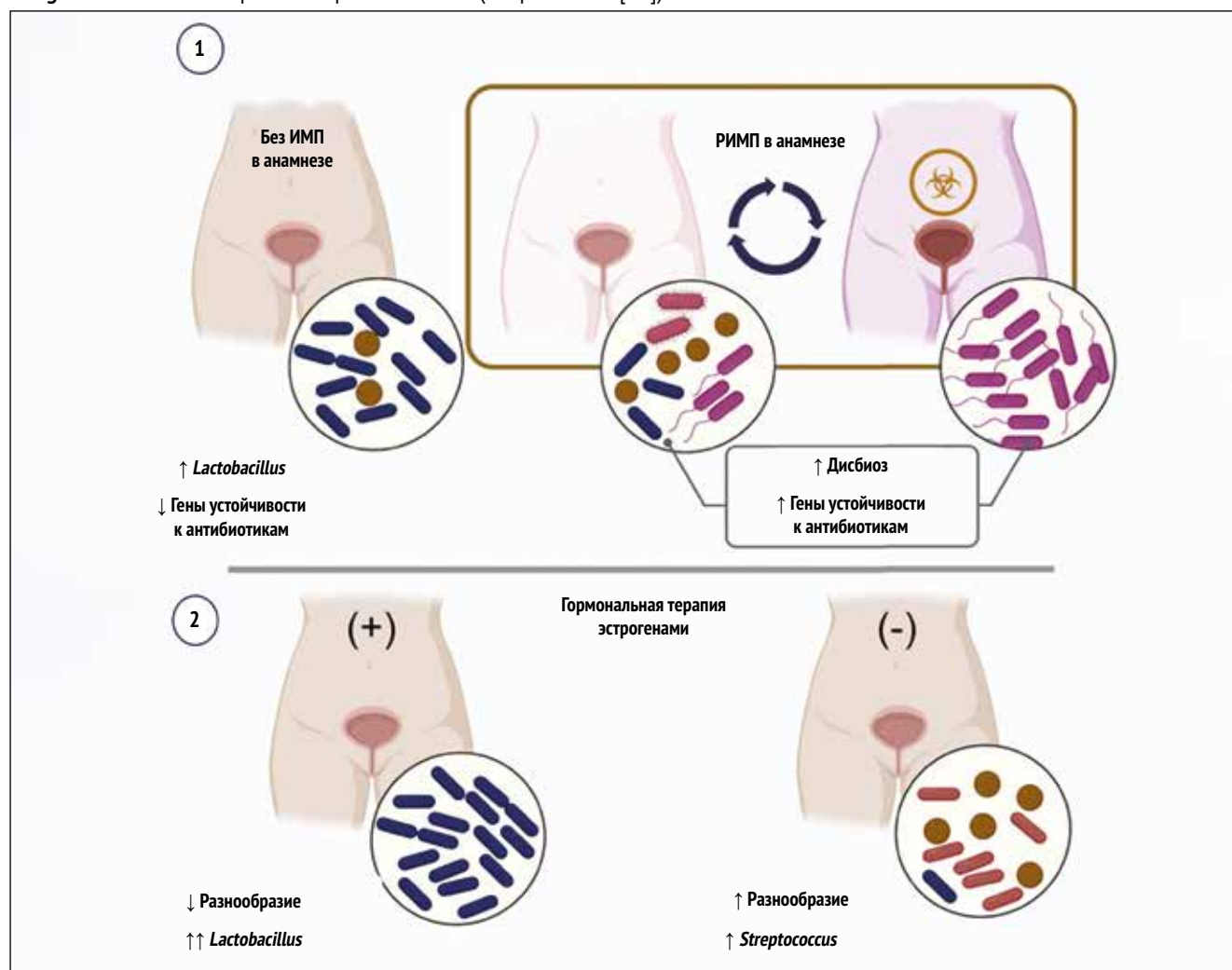
В каждой вагинальной таблетке Гинофлора Э содержится 0,03 мг эстриола в сочетании со 100 млн лиофилизированных жизнеспособных *Lactobacillus acidophilus* KS400. Следует отметить, что это самая низкая зарегистрированная доза эстриола с доказанной эффективностью – 30 мкг, являющаяся в 6–16 раз ниже стандартной⁴ [7].

