

Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе

Е.И. Ермакова, ORCID: 0000-0002-6629-051X, ermakova.health@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Рецидивирующие инфекции мочевых путей (РИМП) являются одними из самых распространенных проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома и встречаются более чем в 20% случаев у женщин в пери- и постменопаузе.

Наиболее частым фактором риска возникновения РИМП у женщин в пери- и постменопаузе является дефицит половых стероидов. Мочевой и генитальный тракты имеют общее эмбриональное происхождение, что объясняется наличием α - и β -эстрогеновых рецепторов, рецепторов к прогестерону и андрогенам во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза.

Лечение пациенток с РИМП проводится в два этапа: лечение обострений и профилактика рецидивов. В период обострений назначаются краткосрочные курсы антибактериальной терапии с учетом чувствительности бактериального агента. При невозможности выполнения микробиологического исследования образцов мочи антибактериальные препараты подбираются эмпирически с учетом наиболее распространенных возбудителей ИМП. Ведущим методом предупреждения рецидивов ИМП является вакцинопрофилактика. Эффективность и безопасность применения бактериального экстракта *E. coli* доказаны в ходе многочисленных РКИ. Вакцина Уро-Ваксом достоверно сокращает частоту возникновения рецидивов циститов, снижает необходимость использования антибактериальных препаратов и в связи с этим улучшает качество жизни женщин с РИМП в менопаузе.

Вакцинопрофилактика в менопаузе может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с локальной терапией эстрогенами, которая также играет положительную роль в лечении инфекций мочевых путей.

Ключевые слова: уретриты, циститы, рецидивирующие инфекции мочевых путей, уровагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, вакцинопрофилактика

Для цитирования: Ермакова Е.И. Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2021;(4):129–134. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-129-134.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of vaccine prophylaxis in the treatment of recurrent urinary tract infections in menopausal women

Elena I. Ermakova, ORCID: 0000-0002-6629-051X, ermakova.health@mail.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Recurrent urinary tract infections (RUTI) are one of the most common manifestations of the genitourinary menopausal syndrome and occur in more than 20% of peri- and post-menopausal women.

The most common risk factor for RUTI in peri- and post-menopausal women is sex steroid deficiency. The urinary and genital tracts share a common embryonic origin due to the presence of α - and β -estrogen receptors, progesterone and androgen receptors in all structures of the urogenital tract: lower third of the ureters, urinary bladder, vascular plexus, urothelium, pelvic floor muscles, pelvic ligamentous apparatus.

Patients with RUTI are treated in two stages: treatment of exacerbations and prevention of relapses. During exacerbations, short courses of antibiotic therapy are administered according to the sensitivity of the bacterial agent. If microbiological testing of urine samples is not possible, antibiotics are selected empirically, taking into account the most common pathogens of a UTI. Vaccine prophylaxis is the leading method of preventing a UTI recurrence. The efficacy and safety of *E. coli* bacterial extracts have been proven in numerous RCTs. The Uro-Vaxom vaccine reliably reduces the incidence of cystitis recurrence, reduces the need for antibacterial drugs, and therefore improves the quality of life of menopausal women with RUTIs.

Vaccine prophylaxis in menopause can be administered as monotherapy or in combination with topical estrogen therapy, which also plays a positive role in the treatment of urinary tract infections.

Keywords: urethritis, cystitis, recurrent urinary tract infections, urovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, vaccination

For citation: Ermakova E.I. The role of vaccine prophylaxis in the treatment of recurrent urinary tract infections in menopausal women. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(4):129–134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-129-134.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. ГУМС – второй по частоте маркер наступления климактерия, который называют тихой, или седой, эпидемией, поскольку она затрагивает до 50–60% женщин в постменопаузе [1]. Урогенитальные симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов, характеризуются физиологически и анатомическими изменениями и включают [2]:

