

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD689546>

EDN: EKSEIE



Возможности улучшения эффективности лечения обострений хронического рецидивирующего неосложненного цистита у женщин: предварительные результаты рандомизированного многоцентрового клинического исследования

Е.Ф. Кира^{1,2}, Л.А. Ходырева³, А.Н. Берников⁴, А.В. Кузьменко⁵¹ Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям (РАГИН), Москва, Россия;² Медицинская академия АО «Группа Компаний «Медси», Москва, Россия;³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия;⁵ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Хронический рецидивирующий цистит у женщин является глобальной проблемой как для самих пациенток, так и для врачей в связи с частыми неудачами лечения. Он существенно снижает качество жизни больных, вызывая физический дискомфорт и психоэмоциональное напряжение, что приводит к снижению качества социальных и сексуальных отношений, самооценки и трудоспособности. Невысокая эффективность стандартных схем лечения с применением антибиотиков нередко обусловлена паттерной устойчивостью к противомикробным препаратам, что во многом способствует развитию рецидивов. Сегодня во всем мире ведут активный поиск альтернативных и/или адъювантных антибиотикам средств и методов лечения хронического рецидивирующего цистита.

Цель исследования — в плацебо-контролируемом исследовании оценить эффективность и безопасность препарата Вобэнзим в составе комплексной терапии у пациенток с обострением хронического рецидивирующего неосложненного цистита.

Методы. Выполнено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование. Всем пациенткам провели стандартную терапию обострения хронического рецидивирующего цистита фосфомицином перорально в дозе 3 г в течение 2 сут. В качестве адъювантной терапии женщины получали Вобэнзим или плацебо по 5 таблеток 3 раза/сут в течение 12 нед. Для каждой пациентки запланировано семь визитов в течение 219 дней.

Результаты. Первичный скрининг по поводу обострения прошли 642 женщины в возрасте 20–49 лет, 640 из них рандомизированы в две сопоставимые репрезентативные группы — Вобэнзима ($n=320$) или плацебо ($n=320$). В группе исследуемого препарата повторное обострение наблюдали у 12,50% (95% доверительный интервал 9,32–16,57) пациенток, в группе плацебо — у 24,53% (95% доверительный интервал 20,12–29,54) ($p=0,00014$). Среди пациенток с рецидивом инфекционно-воспалительного процесса зарегистрировано 29 нежелательных явлений только легкой степени: 4 — в группе Вобэнзима и 25 — в группе плацебо.

Заключение. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности системной энзимотерапии в качестве адъювантного лечения хронического рецидивирующего цистита. С учетом частых рецидивов, демографически значимых осложнений и особенностей течения инфекционно-воспалительных заболеваний Вобэнзим становится важным компонентом терапии инфекции мочеполовой системы.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий неосложненный цистит; системная энзимотерапия; антибиотикорезистентность.

Как цитировать

Кира Е.Ф., Ходырева Л.А., Берников А.Н., Кузьменко А.В. Возможности улучшения эффективности лечения обострений хронического рецидивирующего неосложненного цистита у женщин: предварительные результаты рандомизированного многоцентрового клинического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. 2025. Т. 74. № 4. С. 35–44. DOI: 10.17816/JOWD689546 EDN: EKSEIE

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD689546>

EDN: EKSEIE

The Potential for Enhancing the Efficacy of Treatment for Exacerbations of Chronic Recurrent Uncomplicated Cystitis in Women: Preliminary Results From a Randomized Multicenter Clinical Trial

Evgeny F. Kira^{1,2}, Lyubov A. Khodyreva³, Alexander N. Bernikov⁴, Andrey V. Kuzmenko⁵¹ Russian Association for Genital Infections and Neoplasia (RAGIN), Moscow, Russia;² Medical Academy, MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia;³ Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow, Russia;⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia;⁵ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic recurrent cystitis is a significant problem for women, affecting both patients and healthcare providers due to the challenges in its treatment. This condition crucially reduces the quality of life for patients, causing physical and emotional distress, while leading to decreased social and sexual functioning, self-esteem, and work capacity. It is worth noting that the ineffectiveness of standard antibiotic regimens is frequently associated with antimicrobial resistance, contributing to recurrent infections. Currently, there is an ongoing global effort to develop alternative or adjuvant antibiotic treatments for this condition.

