

## Инфекции мочевыводящих путей у женщин: типичные и нетипичные сценарии



Т.В. Шатылко,  
к.м.н., уролог, онкоуролог, андролог. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (г. Москва)

*Новым гостем программы «Час с ведущим урологом» стал Тарас Валерьевич Шатылко, к.м.н., уролог, онкоуролог, андролог (отделение андрологии и урологии научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова – заведующий профессор С.И. Гамидов, г. Москва). Он выступил с весьма подробным докладом о методах диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей у женщин.*

В ряде случаев инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у женщин могут приводить к тяжелым осложнениям. Выделяется ряд общих факторов риска развития инфекций мочевых путей [1]:

- возраст;
- нутритивный статус (альбумины крови, анемия);
- иммунодефицит;
- сопутствующие заболевания: неконтролируемый сахарный диабет, заболевание соединительной ткани;

- табакокурение, ожирение, злоупотребление алкоголем;
- бактериальная колонизация;
- отсутствие контроля за факторами риска.

Среди уропатогенов, чаще всего вызывающих инфекции, – как грамотрицательные микроорганизмы (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*), так и грамположительные (*S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*) [2].

На сегодня уже многое известно о жизненном цикле кишечной палочки *E. coli*, из-за которой развиваются до 95% неосложненных ИМП. По актуальным на сегодня данным она способна долгое время находиться вне зоны иммунного надзора [3]. Таким образом, в процессе эксфолиации, выхода и образования бактериальных филаментов может происходить реинфицирование через определенный срок.

Выделяется также ряд нечастых уропатогенов: у иммунокомпрометированных пациентов могут встречаться грамотрицательные *S. marcescens*, *P. stuartii*, *Citrobacter spp.* и *Enterobacter cloacae*. Также в ряде случаев, особенно при катетеризации и предшествующей антибиотикотерапии, встречаются грамположительные *E. faecium*. Помимо этого, причиной ИМП могут являться грибы, а в эндемичных для этого регионах – паразиты [2].

Как отдельная форма нозологии выделяется вирусный цистит, наиболее распространенный у взрослых с иммуносупрессией и детей. Его причинами могут являться ВК-вирус, аденовирус и вирус простого герпеса [4–7], в некоторых случаях даже при стерильном посеве мочи. В такой ситуации применяется симптоматическая терапия.

## Становление современной диагностики ИМП

Краеугольным камнем диагностики ИМП являются бактериологические исследования. Урологам известен термин «значимая бактериурия», предложенный Эдвардом Кассом в 1950-х гг., когда он заметил, что при содержании  $\leq 10^5$  КОЕ/мл бактериурия чаще была вызвана случайными микроорганизмами, а результат посева не воспроизводился в последующем. Однако в 1975 г. Джон Тэпсолл установил, что эффективность антибактериальной терапии при остром цистите не зависит от «значимости» бактериурии. В 1980-х гг. Уолтер Стэмм выяснил, что критерию Касса удовлетворяли не более 50% случаев острого цистита. Им было предложено пороговое значение, равное  $10^2$  КОЕ/мл. В 1993 г. Кельвин Канин продемонстрировал, что частота «низкой бактериурии» ( $10^2$ – $10^4$ ) при симптоматической инфекции была в 4,5 раза выше, чем у бессимптомных женщин (46% против 10%). Таким образом, определение значимой бактериурии за последние 70 лет менялось несколько раз.

### Дифференциальная диагностика

Как диагноз исключения нужно выделить гиперактивность мочевого пузыря. В этом случае инфекция исключается, как правило, с помощью общего анализа мочи и бактериологического исследования. Вместе с тем в ходе одного из исследований у 39% пациентов с диагностированной гиперактивностью была выявлена бактериурия, по сравнению с 6% в контрольной группе [8]. В другом исследовании у 17% пациенток с рефрактерной гиперактивностью детрузера была выявлена «низкая» бактериурия, по сравнению с 2% в контрольной группе [9]. Также при исследовании мочи, полученной по катетеру перед уродинамическим

исследованием, частота обнаружения бактериурии была в 4,06 раза выше при гиперактивности детрузора [10]. Таким образом, не все подобные случаи следует по умолчанию относить к идиопатической гиперактивности.

### **Пиурия**

Бывают в практике случаи, когда у пациентки при отрицательном посеве долгое время сохраняется пиурия. Причинами этого могут быть конкременты, не полностью излеченные ИМП, туберкулез, карцинома *in situ*, шистосомоз, интерстициальный цистит, прием циклофосамида, а также хламидии, уреаплазмы и вирусы.