- сухость, жжение во влагалище, диспареунию, рецидивирующие кольпиты;
- сексуальные нарушения: снижение lubricации, дискомфорт, боль при половой жизни;
- нарушения мочеиспускания: рецидивирующие инфекции мочевых путей, urgency, недержание мочи.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Одними из наиболее частых проявлений ГУМС у женщин в пери- и постменопаузе являются рецидивирующие инфекции мочевых путей (РИМП). Общепринятое клиническое определение РИМП включает ≥ 3 рецидивов заболевания в течение 12 мес. (10–12) или ≥ 2 рецидивов в течение 6 мес. [3]. Международное общество урогинекологов в 2010 г. внесло коррективы в данное определение: РИМП – это ≥ 3 случаев ИМП с клинической и лабораторной идентификацией в предыдущие 12 мес. с подтверждением излеченности до установления диагноза последующей ИМП [3]. Подтверждение излеченности заболевания очень важно, так как предыдущая терапия ИМП может быть неэффективна: пациенты отмечают клиническое улучшение без нормализации лабораторных показателей. Данная концепция является основополагающей в диагностике и ведении больных с РИМП.

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП), по данным разных авторов, встречаются в 10–15% случаев у женщин репродуктивного возраста и более чем в 20% случаев у женщин в менопаузе [4]. Частые обострения циститов и уретритов (один и более раз в месяц) негативно влияют на психоэмоциональное состояние пациенток, снижают трудоспособность, сексуальную активность и качество жизни в целом.

Основным возбудителем внебольничных ИМП является уропатогенная *Escherichia coli*, которая высевается

в 65–70% случаев. Значительно реже обнаруживаются другие условно-патогенные бактерии: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus mirabilis* и т. д. [5–7]. Как правило, переход заболевания в хроническую рецидивирующую форму происходит при наличии определенных факторов риска.

Факторы риска РИМП [7, 8]:

- дистопия уретры – это врожденное низкое расположение наружного отверстия уретры (сразу над влагалищем или на передней стенке влагалища), что приводит к обострению уретрита или цистита после полового акта;
- хронический обструктивный синдром, наличие остаточной мочи;
- цисто-, ректоцеле;
- сахарный диабет;
- урогинекологические операции;
- недержание мочи и кала;
- длительная иммуносупрессия;
- эстрогенный дефицит и развитие атрофических процессов в урогенитальном тракте.

Наиболее частым фактором риска возникновения РИМП у женщин в пери- и постменопаузе является дефицит половых стероидов. Мочевой и генитальный тракты имеют общее эмбриональное происхождение, что объясняет наличие α - и β -эстрогеновых рецепторов, рецепторов к прогестерону и андрогенам во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза. Дефицит эстрогенов приводит к блокаде митотической активности клеток уретелии, прекращению пролиферативных процессов, ишемии органов малого таза и в конечном итоге к развитию атрофических процессов в уретре и мочевом пузыре и нарушению состава уробима, изучению которого в настоящее время уделяется большое внимание [1, 2, 9].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика РИМП основывается на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных [10, 11].

Клинические признаки:

- дизурия;
- частые и urgentные позывы к мочеиспусканию;
- боли и дискомфорт в области уретры и надлобковой области;

- чувство неполного опорожнения мочевого пузыря;
- гематурия;
- неприятный запах мочи;
- изменения в психоэмоциональном статусе.

При гинекологическом осмотре необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие факторов риска: цисто- и ректоцеле, признаков урогенитальной атрофии, дистопии уретры, наличия свищей и т. д. При подозрении на хронический обструктивный синдром обязательна оценка остаточной мочи.

Лабораторная диагностика:

- наличие пиурии: общий анализ мочи и по Нечипоренко – данные исследования также используются как контроль излеченности;
- пациентам с рецидивирующими инфекциями мочевых путей показано микробиологическое исследование образцов мочи для определения уропатогена и его чувствительности к антибактериальным препаратам [11, 12].