AIM: The aim of this placebo-controlled study was to evaluate the efficacy and safety of using Wobenzym in combination with standard therapy in patients with acute exacerbations of chronic recurrent uncomplicated cystitis.

METHODS: A double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial was conducted. All patients received standard therapy for exacerbations of chronic recurrent cystitis, which included 3 g fosfomycin orally for 2 days. As adjuvant therapy, the women received Wobenzym or placebo, 5 tablets 3 times daily for 12 weeks. Each patient was scheduled for 7 visits over a 219-day period.

RESULTS: In total, 642 women aged 20–49 years underwent primary screening for exacerbation of chronic recurrent cystitis. Of these, 640 individuals were randomly assigned to two representative comparison groups: Wobenzym ($n = 320$) and placebo ($n = 320$). In the Wobenzym group, repeated exacerbations of chronic recurrent uncomplicated cystitis were observed in 12.50% (95% confidence interval 9.32–16.57) of patients compared to the placebo group, where 24.53% (95% confidence interval 20.12–29.54) of patients had exacerbations ($p = 0.00014$). Among patients with recurrent infectious inflammatory process, 29 mild adverse events were recorded: 4 in the Wobenzym group and 25 in the placebo group.

CONCLUSION: Preliminary data obtained demonstrate the high efficacy and safety of oral enzyme combination therapy as an adjuvant treatment for chronic recurrent cystitis. Given the frequency of relapses, demographic significance of complications, and the specific course of infectious and inflammatory conditions, Wobenzym may become an important component in the treatment of genitourinary infections.

Keywords: chronic recurrent uncomplicated cystitis; oral enzyme combination therapy; antibiotic resistance.

To cite this article

Kira EF, Khodyreva LA, Bernikov AN, Kuzmenko AV. The Potential for Enhancing the Efficacy of Treatment for Exacerbations of Chronic, Recurrent, Uncomplicated Cystitis in Women: Preliminary Results From a Randomized, Multicenter Clinical Trial. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2025;74(4):35–44. DOI: 10.17816/JOWD689546 EDN: EKSEIE

ОБОСНОВАНИЕ

Рекуррентный или хронический рецидивирующий цистит (ХРЦ) у женщин является глобальной проблемой как для самих пациенток, так и для врачей в связи с частыми неудачами лечения. Инфекции мочевыводящих путей очень распространены и поражают более 7 млн человек в мире [1]. Более 50% взрослых женщин испытывают по крайней мере 1 эпизод инфекции мочевых путей в течение жизни, и почти у четверти из них встречаются рецидивы этой патологии [2]. Хроническое воспаление мочевого пузыря характеризуется 3 эпизодами и более в год или 2 обострениями и более в течение 6 мес. Инфекционная этиология по крайней мере одного из этих эпизодов должна быть подтверждена в культуральных исследованиях. ХРЦ существенно снижает качество жизни пациенток, вызывая физический дискомфорт и психоэмоциональное напряжение, что приводит к снижению качества социальных и сексуальных отношений, самооценки и трудоспособности [3].

Причины и механизмы развития ХРЦ разнообразны.

1. **Инфекционные факторы.** В 70–95% случаев выявляют *Escherichia coli*. Однако имеют большое значение и другие возбудители: *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella*, *Proteus*, хламидии, гонококки. Важную роль играет нарушение микробиоты влагалища (бактериальный вагиноз, дефицит лактобактерий), облегчающее колонизацию мочевыводящих путей уропатогенами [4].
2. **Анатомические особенности.** Гипермобильность уретры или ее низкое расположение относительно влагалища провоцирует посткоитальный цистит. Проплапс тазовых органов, приводящий к неполному опорожнению мочевого пузыря, играет важную роль в развитии ХРЦ [5].
3. **Гормональные изменения.** Дефицит эстрогенов в менопаузе вызывает атрофию слизистой оболочки влагалища и мочевого пузыря, что приводит к снижению защитного гликозаминогликанового слоя [6].
4. **Поведенческие факторы.** Частая смена половых партнеров, использование спермицидов, влагалищные души и спринцевания, ношение стрингов и синтетического белья, нарушение правил интимной гигиены. Недостаточное потребление воды (<1,5 л/сут) может быть косвенной причиной ХРЦ [5, 6].