### **Бактериурия**

Бактериурия у женщин встречается в любом возрасте. У девочек ее распространенность составляет 1–4%, причем только после двух лет она начинает выявляться чаще, чем у мальчиков. У взрослых сексуально активных женщин этот показатель равен 5–8%, достаточно часто наблюдается «цистит медового месяца», ассоциированный с половыми контактами. В 2–10% случаев развивается бактериурия у беременных. Риск инфекции при этом такой же, как в общей популяции, однако выше риск восходящего процесса. У женщин в постменопаузе бактериурия встречается в 16–45% случаев, а риск ИМП повышается с возрастом. Также можно отметить высокую распространенность бактериурии среди женщин в домах престарелых – 15–50%. Риск инфекции при этом повышается при нарушенном функциональном статусе [11–13].

### **Бессимптомная бактериурия**

Вопрос лечения бессимптомной бактериурии достоин отдельного рассмотрения. В частности, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), она диагностируется в случае выделения одного и того же штамма бактерий в двух образцах, взятых с интервалом 24 ч, где количество бактерий достигает значения  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Бессимптомная бактериурия, согласно ЕАУ, не требует лечения, кроме случаев беременных пациенток, а также перед инвазивными вмешательствами на мочевых путях и половых органах, при которых возможно кровотечение и повреждение слизистой оболочки. В то же время, согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов (РОУ), с целью профилактики острого пиелонефрита лечение бессимптомной бактериурии рекомендуется пациентам в группах риска: беременным женщинам, пациентам с плохо регулируемым сахарным диабетом, пациентам перед эндоурологическими вмешательствами, при наличии нефростомического дренажа или внутреннего стента.

Российским специалистам, как напомнил Тарас Валерьевич, следует придерживаться отечественных рекомендаций, поскольку они имеют юридическую ценность, в отличие от зарубежных.

Факторы риска развития цистита подразделяются на несколько групп:

- факторы, способствующие колонизации (половая активность, применение спермицидов и антибиотиков, дефицит эстрогенов);
- факторы, способствующие восхождению (катетеризация, недержание мочи и кала, наличие остаточной мочи);
- снижение бактериального клиренса (нарушения оттока мочи, нейрогенная дисфункция мочевого позора, недостаточный объем мочи);
- нарушения защитных механизмов (гематологические нарушения, химиотерапия, сахарный диабет).

Если подробнее рассматривать патофизиологию инфекций, вызываемых уропатогенными штаммами *E. coli*, можно отметить, что факторы вирулентности этого микроба делятся на три группы:

- способствующие усвоению железа;
- выработке токсинов;
- адгезии и инвазии [14].

В частности, кишечная палочка, выделяющая белки *P. pili*, обладает наибольшей вероятностью распространения в верхние мочевые пути с развитием пиелонефрита.

## Непростые вопросы лечения ИМП

Согласно клиническим рекомендациям ЕАУ, в первой линии терапии *острого цистита* могут применяться фосфомицин (3 мг однократно), нитрофурантоин (50–100 мг 4 раза в день, 5 дней) или пивмециллинам (недоступен в России). Аминопенициллины и фторхинолоны применяться не должны из-за высокого риска развития антибиотикорезистентности. Допустимой альтернативой считаются цефалоспорины (3 дня).

Согласно рекомендациям Американской и Канадской урологических ассоциаций, при эпизодах рецидивирующего острого цистита должна применяться стандартная терапия первой линии (нитрофурантоин, триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин) в зависимости от местных данных по антибиотикорезистентности (сильная рекомендация, доказательность – В). Курс антибиотикотерапии должен быть при этом настолько коротким, насколько это возможно, обычно не дольше семи ■

дней (умеренная рекомендация, доказательность – В). Если же бактериологическое исследование выявляет микробы с резистентностью к пероральным антибиотикам, возможно назначение парентеральных антибиотиков максимально коротким курсом, обычно не дольше 7 дней (экспертное мнение).