Инструментальная диагностика:

- Женщинам с рецидивирующим циститом после 40 лет рекомендовано выполнять ультразвуковое исследование мочевого пузыря для исключения злокачественных новообразований, камня предпузырного или интрамурального отдела мочеточника, который может вызывать дизурию, наличия остаточной мочи, что может иметь место при пролапсе тазовых органов у женщин, нейрогенных расстройствах мочевого пузыря [11].
- МРТ или КТ выполняется по показаниям при подозрении на опухоли, онкозаболевания мочеполовой системы, аномалии развития, свищи, дивертикулы уретры и т. д.
- Цистоскопия проводится при наличии стойкой гематурии, подозрении на стриктуры уретры, опухоли и туберкулез мочевого пузыря и др., когда необходимо провести дифференциальную диагностику.

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лечение пациенток с РИМП проводится в два этапа [13, 14]:

- лечение обострений;
- профилактика рецидивов.

В период обострений назначаются краткосрочные курсы антибактериальной терапии, которая подбирается с учетом чувствительности бактериального агента. При невозможности выполнения микробиологическо-

го исследования образцов мочи антибактериальные препараты подбираются эмпирически с учетом наиболее распространенных возбудителей ИМП. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых» от 2019 г. [11], к первой линии препаратов с доказанной эффективностью для лечения острого неосложненного цистита у женщин в менопаузе относятся фосфомицин, фуразидин и нитрофурантоин (табл.). Второй линией терапии являются цефалоспорины. После антибактериального курса проводят контроль излеченности по клиническим симптомам (дизурия и т. д.) и анализам мочи (наличие лейкоцитурии).

Основной целью лечения пациентов с РИМП является профилактика рецидивов. Для профилактики рецидивов ИМП рекомендованы антибактериальные препараты, которые применяются в низких дозах ежедневно или посткоитально в течение 6–12 мес. [14]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали высокую эффективность длительной антибактериальной терапии низкими дозами [15, 16]. Однако у длительной антибиотикопрофилактики есть существенные недостатки, ограничивающие широкое применение данного метода [17, 18]:

- побочные эффекты (гепатотоксичность, нефротоксичность и т. д.);
- развитие дисбактериоза кишечника, влагалища;
- появление резистентных штаммов микроорганизмов в связи с образованием биопленок.

Согласно зарубежным и российским рекомендациям, ведущим направлением профилактики РИМП с высокой степенью доказательности (уровень убедительности рекомендаций А) является вакцинопрофилактика [11, 19]. Цель данной терапии заключается не в уничтожении инфекционных агентов, а в защите организма человека путем стимуляции иммунного ответа против уропатогенов.

К наиболее эффективным и часто применяемым вакцинам для терапии ИМП относится препарат Уро-Ваксом (Vifor Pharma Ltd., OM Pharma, Myerlin, Швейцария). Данное лекарственное средство представляет собой бактериальный экстракт, состоящий из лиофилизированных бактериальных лизатов, полученных из 18 различных штаммов *Escherichia coli*, которые являются наиболее частыми возбудителями РИМП. Активизация иммунной реакции после приема Уро-Ваксома начинается в зоне

● **Таблица.** Рекомендуемые краткосрочные курсы антибактериального лечения неосложненного цистита у женщин в пременопаузе (стандартная группа) [11]

● **Table.** Recommended short-term antibiotic treatment of uncomplicated cystitis in premenopausal women (standard group) [11]

Субстанция	Дневная доза	Длительность, дни	Уровень эрадикации	Чувствительность	Коллатеральный эффект	Безопасность / НПР
Фосфомицина трометамол	3 000 мг 1 р/день	1	++	+++	+++	+++
Фуразидин	100 мг 3 р/день	5	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 р/день	7	+++	+++	+++	++

пейеровых бляшек тонкой кишки и происходит в двух направлениях:

- 1) активизация гуморального иммунного ответа (активизация Т- и В-лимфоцитов, синтез различных *E. coli* антиантител, синтез иммуноглобулина класса А);
- 2) активизация неспецифического иммунного ответа (макрофаги и NK-клеточный фагоцитоз).