Установлено, что *Lactobacillus acidophilus* способны противодействовать адгезии условно-патогенных бактерий к вагинальному эпителию и даже вытеснять их со слизистой оболочки. При этом ацидофильные лактобациллы обладают ингибирующей активностью в отношении роста не только *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, но и *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Штамм *L. acidophilus*, входящий в состав данного препарата, способствует выработке достаточного количества молочной кислоты и перекиси водорода, а также специфического бактериоцина с антимикробной активностью в отношении *G. vaginalis* [7].

В дополнение имеются данные, что лубриканты, которые, согласно международным стандартам, являются

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гинофлор® Э. Регистрационный номер: ЛСП-008765/09. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/gynoflor_e_23244?ysclid=m4jnz117sn811440089.

Рисунок 3. Уробиом женщин в постменопаузе (адапт. по [26])
 Figure 3. Urobiome of postmenopausal women (adapted from [26])



1 – уробиом женщин в постменопаузе с/без ИМП в анамнезе; 2 – влияние гормональной терапии эстрогенами на уробиом женщин в постменопаузе

рекомендациями первой линии для лечения легкой и среднетяжелой вульвовагинальной атрофии, могут потенциально подавлять рост *L. crispatus* за счет содержания хлоргексидина, глицерина, парабенов и сорбиновой кислоты, тем самым нарушая нормальный микробиоценоз урогенитальной зоны [21].

В настоящее время происходит смена парадигмы: лечение вульвовагинальной атрофии начинается с патогенетической активации эстрогеновых рецепторов, и локальные эстрогены рассматриваются в качестве первой линии терапии, лубриканты и увлажняющие смазки – вторая линия терапии [30].

Входящая в состав препарата Гинофлор Э комбинация ультранизкой дозы 0,03 мг эстриола и лиофилизированной жизнеспособной *Lactobacillus acidophilus* KS400 (E_3 /*Lactobacillus*) – это уникальный продукт, не только поддерживающий пролиферацию и созревание вагинального эпителия, но и обеспечивающий восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Эта комбинация патогенетически оправдана за счет синергического действия ее компонентов. Двойной эффект сочетания 30 мкг E_3 /*Lactobacillus* позволяет быстро достичь клинического

результата, который сопоставим по эффективности со стандартными дозировками (0,5 и 1 мг E_3) [41].

Данный вариант локальной комбинированной терапии хорошо переносится и характеризуется высоким профилем безопасности. После 12-го дня применения вагинальных таблеток Гинофлор Э (1 раз в день) максимальная концентрация несвязанного эстриола в плазме крови не отличается от исходной, что свидетельствует об отсутствии системного всасывания [40].

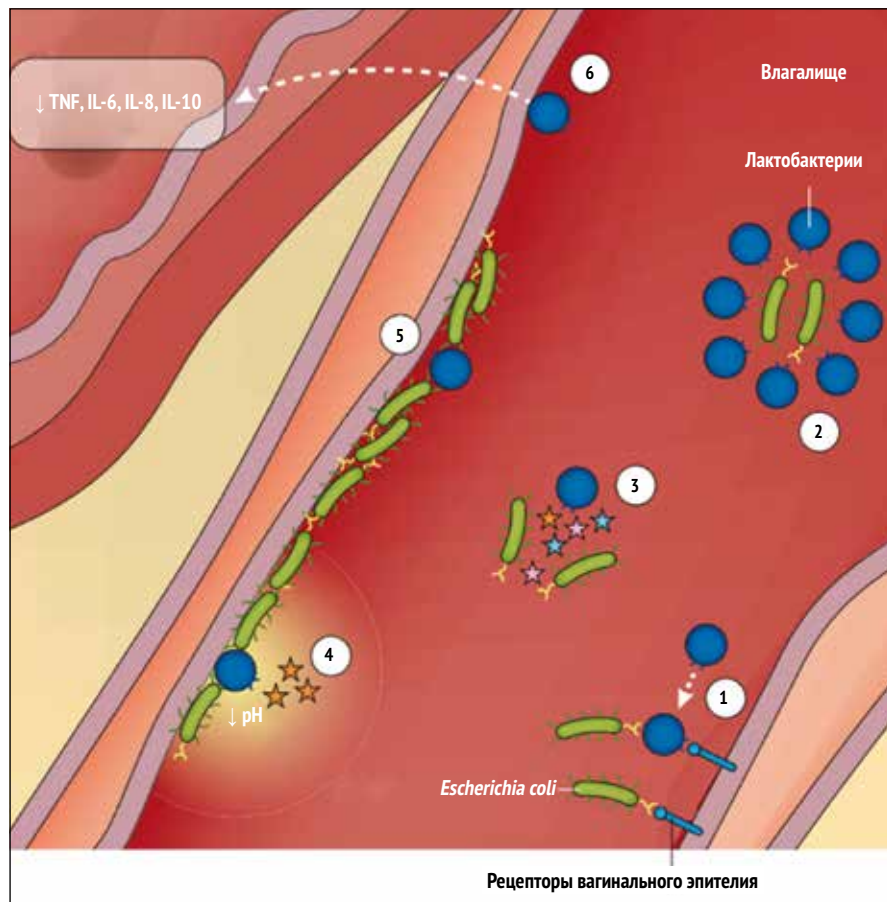
Эффективность сочетания эстриола с лактобактериями в отношении терапии вульвовагинальной атрофии не вызывает сомнений и подтверждена многими исследованиями, также имеются данные о положительном эффекте при ИМП [42, 43].