По Российским рекомендациям, при остром цистите применяются фосфомицин (3 мг однократно), фуразидин (100 мг 3 раза в день, 5 дней) или нитрофурантоин (50 мг 4 раза в день, 7 дней). Ранее при остром цистите часто назначались фторхинолоны. Сегодня это делать нельзя, поскольку они являются драйверами антибиотикорезистентности. В частности, они провоцируют селекцию таких бактериальных штаммов, как метициллин-резистентный стафилококк, *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра, *P. aeruginosa* и *C. difficile* (коллатеральное повреждение). По этой же причине сегодня настороженно относятся к цефалоспорином, на фоне приема которых могут проявиться ванкомицин-резистентный стафилококк, *E. coli* и *Klebsiella* с бета-лактамазами расширенного спектра, *Acinetobacter* с бета-лактамазами и *C. difficile* (коллатеральное повреждение) [15].

Сегодня также существует гипотеза, что острый цистит может быть успешно излечен без использования антибиотиков [16–18]. Для этой цели рекомендуется симптоматическое лечение (ибупрофен, кетопрофен, фитотерапия). Вместе с тем в исследовании этой методики симптомы у пациенток сохранялись дольше, а у 3,8% больных развился острый пиелонефрит [19].

Говоря о рецидивирующем цистите, нужно правильно понимать его определение. Согласно европейским и американским рекомендациям, под рецидивирующими инфекциями мочевых путей подразумеваются повторные эпизоды осложненных или неосложненных ИМП с частотой не менее трех раз в год или двух раз за последние 6 месяцев. При этом цистит должен быть доказан при бактериологическом исследовании, и должны присутствовать его типичные симптомы. Также между эпизодами должен присутствовать «светлый промежуток».

В ходе сбора анамнеза при рецидивирующем цистите необходимо ответить на ряд вопросов:

1. Какое количество доказанных эпизодов цистита было за последний год?
2. Выполнялось ли ультразвуковое исследование для исключения мочекаменной болезни?
3. Выполнялось ли определение объема остаточной мочи?
4. Есть ли признаки постменопаузального атрофического вагинита?



5. Выполнялась ли цистоскопия?
6. Является ли цистит посткоитальным?
7. Была ли когда-то гематурия?
8. Были ли урогинекологические операции?

Особое внимание должно уделяться поиску органической причины рецидивирующего цистита. В числе возможных причин атрофический вагинит, крупное цистоцеле с остаточной мочой, камни почек, пиелонефрит, гидронефроз, крупные и сложные кисты почек, дивертикулы мочевого пузыря с узкой шейкой, а также обструкция уретры.

В рекомендации по профилактике входят:

- поведенческая профилактика – регулярные мочеиспускания, обязательное мочеиспускание после секса, правильное использование туалетной бумаги, подмывания (слабая рекомендация);
- применение топических эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде (слабая рекомендация);
- применение иммуноактивной профилактики во всех возрастных группах (сильная рекомендация);
- постоянная или посткоитальная антибиотикопрофилактика при отсутствии эффекта от других видов профилактики (сильная рекомендация);
- при хорошей комплаентности – рассмотрение возможности самолечения короткими курсами антибиотиков (сильная рекомендация).

Согласно американским и канадским клиническим рекомендациям, после обсуждения с пациенткой риска, пользы и альтернатив может быть назначена антибиотикопрофилактика (умеренная рекомендация, доказательность – В). Кроме того, может быть предложена профилактика с применением клюквы (условная рекомендация, доказательность – С). Женщинам в перименопаузальном и постменопаузальном периоде следует рекомендовать местную терапию эстрогенами при отсутствии противопоказаний (умеренная рекомендация, доказательность – В).

В число мер поведенческой профилактики относят мочеиспускание после полового акта, двойное мочеиспускание при наличии остаточной мочи, тщательную гигиену области промежности, омывание теплым водно-солевым раствором, а также отказ от использования туалетной бумаги для просушивания промежности [20].

В профилактике рецидивов цистита также крайне важен питьевой режим. Потребление достаточного количества жидкости способствует улучшению ■

уродинамики и усилению бактериального клиренса. При этом снижение содержания КОЕ на 1 мл влияет на риск адгезии и инвазии. Одно из доступных исследований говорит о том, что важно не столько улучшение уродинамики, сколько снижение концентрации нутриентов, а вместе с ней – жизнеспособности бактерий [21]. В другом исследовании у пациенток при приеме более 1,5 л жидкости в день наблюдалось в среднем 1,7 эпизода в год, а у контрольной группы – 3,2 [22].