При этом иммунные реакции не ограничиваются локальным действием в отношении уропатогенной *Escherichia coli*, обитающей в кишечнике. Эффекторны клетки (активированные Т- и В-лимфоциты) способны мигрировать в органы и ткани, где они наиболее востребованы. Процесс миграции иммунокомпетентных клеток происходит благодаря сложной системе самонаведения, которая контролируется экспрессией различных рецепторов на клеточных мембранах и эндотелии сосудов [20]. Далее действие Уро-Ваксома продолжается в области лимфоидной ткани мочеиспускательного тракта и уротелия и сопровождается активацией макрофагов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов (в частности CD4+ и CD8+ субпопуляций) и В-лимфоцитов, ответственных за продукцию защитных секреторных иммуноглобулинов (sIgA). Клинические исследования показали, что уровни сывороточных IgA и IgG ко всем 18 антигенам *E. coli* на фоне терапии Уро-Ваксомом значительно повышались по сравнению с контрольной группой [21, 22]. Кроме того, получены данные, что секретируемые IgA и IgG также проявляли перекрестную активность в отношении других штаммов и видов бактериальных патогенов, выделенных при ИМП. Это объясняется тем, что различные бактерии имеют общие антигенные структуры и могут распознаваться одними Toll-подобными рецепторами (TLR). Например, TLR4, который распознает уропатогенная *E. coli*, является важным компонентом липополисахаридного рецепторного комплекса, образующего систему обнаружения для всех грамотрицательных бактерий [20, 21].

Эффективность Уро-Ваксома в качестве профилактики рецидивов ИМП доказана в ходе многочисленных РКИ. В исследовании H.J. Schneider, проведенном в 1990 г., изучалась эффективность препарата Уро-Ваксом у 116 пациенток (средний возраст 35,6 года) с неосложненным циститом. Препарат принимали в течение 3 мес., затем прерывистым курсом на протяжении первых 10 дней каждого месяца в течение 6 мес. Средний показатель частоты РИМП снизился с 3,4 до 1,2 [23, 24].

В 1993 г. было проведено исследование при участии 160 пациентов, 82 из которых получали Уро-Ваксом (45,3 ± 2,0 года; 84% – женщины) и 78 – плацебо (45,0 ± 1,8 года; 83% – женщины). Общее число случаев рецидивирующей бактериурии статистически значимо снизилось в группе, принимавшей Уро-Ваксом: 31 против 59 во время лечения ($p < 0,001$); 27 против 55 в течение 3 мес. наблюдения после лечения ($p < 0,001$) и 58 против 114 в целом ($p < 0,001$). Среднее число случаев возникновения РИМП в течение всего исследования составило 0,7 в группе Уро-Ваксома и 1,5 – в группе плацебо. Снижение числа случаев ИМП сопровождалось достовер-

ным сокращением частоты применения антибиотиков в 2 раза через 6 мес. лечения [25].

В открытом наблюдательном исследовании 1996 г. по оценке эффективности иммунотерапии у женщин в постменопаузе при участии 58 женщин со средним возрастом 66,3 года с рецидивирующими неосложненными ИМП (пациентки получали лечение стандартным курсом Уро-Ваксома 3 мес., реиммунизация через 3 мес.) было выявлено, что препарат Уро-Ваксом снижает частоту рецидивов ИМП у женщин в постменопаузе на 65% по сравнению с 6-месячным периодом до исследования [26].

В 2010 г. K.S. Kim et al. провели проспективное многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности вакцинопрофилактики препаратом Уро-Ваксом (3-месячный курс лечения по 1 капсуле в сутки) у 42 пациентов с РИМП в возрасте от 34 до 75 лет. Основным критерием эффективности являлось количество рецидивов цистита в течение 6 мес. после лечения в сравнении с таковым по длительности периодом до начала терапии. Результаты работы показали достоверно значимое снижение рецидивов ИМП после приема вакцины в сравнении с предшествующими терапии 6 месяцам (0,35 против 4,26, $p < 0,001$). Также авторы отметили отсутствие каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с приемом исследуемого препарата [27].