Показано, что восстановление толщины и эластичности тканей урогенитальной зоны и естественной кислотности влагалища при использовании ультранизкой дозы (0,03 мг) вагинального эстриола в комбинации с *L. acidophilus* может помочь предотвратить чрезмерный рост патогенных бактерий и *Candida* [44].

В итальянском рандомизированном исследовании G. Carobianco с участием 136 женщин в постменопаузе

● **Рисунок 4.** Механизмы действия лактобацилл в профилактике инфекций мочевыводящих путей (адапт. по [16])

● **Figure 4.** Mechanisms of action of lactobacilli in the prevention of urinary tract infections (adapted from [16])



Лактобациллы могут предотвращать инфекции мочевыводящих путей посредством многих механизмов, включая конкурентное ингибирование связывания уropathогенов с эпителиальными клетками влагалища (шаг 1); скопление вокруг уropathогенов (шаг 2); выработку бактерицидов, перекиси водорода и молочной кислоты (шаг 3); кислую среду, вызванную молочной кислотой (шаг 4); ингибирование образования бактериальной биопленки (шаг 5) и снижение уровня провоспалительных цитокинов (шаг 6). TNF – фактор некроза опухоли

с симптомами урогенитального старения была проведена оценка эффективности комбинации 30 мкг эстриола/*Lactobacillus acidophilus* и реабилитации тазового дна на стрессовое недержание мочи, урогенитальную атрофию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. После терапии симптомы и признаки урогенитальной атрофии значительно улучшились, 76,27% пациенток отметили субъективное улучшение симптомов недержания мочи. Наблюдалось значительное улучшение кольпоскопических данных, статистически значимое увеличение среднего максимального давления в уретре, среднего давления закрытия уретры, а также коэффициента передачи абдоминального давления в проксимальную часть уретры. Авторы сделали вывод, что тройная терапия с использованием *L. acidophilus*, ультранизких доз эстриола и реабилитации тазового дна была эффективной и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии при симптомах старения мочеполовой системы у женщин в постменопаузе [45].

Решение вопроса о дозировке и продолжительности применения комбинации эстриола и лактобактерий зависит от клинической ситуации, и, вероятно, следует

ориентироваться на режимы дозирования, представленные в инструкции к препарату Гинофлор® Э для лечения эстрогензависимых атрофических вагинитов в постменопаузе: по 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза – 1 вагинальная таблетка 1–2 раза в неделю. Гинофлор® не имеет возрастных ограничений и может безопасно применяться у женщин всех возрастов [40].

Как уже отмечалось ранее, доза эстриола, входящая в состав Гинофлора, существенно ниже, чем у стандартных препаратов, и имеет благоприятный профиль безопасности с аналогичной эффективностью и отсутствием пролиферации эндометрия или тромboэмболических событий даже при длительном применении [44].

По данным рекомендаций Международного общества по менопаузе (International Menopause Society – IMS), Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence – NICE) и клинических рекомендаций Минздрава России, не существует ограничений для длительности и возобновления приема местных эстриол-содержащих препаратов, причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют.

В связи с тем, что урогенитальные симптомы могут рецидивировать после отмены лечения, пациентки нуждаются в длительной терапии [46].