В медицинском сообществе до сих пор нет единодушия в том, стоит мочу окислять или щелачивать для профилактики ИМП. Есть доводы в пользу обеих позиций, в частности щелачивание мочи с помощью цитрата натрия в одном из исследований повышало бактерицидную активность нейтрофилов [23]. Другая работа показала, что окисление мочи аскорбиновой кислотой оказывает бактерицидный эффект посредством образования токсичных метаболитов нитрит-иона [24]. Вместе с тем показано, что аскорбиновая кислота неэффективна для окисления мочи и профилактики инфекций у спинальных пациентов [25]. Также сегодня отмечается недостаточность данных для того, чтобы рекомендовать щелачивание мочи при остром цистите [26]. В целом, меры здесь должны быть ориентированы на конкретного возбудителя и состояние конкретной пациентки.

Известно исследование эффективности витамина С, предпринятое шведскими специалистами. В нем приняли участие 110 беременных пациенток на сроке 12 недель и более, разделенные на две группы. Первой группе назначались фолиевая кислота, железа сульфат и аскорбиновая кислота (100 мг в сутки). Второй – только фолиевая кислота и железа сульфат. Частота развития ИМП составила 12,7% в первой группе против 29,1% во второй [27].

Важной органической причиной развития рецидивирующих ИМП является передний пролапс, который может проявлять себя как цистоцеле с большим количеством остаточной мочи. При наличии пролапса с крупным цистоцеле рекомендуется применение вагинальных пессариев (в менопаузе – с осторожностью). Если после ношения пессария рецидивы прекращаются, пациентке можно предложить хирургическую реконструкцию тазового дна.

Существует большое количество доказательных данных в поддержку применения клюквы для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей [28–32]. На сегодня не выявлено статистически значимой разницы риска рецидива между препаратами клюквы и антибиотикопрофилактикой, хотя отмечалась тенденция в

пользу антибиотиков [33, 34]. Сравнение с ко-тримоксазолом и триметопримом показало сопоставимую эффективность.

Механизм действия препаратов клюквы основан на содержании в ней проантоцианидов, которые связываются с фимбриями уропатогенных *E. coli* и препятствуют их адгезии с уротелием. Проблема в том, что биодоступность препаратов клюквы составляет не более 5% [35]. Активные димеры и тримеры по большей части всасываются в кишечнике [36]. Тем не менее оставшиеся молекулы снижают жизнеспособность бактерий с р-фимбриями в кишечнике, что снижает риск развития ИМП [37].

Практически забытое сегодня средство – метенамина гиппурат (Уротропин). Этот препарат разлагается в моче с образованием формальдегида, токсичен и может вызывать химический геморрагический цистит [38]. Тем не менее в эпоху применения метенамин хорошо переносился и снижал частоту инфекции мочевых путей у пациентов с трансплантированной почкой [39]. Даже сейчас в Осло планируется его испытание у пожилых женщин с рецидивирующим циститом (NCT04077580).

В постменопаузе на фоне снижения уровня эстрогенов наблюдается дефицит гликогена, истончение эпителия, повышение рН-среды влагалища, а также снижение жизнеспособности лактобацилл с освобождением ниши для грамотрицательных бактерий [40]. По этой причине часто рекомендуются топические препараты эстрогена.

Иногда для профилактики ИМП рекомендуют применение свечей с содержанием пробиотиков. На сегодня их эффективность остается спорной. В частности, результаты шести исследований не показали разницы с плацебо по риску симптоматических бактериальных инфекций мочевых путей (352 участника, ОР = 0,82, 95% ДИ = 0,6–1,12). Также в одном исследовании не выявлено разницы по риску симптоматических бактериальных инфекций мочевых путей с антибиотиками (223 участника, ОР = 1,12, 95% ДИ = 0,95–1,33). Впрочем, во всех этих исследованиях можно отметить широкие доверительные интервалы и неоднородность выборок.

Также весьма популярна *иммунопрофилактика* с помощью лизатов бактерий. Например, оральная вакцина ОМ-89 показала эффективность и безопасность в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Она рекомендуется для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевых путей. Эффективность у других групп пациентов не установлена. ■



Однако стоит учитывать, что ее исследования были ограничены 6-месячным периодом, данные гетерогенны, а также имеет место избирательная публикация положительных результатов [41].

Для восстановления *гликозаминогликанового слоя* применяется внутрипузырное введение препаратов гиалауриновой кислоты и хондроитина сульфата. Это может быть полезно в терапии интерстициального цистита, гиперактивности мочевого пузыря, лучевого цистита и в профилактике рецидивов ИМП. Впрочем, предпринятый в 2013 г. анализ 27 исследований показал необходимость в более масштабных испытаниях [42].