Существуют также возраст-ассоциированные причины ХРЦ [3]. У молодых женщин и женщин в пременопаузе такими причинами являются половой акт, применение спермицида, новый сексуальный партнер, цистит в анамнезе у матери, цистит в детстве, секреторный статус антигена группы крови. Для женщин в менопаузе и пожилого возраста характерны такие причины, как цистит до менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит из-за дефицита эстрогенов, цистоцеле, увеличение объема остаточной мочи, секреторный статус антигена группы

крови, катетеризация мочевого пузыря, а также функциональное состояние в связи с ухудшением положения пожилых женщин, помещенных в специализированные учреждения.

Первоначальный диагноз «рецидивирующий цистит» должен быть подтвержден культуральным исследованием мочи [3]. Самым частым возбудителем рецидивирующего цистита, как и острого цистита, является *Escherichia coli*. Причем, если высеяна кишечная палочка, вероятность развития повторного эпизода заболевания в течение последующих 6 мес. намного выше, чем при другом возбудителе. Традиционно клинически значимым для инфекций мочевых путей является уровень *Escherichia coli* >10⁵ КОЕ/мл мочи, связанный с типичными острыми симптомами: дизурией, частыми и сильными позывами к мочеиспусканию, выраженной надлобковой болью. Однако меньший порог количества *Escherichia coli* 10² КОЕ/мл мочи в сочетании со специфическими острыми симптомами мочеиспускания также показывают положительную прогностическую ценность около 90% при диагностике простых и рецидивирующих инфекций мочевых путей [7].

Важно отметить, что невысокая эффективность стандартных схем лечения с применением антибиотиков нередко обусловлена паттерной устойчивостью к противомикробным препаратам, что во многом способствует развитию рецидивов. Так, в Пакистане устойчивость цефтриаксона и ципрофлоксацина к кишечной палочке превышала 70% у пациентов с инфекциями мочевых путей [8], тогда как в США L. Frisbie и соавт. [9] выявили у женщин в возрасте 19–50 лет высокий уровень резистентности к ампициллину (38%) и комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом (19%). В Израиле A. Peretz и соавт. [10] ретроспективно продемонстрировали в моче с культурами бактерий, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, более высокий уровень устойчивости к фосфомицину, достигающий 30,5%.

Сегодня во всем мире ведут активный поиск альтернативных и/или адъювантных антибиотикам средств и методов лечения ХРЦ. Среди новых направлений можно назвать применение бактериофагов [11], D-маннозы [1], электрофулгурацию [12] и др.

Цель исследования

В плацебо-контролируемом исследовании изучить эффективность и безопасность препарата Вобэнзим в комплексной терапии у пациенток с обострением хронического рецидивирующего неосложненного цистита.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Вобэнзим (таблетки кишечнорастворимые, покрытые

оболочкой, производства МукоС Эмульсионс ГмБХ, Германия), IV фаза.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в строгом соответствии с международными требованиями GCP (Good Clinical Practice).

В период с 15 февраля 2021 г. по 27 декабря 2024 г. в 20 исследовательских центрах Российской Федерации в соответствии с целью и задачами исследования пациентки с ХРЦ прошли первичный скрининг по поводу обострения. Большинство этих женщин затем разделили на две сопоставимые группы: с приемом Вобэнзима и плацебо. Для каждой пациентки запланировано семь визитов в исследовательский центр в течение 219 дней. Результаты исследования анализировали авторы настоящей статьи после получения статистической обработки данных.