В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа, основной целью которого была оценка эффективности и безопасности Уро-Ваксома в лечении рецидивирующих ИМП. Проанализировано пять рандомизированных плацебо-контролируемых исследований длительностью от 6 до 12 мес., включавших более 1 000 пациентов. Анализ результатов исследований показал, что бактериальный экстракт *E. coli* в 2–3 раза снижал количество рецидивов ИМП через 6 мес. терапии по сравнению с группой контроля. При этом Уро-Ваксом не только оказывал влияние на симптомы заболевания, в частности снижал риск развития дизурии на 51,9%, но и улучшал лабораторные показатели, уменьшая риск развития лейкоцитурии на 46,6%, бактериурии – на 33,2%. Кроме того, метаанализ показал, что исследуемая вакцина обладает хорошим профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [20].

В систематическом обзоре 2019 г. изучена эффективность трех вакцин: Уро-Ваксома (Uro-Vaxom), Уровака (Urovac) и ExPEC4V у 1 537 пациентов с РИМП. Анализ 10 РКИ показал, что Уро-Ваксом наиболее успешно снижал количество рецидивов в конечной точке исследования по сравнению с плацебо (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,78 и ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,88 соответственно). Уровак продемонстрировал достоверное уменьшение рецидивов циститов в сравнении с группой контроля, но уступал по эффективности Уро-Ваксому (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89; низкий QOE). На фоне терапии препаратом ExPEC4V не отмечалось достоверного снижения эпизодов ИМП [28].

Таким образом, РКИ показали, что бактериальный экстракт *E. coli* обеспечивает эффективную профилактику ИМП, достоверно сокращая частоту возникновения рецидивов циститов, снижает необходимость использования

антибактериальных препаратов и в связи с этим улучшает качество жизни женщин с РИМП разных возрастных групп, в т. ч. у пациенток с рецидивирующими циститами на фоне урогенитальной атрофии в постменопаузе. Вакцинопрофилактика в менопаузе может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с локальной терапией эстрогенами, которая также играет положительную роль в лечении инфекций мочевых путей [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РИМП является одной из наиболее распространенных патологий у женщин в менопаузе. Частые обострения уретритов и циститов (иногда несколько раз в месяц или после каждого полового акта) резко снижают качество жизни пациенток, в т. ч. их сексуальную активность.

Лечение обострений ИМП заключается в назначении антибактериальной терапии с учетом чувствительности микробного агента. Но основная цель ведения пациенток с данной патологией – это профилактика рецидивов. Одним из передовых методов в этом плане является вакцинопрофилактика, направленная на стимуляцию собственных иммунных реакций и поддержание нормального состава уробиома. Препарат Уро-Ваксом, согласно данным клинических исследований, эффективно снижает частоту рецидивов ИМП, хорошо переносится и рекомендован в качестве первой линии терапии и профилактики РИМП у пациенток разных возрастных групп, в т. ч. в пери- и постменопаузе.