Еще одно средство, применяемое в профилактике рецидивов ИМП, – D-манноза. Пили кишечной палочки связываются с рецепторами уротелиальных клеток, содержащих маннозу. Свободная D-манноза также способна связываться с пилиями и способствовать выведению бактериальных клеток с мочой. В проведенном исследовании прием D-маннозы не уступал по эффективности постоянной антибактериальной профилактике с применением нитрофурантоина [43].

Белок Тамма – Хорсфалла – главный белок, присутствующий в физиологических условиях в моче. Он является одним из защитных факторов, препятствующих развитию ИМП, поскольку боковые цепи уромодулина могут содержать D-маннозу, связывающую маннозочувствительные пили кишечной палочки.

В настоящее время в аптеках появился препарат **Цистениум II**, обладающий тройным действием компонентов. В частности, компоненты Цистениума нарушают механизм заселения бактериями мочевого пузыря, воздействуя непосредственно на причину развития цистита. Содержащаяся в составе препарата D-манноза блокирует маннозочувствительные пили *E. coli*. В свою очередь, проантоцианидины клюквы, также входящие в состав Цистениума II, блокируют р-фимбрии *E. coli*. Витамин С создает среду, непригодную для жизнедеятельности бактерий. Препарат обладает высоким профилем безопасности, вследствие чего его можно принимать кормящим и беременным женщинам, а также детям с 7 лет по рекомендации врача. Кроме того, Цистениум II является фитопрепаратом, а значит, не вызывает роста устойчивости бактерий. Прием Цистениума II может сочетаться с приемом антибиотиков.

Отношение к *постоянной антибиотикопрофилактике* рецидивов ИМП в медицинском сообществе на сегодня неоднозначно. Как правило, при ее назначении применяются нитрофурантоин 50–100 мг в сутки, цефалексин 125–250 мг в сутки,

фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, триметоприм 100 мг в сутки, а также ко-тримоксазол 40/200 мг в сутки или 3 раза в неделю. Последние две опции в России применять не рекомендуется из-за весьма высокого уровня резистентности. В посткоитальной антибиотикопрофилактике применяются нитрофурантоин 50–100 мг, цефалексин 250 мг, а также ко-тримоксазол 40/200 мг или 80/200 мг.

Проблему *посткоитального цистита* многие урологи сводят к оценке мобильности наружного отверстия уретры. В действительности здесь играют свою роль множество факторов:

- состояние слизистой уретры;
- расположение и мобильность наружного отверстия уретры;
- фактор сексуального возбуждения;
- состояние мочевого пузыря;
- гормональный фактор;
- экосистема влагалища;
- метаболический фактор (сахарный диабет);
- кишечный фактор.

В ходе сбора анамнеза и дифференциальной диагностики при посткоитальном цистите следует учитывать и мужской фактор, куда входят персистенция возбудителя на головке пениса и крайней плоти, а также инфекция добавочных мужских половых желез. Помимо этого, учитываются использование презервативов, лубрикантов и спермицидов [44].

Финальным этапом в лечении посткоитального цистита при положительной пробе Хиршхорна является хирургическая транспозиция уретры. Такая операция обязательно сопровождается разделением уретрогименальных спаек. В практике применяются классическая операция О’Доннела и формирование субмукозного туннеля по Б.К. Комякову [45].

В атипичных случаях – при подозрении на наличие инородных тел или камней, признаках обструкции, подозрении на интерстициальный цистит или уротелиальный рак – должна выполняться цистоскопия. Она относится к «чистым» процедурам (класс I), поэтому при ее проведении антибиотикопрофилактика не требуется, если нет бессимптомной бактериурии. Искать при цистоскопии следует опухоли, в том числе карциному *in situ*, инородные тела и конкременты, гломеруляции, язвы Гюннера, дивертикулы, в том числе с узкой шейкой, признаки кистозного цистита и лейкоплакию. ■

У беременных пациенток должна лечиться бессимптомная бактериурия. Для этого, как правило, рекомендуется короткий курс антибактериальных препаратов, однако действующая рекомендация основана на исследованиях 1960–1980-х гг. с низким качеством методологии. Одна доза антибиотика сопряжена с меньшим риском нежелательных явлений, но в то же время – более выраженным риском низкой массы тела младенца при рождении. При цистите у беременных применяются нитрофурантоин, цефалоспорины (3–5 дней) и фосфомидин. Условно безвредными во всех трех триместрах беременности считаются пенициллин, цефалоспорины и макролиды.