Критерии соответствия (отбора)

Критерии включения:

- 1) письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании;
- 2) женский пол, возраст от 18 до 50 лет включительно на момент включения;
- 3) верифицированный диагноз «хронический рецидивирующий неосложненный цистит, при обострении», сопровождающийся двумя или более симптомами (такими как боли в нижнем отделе живота при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, ложные позывы, недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, жжение при мочеиспускании) и лейкоцитурией, по данным общего анализа мочи;
- 4) два эпизода обострения неосложненного ХРЦ в течение последних 6 мес. или три эпизода в течение последнего года;
- 5) наличие бактериурии $\geq 10^3$ КОЕ/мл по результатам скрининга;
- 6) готовность соблюдать все условия протокола исследования;
- 7) отрицательный результат теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом;
- 8) согласие на использование на протяжении всего исследования двух методов контрацепции (один из них — барьерный), начиная с первого визита (скрининга).

Критерии невключения:

- 1) наличие в анамнезе повышенной чувствительности к компонентам исследуемого препарата или плацебо, фосфомицину, лекарственная непереносимость;
- 2) дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- 3) анатомо-функциональные нарушения мочевых путей в анамнезе и/или по данным ультразвукового исследования (гидронефроз, цистоцеле, опущение матки, парауретральная киста);

- 4) наличие воспалительных заболеваний половой системы (вагинит, кольпит, цервицит);
- 5) применение антибактериальных препаратов местного или системного действия в течение 28 дней до включения в исследование;
- 6) гемодиализ в период исследования;
- 7) температура тела выше 38°C;
- 8) заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений — гемофилия (в анамнезе);
- 9) заболевания с необходимостью использования препаратов, запрещенных протоколом исследования;
- 10) тяжелые, декомпенсированные или нестабильные сопутствующие заболевания (любые заболевания или состояния, угрожающие жизни пациентки или ухудшающие прогноз);
- 11) клиренс креатинина < 10 мл/мин;
- 12) повышение активности аспартат- и аланинаминотрансферазы или щелочной фосфатазы более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы или повышение уровня общего билирубина более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы;
- 13) онкологические заболевания или подозрение на их наличие;
- 14) применение иммуносупрессивной или лучевой терапии, в том числе в анамнезе;
- 15) положительный результат анализа крови на гепатит В, гепатит С, ВИЧ и/или сифилис;
- 16) выявление возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia Trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*) на скрининге;
- 17) психические заболевания текущие или в анамнезе;
- 18) применение других противовоспалительных, иммуномодулирующих средств за месяц до начала исследования;
- 19) любые заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения;
- 20) злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость, в том числе в анамнезе;
- 21) локальные проявления герпетической инфекции половых органов;
- 22) туберкулез в анамнезе;
- 23) сахарный диабет в анамнезе;
- 24) беременность и период лактации;
- 25) участие в других клинических исследованиях во время настоящего исследования или в течение 3 мес. до него.

Описание вмешательства

На первом визите при скрининге у всех пациенток проведены опрос жалоб и сбор анамнеза основного заболевания, выполнены физикальное и гинекологическое обследование, взяты пробы вагинального содержимого и мочи для лабораторных исследований.

Всем пациенткам проводили стандартную терапию обострения ХРЦ фосфомицином перорально в дозе 3 г в течение 2 сут. В первой группе больные принимали

в качестве адъювантной терапии Вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в сутки не менее чем за 30 мин до еды и не менее чем через 2 ч после еды, не разжевывая, в течение 12 нед. В группу сравнения включены пациентки, получавшие плацебо в аналогичном режиме — по 5 таблеток 3 раза в сутки в течение 12 нед.

Целевой показатель исследования и методы его измерения

Для реализации цели исследования были сформулированы следующие критерии оценки эффективности лечения:

Первичным критерием эффективности была сравнительная оценка частоты развития повторного обострения неосложненного ХРЦ (в процентах) в течение периода последующего наблюдения в группах исследуемого препарата и плацебо.