Поступила / Received 04.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы

1. Балан В.Е., Ермакова Е.И., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Тихомирова К.В., Царькова А.В. Генитоуринарный менопаузальный синдром. В: Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Петрухин В.А. (ред.) *Сложные вопросы терапии менопаузальных нарушений*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 143–145.
2. Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016;(5):138–144. doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.
3. Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M., Swift S.E., Berghmans B., Lee J. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *NeuroUrol Urodyn.* 2010;29(1):4–20. doi: 10.1002/nau.20798.
4. Foxman B. The Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653–660. doi: 10.1038/nrurol.2010.190.
5. Перепанова Т.С., Козлов П.С., Руднов В.А., Сияякова Л.А. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: федеральные клинические рекомендации*. М.; 2017. 72 с.
6. Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-Onset Urinary Tract Infections: A Population-Based Assessment. *Infection.* 2007;35(3):150–153. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
7. Hooton T.M. Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259–268. doi: 10.1016/S0924-8579(00)00350-2.
8. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
9. Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E., de Koning Gans H. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third Report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):15–20. doi: 10.1007/s001920170088.
10. Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review. *JAMA.* 2014;311(8):844–854. doi: 10.1001/jama.2014.303.
11. Перепанова Т.С., Сияякова Л.А., Локшин К.Л. *Цистит бактериальный у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. 32 с. Режим доступа: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20\(ROU,%202019\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20(ROU,%202019).pdf).
12. Najeeb S., Munir T., Rehman S., Hafiz A., Gilani M., Latif M. Comparison of Urine Dipstick Test with Conventional Urine Culture in Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(2):108–110. Available at: <https://www.jcpsp.pk/archive/2015/Feb2015/07.pdf>.
13. Seaberg P., Jadoon-Khamash E., Vegunta S.J. Managing Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(7):856–858. doi: 10.1089/jwh.2018.7105.
14. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103–e120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
15. Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T. Continuous Low-Dose Antibiotic Prophylaxis for Adults with Repeated Urinary Tract Infections (AnTIC): A Randomised, Openlabel Trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(9):957–968. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30279-2.
16. Egrot C., Dinh A., Amarengo G. Antibiotic Prophylaxis in Uroynamics: Clinical Practice Guidelines Using a Formal Consensus Method. *Prog Urol.* 2018;28(17):943–952. doi: 10.1016/j.puro.2018.10.001.
17. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643–654. doi: 10.1086/427507.
18. Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Eur Urol Focus.* 2019;5(1):17–19. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.006.
19. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B. et al. *Urological Infections*. The European Association of Urology (EAU); 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
20. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections: A Meta-Analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(2):111–119. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011.
21. Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002.
22. Gilbert J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections – The Place of Immuno-prophylaxis. *Eur Neurol Rev.* 2011;6(2):114–119. Available at: https://www.minapharm.com/_handler/DownloadHandler.aspx?n=44.pdf&f=Attach&fileName=EAU%202011%20magazine.pdf.
23. Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Иммунопрофилактика неосложненных инфекций мочевыводящих путей у женщин: возможности и перспективы. *Справочник поликлинического врача.* 2012;(4):16–20.
24. Schneider H.J. New Therapeutic Approach for Recurrent Urinary Tract Infections. Marked Reduction in Recurrence Rate in Women with Uncomplicated Cystitis – Few Side Effects, High Compliance. *Der Allgemeinarzt.* 1990;12:626–33.
25. Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H., Taenzer H.J. Oral Immunotherapy of Recurrent Urinary Tract Infections: A Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Urol.* 1993;150(3):917–921. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35648-3.
26. Popa G., Lauber K.D., Rothe H., Rugendorff E. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit E-Coli-fraktionen. *Munch Med Wschr.* 1996;138:713–716.
27. Kim K.S., Kim J.Y., Jeong I.G., Paick J.S., Son H., Lim D.J. et al. A Prospective Multi-Center Trial of Escherichia coli Extract for the Prophylactic Treatment of Patients with Chronically Recurrent Cystitis. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):435–439. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.435.
28. Azimonia N., Hadjipavlou M., Philippou Y., Pandian S.S., Malde S., Hammadeh M.Y. Vaccines for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *BJU Int.* 2019;123(5):753–768. doi: 10.1111/bju.14606.
29. Jung C., Brubaker L. The Etiology and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Climacteric.* 2019;22(3):242–249. doi: 10.1080/13697137.2018.1551871.
30. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