В заключение Тарас Валерьевич подвел ряд итогов:

- Показатели титра микробных тел в моче нужно интерпретировать с осторожностью.
- Антибиотикотерапия при бессимптомной бактериурии показана у отдельных групп пациентов, в первую очередь беременных, хотя эта рекомендация в ближайшие годы может быть изменена.
- Фторхинолоны при неосложненных инфекциях нижних мочевых путей применяться не должны, за исключением особых случаев.
- При рецидивирующим цистите в первой линии должны рекомендоваться поведенческая профилактика и альтернативные препараты, не провоцирующие развитие антибиотикорезистентности (D-манноза, проантоцианидины, OM-89, пробиотики и др.).
- Следует прилагать разумные усилия для поиска органической причины рецидивирующих циститов. ■

### Источники:

- |   |  |                                      |   |
|---|--|--------------------------------------|---|
| 1. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> , 1999; 20: 250–278 | 13. Williams, 2011   | 24. Carlsson et al., 2003            | 36. Deprez et al., 2001                     |
| 2. Koves, Wullt, 2016                                       | 14. Barber et al., 2016  | 25. Castello et al., 1996            | 37. Howell, 2007                            |
| 3. Rosen et al., 2007                                       | 15. Paterson et al.  | 26. Cochrane Systematic Review, 2016 | 38. Ross, Conway, 1970                      |
| 4. Gorczyńska et al., 2005                                  | 16. Bleidorn et al., 2010  | 27. Ochoa-Brust et al., 2010         | 39. Hollyer et al., 2019                    |
| 5. Lee et al., 1996   | 17. Gagyor et al., 2015  | 28. Kontiokari et al., 2001          | 40. Bickel C.                               |
| 6. Hofland et al., 2004                                     | 18. Е.В. Кульчавеня, 2018  | 29. Slothers, 2002                   | 41. Taha Neto et al., 2016                  |
| 7. DeHertogh et al., 1988                                   | 19. Vik et al., 2018   | 30. Takahashi et al., 2013           | 42. Madersbacher et al., 2013               |
| 8. Walsh, Allen et al., 2011                                | 20. Kilmartin A. <i>Urinary Tract Infection, Sexual Cystitis and Interstitial Cystitis</i> | 31. Vostalova et al., 2015           | 43. Kranjčec et al., 2014                   |
| 9. Moore, Malykhina, 2014                                   | 21. Tian et al., 2016  | 32. Maki et al., 2016                | 44. Гамидов С.И., Шатылко Т.В.              |
| 10. Walsh, Siddins et al., 2011                             | 22. Hooton et al., 2018  | 33. Beerepoot et al.                 | 45. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. |
| 11. Foxman, 2000  | 23. Gargan et al., 1993  | 34. McMurdo et al.                   |   |
| 12. Hellstrom, 1991   |  | 35. Milbury et al., 2010             |   |

Материал подготовила В.А. Шадеркина  
Доклад можно посмотреть на Uro.TV

ДЛЯ ЗАЩИТЫ  
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ  
ПУТЕЙ



# CYSTENIUM ЦИСТЕНИУМ®

Уникальная комбинация D-маннозы,  
проантоцианидинов клюквы и витамина С



Разрешен в период  
беременности  
и детям с 7 лет

При включении в комплексную терапию рецидивирующего цистита компоненты Цистениума II:

-  снижают вероятность развития рецидивов,<sup>1-3</sup>
-  повышают эффективность антибактериальной терапии цистита.<sup>4</sup>

 **АКВИОН**

8 800 200 86 86

бесплатная горячая линия

[cystenium.ru](http://cystenium.ru)



СГР № RU.77.99.11.003.R.003791.10.19 от 16.10.2019 г. Реклама.

<sup>1</sup> Grabe M, Bjerklund-Johansen T E, Botto H et al. Guidelines on Urological infections. European Urological Association Guidelines on CD-ROM. – 2010.

<sup>2</sup> Ganovese G, Davinelli S, Mangano K, et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. J Chemother. 2018 Apr;30(2):107–114.

<sup>3</sup> Ochoa-Brust G J, Fernandez A R, Villanueva-Ruiz G J, et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2007. – № 86. – P.783–787.

<sup>4</sup> Marchiori D, Zanella P P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivals. In Vivo. 2017 Sep-Oct;31(5):931–936.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