Вторичные критерии эффективности:

- сравнительная оценка состояния пациенток, получавших исследуемый препарат/плацебо, по динамике изменений основных клинических симптомов, а именно выраженности болевого симптома (боли в нижних отделах живота при мочеиспускании), дизурических симптомов (учащенного мочеиспускания, ложных позывов, недержания мочи, чувства неполного опорожнения мочевого пузыря), жжения при мочеиспускании;
- сравнительная оценка доли пациенток, получавших исследуемый препарат/плацебо, к завершению исследования отметивших отсутствие боли по шкале симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания;
- сравнительная оценка доли пациенток с наличием симптомов текущего обострения заболевания через 14, 28, 56 дней и 84 дня терапии, по данным дневника пациентки;
- сравнительная оценка состояния пациенток, получавших исследуемый препарат/плацебо, по динамике изменения объективных параметров лабораторных исследований (данных общего анализа мочи, включая уровни цитокинов, а также микробиологического исследования мочи и анализов крови);
- сравнительная оценка частоты дисбиоза до и после терапии и частоты излечения от дисбиоза.

Первичный критерий эффективности оценивали на шестом визите (при телефонном звонке) и седьмом визите (или при досрочном завершении исследования) путем опроса пациентки с учетом информации, полученной из шкалы симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания и дневников пациенток (на седьмом визите). Кроме того, учитывали, на каком количестве незапланированных визитов в течение периода последующего наблюдения был подтвержден рецидив основного заболевания.

Гипотеза исследования состояла в том, что применение препарата Вобэнзим в составе комплексной терапии

острого приступа неосложненного ХРЦ позволит снизить частоту развития повторного обострения (в процентах) в течение периода последующего наблюдения. Использовали двусторонний тест: $H_0: PT=PP$; $H_A: PT \neq PP$, где PT — частота развития повторного обострения (в процентах) в течение периода последующего наблюдения в группе, принимавшей препарат Вобэнзим в составе комплексной терапии; PP — частота развития повторного обострения (в процентах) в течение периода последующего наблюдения в группе, принимавшей плацебо в составе комплексной терапии.

Безопасность лечения оценивали по количеству нежелательных явлений, отмеченных в период наблюдения.

Статистические процедуры

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica (10.0 или выше, StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics (17.0 или выше, IBM, США). Для анализа параметров эффективности и безопасности применяли методы описательной статистики (объем выборки, среднее значение, стандартное отклонение, максимальное значение, минимальное значение). Для сравнительного анализа показателей эффективности, описываемых количественными переменными (сравнения между группами и динамики внутри групп), применяли методы параметрической или непараметрической статистики (в зависимости от результатов теста на нормальность распределения данных). Для оценки различий по частоте наступления событий использовали тест χ^2 с поправкой Йейтса, а в случае его неприменимости (при значении в одном из полей четырехпольной таблицы менее 5) — двусторонний точный тест Фишера.

Основным параметром, определяющим статистическую мощность исследования, было общее количество рецидивов. Для гарантии достижения их достаточного количества определено их необходимое количество — целевое завершение исследования фиксировали на основе частоты наступления рецидивов.

Необходимое количество рецидивов рассчитывали по формуле:

$$D = \frac{(1 + RR)^2}{(1 - RR)^2} (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2,$$

где RR — относительный риск для альтернативной гипотезы; $Z_{\alpha/2}=1,96$ — критическое значение при 95% доверительном уровне; $\alpha=0,05$; $Z_{\beta}=0,84$ — критическое значение с мощностью 80%; $\beta=0,2$.

Оцениваемую с консервативной точки зрения частоту событий ожидали на уровне 14,4%. Она была основана на наблюдаемой частоте рецидивов в первом этапе исследования. В случае более высокой частоты рецидивов включение пациенток было бы продолжено, и общее количество пациенток могло варьировать. Скорость и период включения пациенток в исследование соответствовали

сезонности заболевания с преобладанием осенне-весеннего периода.

Согласно протоколу (версия 3.1 от 14.07.2023), подготовленному контрактно-исследовательской организацией «ЛАБМГМУ», различия считали значимыми при уровне $p < 0,025$ (одностороннем для первичного критерия эффективности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

Строго соблюдены критерии включения/невключения в исследование.

Популяция (intent-to-treat, ITT) включала всех рандомизированных пациенток, применивших хотя бы одну дозу препаратов исследования и завершивших хотя бы один визит, следующий за визитом рандомизации. Популяция пациенток, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol, PP) включала всех рандомизированных пациенток, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом (не зарегистрировано значительных отклонений от протокола и проведены все визиты и процедуры в рамках исследования). Популяция безопасности (safety) включала всех рандомизированных пациенток, применивших хотя бы одну дозу препаратов исследования.