References

- Balan V.E., Ermakova E.I., Orazov M.R., Toktar L.R., Tikhomirova K.V., Tsarkova A.V. Genitourinary Menopausal Syndrome. In: Balan V.E., Zaydieva Ya.Z., Petrukhin V.A. (eds). *Difficult Issues in the Treatment of Menopausal Disorders*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020, pp. 143–145. (In Russ.)
- Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Diagnosis and Therapy of Genitourinary Syndrome of Menopause in Peri- and Postmenopausal Patients (Brief Clinical Recommendations). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(5):138–144. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.
- Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M., Swift S.E., Berghmans B., Lee J. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Neurourological Urology*. 2010;29(1):4–20. doi: 10.1002/nu.20798.
- Foxman B. The Epidemiology of Urinary Tract Infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653–660. doi: 10.1038/nrurol.2010.190.
- Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. *Antimicrobial Therapy and Prevention of Kidney, Urinary Tract and Male Genital Infections: Federal Clinical Guidelines*. Moscow; 2017. 72 p. (In Russ.)
- Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-Onset Urinary Tract Infections: A Population-Based Assessment. *Infection*. 2007;35(3):150–153. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
- Hooton T.M. Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259–268. doi: 10.1016/S0924-8579(00)00350-2.
- Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E., de Koning Gans H. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third Report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):15–20. doi: 10.1007/s001920170088.
- Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(8):844–854. doi: 10.1001/jama.2014.303.
- Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. *Bacterial Cystitis in Adults: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 32 p. (In Russ.) Available at: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20\(ROU-%202019\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20cistita%20(ROU-%202019).pdf).
- Najeeb S., Munir T., Rehman S., Hafiz A., Gilani M., Latif M. Comparison of Urine Dipstick Test with Conventional Urine Culture in Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(2):108–110. Available at: <https://www.jcpsp.pk/archive/2015/Feb2015/07.pdf>.
- Seaberg P., Jadoon-Khamash E., Vegunta S.J. Managing Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):856–858. doi: 10.1089/jwh.2018.7105.
- Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–e120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
- Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T. Continuous Low-Dose Antibiotic Prophylaxis for Adults with Repeated Urinary Tract Infections (AnTIC): A Randomised, Openlabel Trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):957–968. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30279-2.
- Egrot C., Dinh A., Amarengo G. Antibiotic Prophylaxis in Urodynamics: Clinical Practice Guidelines Using a Formal Consensus Method. *Prog Urol*. 2018;28(17):943–952. doi: 10.1016/j.puro.2018.10.001.
- Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643–654. doi: 10.1086/427507.
- Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17–19. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.006.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B. et al. *Urological Infections*. The European Association of Urology (EAU); 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
- Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections: A Meta-Analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):111–119. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011.
- Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002.
- Gilbart J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections – The Place of Immuno-prophylaxis. *Eur Neurol Rev*. 2011;6(2):114–119. Available at: https://www.minapharm.com/_handler/DownloadHandler.ashx?n=44.pdf&f=Attach&fileName=EAU%202011%20magazine.pdf.
- Apolikhina I.A., Teterina T.A. Immunoprophylaxis of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: Opportunities and prospects. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide*. 2012;(4):16–20. (In Russ.)
- Schneider H.J. New Therapeutic Approach for Recurrent Urinary Tract Infections. Marked Reduction in Recurrence Rate in Women with Uncomplicated Cystitis – Few Side Effects, High Compliance. *Der Allgemeinarzt*. 1990;12:626–33.
- Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H., Taenzer H.J. Oral Immunotherapy of Recurrent Urinary Tract Infections: A Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Study. *J Urol*. 1993;150(3):917–921. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35648-3.
- Popa G., Lauber K.D., Rothe H., Rugendorff E. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit E-Coli-fraktionen. *Münch Med Wschr*. 1996;138:713–716.
- Kim K.S., Kim J.Y., Jeong I.G., Paick J.S., Son H., Lim D.J. et al. A Prospective Multi-Center Trial of Escherichia coli Extract for the Prophylactic Treatment of Patients with Chronically Recurrent Cystitis. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):435–439. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.435.
- Azimonia N., Hadjipavlou M., Philippou Y., Pandian S.S., Malde S., Hammadeh M.Y. Vaccines for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *BU Int*. 2019;123(5):753–768. doi: 10.1111/bju.14606.
- Jung C., Brubaker L. The Etiology and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Climacteric*. 2019;22(3):242–249. doi: 10.1080/13697137.2018.1551871.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

Информация об авторе:

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ermakova.health@mail.ru

Information about the author:

Elena I. Ermakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ermakova.health@mail.ru