Несмотря на логику и патогенетическое обоснование применения эстрогенной терапии (локальной, местной или их сочетания) для устранения симптомов ГУМС, совершенно очевидно, что половые органы, все структуры нижних отделов мочевыводящих путей, а также мышечно-фасциальный аппарат тазового дна, нейротелий и эндотелий указанных анатомических областей имеют рецепторы для всех половых стероидов: эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Несомненно, необходимы дальнейшие широкомасштабные рандомизированные клинические исследования для уточнения других аспектов комбинации эстриола с лактобактериями в лечении и профилактике РИМП у постменопаузальных женщин [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочевые симптомы ГУМС, несомненно, значительно снижают качество жизни и требуют не меньшего внимания, чем более обсуждаемый в настоящее время вопрос

вульвовагинальной атрофии. Для терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе патогенетически обоснованно использовать вагинальную комбинацию эстриола в сочетании с лактобактериями в виде длительного интермиттирующего поддерживающего лечения с целью сохранения эффективности и профилактики рецидивов. Данная комбинация содержит минимальную эффективную дозу эстриола с незначительной системной абсорбцией и имеет низкий уровень нежелательных явлений, что

обуславливает безопасность и высокую приверженность пациенток к терапии. Дальнейшие клинические исследования, оценивающие различные аспекты применения комбинации *E₃/Lactobacillus* у пациенток с рецидивами инфекций мочевыводящих путей в постменопаузе, могут открыть новые перспективы повышения эффективности терапии.



Поступила / Received 09.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2024

Принята в печать / Accepted 10.12.2024

Список литературы / References

- Fermini B, Bell DC. On the perspective of an aging population and its potential impact on drug attrition and pre-clinical cardiovascular safety assessment. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2022;117:107184. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2022.107184>.
- Окладников СМ (ред.). *Женщины и мужчины России: статистический сборник* (2022). М.; 2022. 208 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wom-Man%202022.pdf>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.; 2024. Режим доступа: http://disuria.ru/_Id/11/1199_kr21N95MZ.pdf.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–1068. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.013>.
- Brady PH, Gin GT, Rosenblum E, Wilkinson LD. Female Pelvic Conditions: Genitourinary Syndrome of Menopause. *FP Essent*. 2022;515:32–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420405>.
- Rudd AB, Davis A. A Call to Change the Narrative on Genitourinary Syndrome of Menopause. *Nurs Womens Health*. 2020;24(6):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2020.09.007>.
- Ярмолинская МИ, Колошклина АВ. Алгоритм диагностики и лечения генитоуринарного менопаузального синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2024;(9):22–36. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.181>.
- Yarmolinskaya MI, Koloshkina AV. Algorithm for diagnosis and treatment of genitourinary menopause syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2024;(9):22–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.181>.
- Wasnik VB, Acharya N, Mohammad S. Genitourinary Syndrome of Menopause: A Narrative Review Focusing on Its Effects on the Sexual Health and Quality of Life of Women. *Cureus*. 2023;15(11):e48143. <https://doi.org/10.7759/cureus.48143>.
- Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE; International Menopause Society Board. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2024;27(5):441–457. <https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2394950>.
- Chee WT, Maciej PC. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*. 2016;57(9):485–490. <https://doi.org/10.1162/smedj.2016153>.
- Papp SB, Zimmern PE. Recurrent Urinary tract infections and type 2 diabetes mellitus: a systematic review predominantly in women. *Front Urol*. 2023;3:1275334. <https://doi.org/10.3389/fruro.2023.1275334>.
- Muñoz Fernández N, Martínez Salamanca JI, Pardo González de Quevedo JI, Diz Morales MP, Palomo Alameda L, Duce Tello S et al. Efficacy and safety of an ultra-low-dose 0.005% estriol vaginal gel in the prevention of urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome of menopause: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2024;190:108128. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.108128>.
- De Nisco NJ, Neugent M, Mull J, Chen L, Kuprasertkul A, de Souza Santos M et al. Direct Detection of Tissue-Resident Bacteria and Chronic Inflammation in the Bladder Wall of Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infection. *J Mol Biol*. 2019;431(21):4368–4379. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.008>.
- Перепапова ТС, Синякова ЛА, Локшин КЛ. *Цистит у женщин: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_Id/10/1014_kr21N30mz.pdf.
- Сих ЕВ, Жукова ОВ. Роль неантибактериальных средств в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. *Лечащий врач*. 2024;(1):27–36. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>.
- Shikh EV, Zhukova OV. The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Lechaschi Vrach*. 2024;(1):27–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>.
- Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750–776. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>.
- Ammitzböll N, Bau BPJ, Bundgaard-Nielsen C, Villadsen AB, Jensen AM, Leutscher PDC et al. Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota. *Sci Rep*. 2021;11(1):2212. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81790-8>.
- Hughenoltz F, van der Veer C, Terpstra ML, Borgdorff H, van Houdt R, Bruisten S et al. Urine and vaginal microbiota compositions of postmenopausal and premenopausal women differ regardless of recurrent urinary tract infection and renal transplant status. *Sci Rep*. 2022;12(1):2698. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06646-1>.
- Dominoni M, Scatigno AL, La Verde M, Bogliolo S, Melito C, Gritti A et al. Microbiota Ecosystem in Recurrent Cystitis and the Immunological Microenvironment of Urothelium. *Healthcare*. 2023;11(4):525. <https://doi.org/10.3390/healthcare11040525>.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med*. 2018;5:181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.
- Stabile G, Topouzova GA, De Seta F. The role of microbiota in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2023;26(4):353–360. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2223923>.
- Park MG, Cho S, Oh MM. Menopausal Changes in the Microbiome – A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics*. 2023;13:1193. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061193>.
- Lüthje P, Brauner H, Ramos NL, Øvregård A, Gläser R, Hirschberg AL et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med*. 2013;5(190):190ra80. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005574>.
- Naji A, Siskin D, Woodworth MH, Lee JR, Kraft CS, Mehta N. The Role of the Gut, Urine, and Vaginal Microbiomes in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection in Women and Consideration of Microbiome Therapeutics. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(9):ofae471. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae471>.
- Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43–46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>.
- Neugent ML, Kumar A, Hulyalkar NV, Lutz KC, Nguyen VH, Fuentes JL et al. Recurrent urinary tract infection and estrogen shape the taxonomic ecology and function of the postmenopausal urogenital microbiome. *Cell Rep Med*. 2022;3(10):100753. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100753>.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Donders GGG, Donders FHWV. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):599–616. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2194017>.
- Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric*. 2024;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>.
- Palacios S. Sequential treatment in vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2023;26(4):292–295. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2197588>.
- Nappi RE, Tiranini L, Martini E, Bosoni D, Cassani C, Cucinella L. Different local estrogen therapies for a tailored approach to GSM. *Climacteric*. 2023;26(4):361–366. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2218998>.
- Christmas MM, Iyer S, Daisy C, Maristany S, Letko J, Hickey M. Menopause hormone therapy and urinary symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2023;30(6):672–685. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002187>.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–756. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>.
- Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmeno-

- pausal women. *Menopause*. 2004;11(1):49–56. <https://doi.org/10.1097/01.GME.0000077620.13164.62>.
35. Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(4):403–407. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10124.x>.
 36. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersøe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care*. 1992;10(2):139–142. <https://doi.org/10.3109/02813439209014051>.
 37. Agrawal P, Singh SM, Able C, Dumas K, Kohn J, Kohn TP, Clifton M. Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):660–668. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005294>.
 38. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenamin U et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(1):103–108. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4508>.
 39. Donders G, Bellen G, Neven P, Grob P, Prasauskas V, Buchholz S, Ortmann O. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2023–2028. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2447-1>.
 40. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1199_kr21N95MZ.pdf.
 41. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecer JM, Duclos M et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022;163:62–81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.008>.
 42. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140–147. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>.
 43. Ruan X, Mueck AO. Hormonal treatment of vulvar vaginal atrophy (VVA): Are there options to reduce or avoid systemic adverse effects and risks? *Clin Res Trials*. 2018;4(6):1–9. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/CRT-4-239.pdf>.
 44. Wu LY, Yang TH, Ou YC, Lin H. The role of probiotics in women's health: An update narrative review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.09.018>.
 45. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):601–608. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3030-6>.
 46. Гениитоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема. *Гинекология*. 2018;20(5):9–14. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.9-14. Clinical Conference Genitourinary menopausal syndrome – interdisciplinary problem. *Gynecology*. 2018;20(5):9–14. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.9-14.
 47. Orazov MR. Combination Local Therapy of Genitourinary Menopausal Syndrome Symptoms. *WJ Gynecol Women's Health*. 2020;3(5). <https://doi.org/10.33552/WJGWH.2020.03.000575>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор, профессор РАН, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; m.yarmolinskaya@gmail.com

Черкашина Софья Андреевна, ординатор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; sonyach@list.ru

Information about the authors:

Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of RAS, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; m.yarmolinskaya@gmail.com

Sofya A. Cherkashina, Resident, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; sonyach@list.ru