Первичный скрининг по поводу обострения ХРЦ прошли 642 женщины в возрасте 20–49 лет, 640 из них в последствии были рандомизированы в две сопоставимые репрезентативные группы (табл. 1). Из 640 рандомизированных

пациенток 638 пациенток приняли препарат исследования — Вобэнзим или плацебо. Две пациентки из группы плацебо выбыли из исследования между рандомизацией и приемом препарата исследования на первом визите. Из 638 пациенток, принявших препарат исследования, 635 пациенток завершили хотя бы один визит, следующий за визитом рандомизации (второй визит). Три пациентки из группы Вобэнзима выбыли из исследования между первым и вторым визитами. В итоге 32 пациентки завершили исследование досрочно.

На момент рандомизации последней возможной пациентки (31.05.2024) выявлено 49 рецидивов основного заболевания, то есть было достигнуто целевое количество рецидивов, определенное протоколом, поэтому набор в исследование был продолжен до количества 640 рандомизированных пациенток.

Характеристики выборки

Согласно данным антропометрических и демографических характеристик, перенесенным и сопутствующим заболеваниям обследованных женщин при сравнительном анализе каких-либо статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) не выявлено, что свидетельствует о сопоставимости групп (табл. 2).

При первом скрининге симптомы в фазе обострения ХРЦ, такие как дизурия (резь при мочеиспускании), учащенные позывы (до 100 раз/сут), императивные позывы, а также болевой синдром (тянущая боль над лобком) и дискомфорт в промежности встречались примерно

Таблица 1. Распределение пациенток по группам

Table 1. Distribution of patients into the study groups

Этап	Общее количество пациенток, <i>n</i>	Группа 1 (Вобэнзим), <i>n</i>	Группа 2 (плацебо), <i>n</i>
Выполнен скрининг	642	Неприменимо	Неприменимо
Выбыли по результатам скрининга	2	Неприменимо	Неприменимо
Рандомизированы	640	320	320
Выбыли досрочно	32	15	17
Популяция всех включенных пациенток	635	317	318
Популяция оценки безопасности	638	320	318

Таблица 2. Описательная статистика демографических и антропометрических показателей в сравниваемых группах

Table 2. Descriptive statistics of demographic and anthropometric parameters in the comparison groups

Показатель	Группа	<i>n</i>	Mean	SD	<i>Me</i>	<i>Q</i> ₁	<i>Q</i> ₃	Min	Max	<i>p</i> *
Возраст, лет	Вобэнзим	40	31,58	6,27	32,00	26,00	35,00	23	49	0,194
	Плацебо	78	33,06	6,30	33,00	30,00	36,75	20	48	
Рост, см	Вобэнзим	40	167,52	5,72	167,00	164,00	171,25	153	178	0,300
	Плацебо	78	166,03	5,10	167,00	163,00	170,00	154	176	
Вес, кг	Вобэнзим	40	62,99	5,90	62,35	58,68	67,33	50,6	81,3	0,206
	Плацебо	78	64,73	8,11	63,65	59,20	70,40	48,0	86,0	

Примечание. * критерий Манна–Уитни; *n* — количество наблюдений; Mean — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; *Me* — медиана; *Q*₁ — первый квартиль (25-й процентиль); *Q*₃ — третий квартиль (75-й процентиль); Min — минимальное значение; Max — максимальное значение.

Таблица 3. Количество обострений хронического рецидивирующего цистита в сравниваемых группах**Table 3.** Number of exacerbations of chronic recurrent cystitis in the comparison groups

Количество обострений	Группа	Количество наблюдений, <i>n</i>	Доля наблюдений, %
2 обострения за последние 6 мес.	Плацебо	15	100,00
3 обострения за последний год	Вобэнзим	36	38,30
	Плацебо	58	61,70
3 обострения за последние 6 мес.	Вобэнзим	2	50,00
	Плацебо	2	50,00
4 обострения в год	Вобэнзим	1	50,00
	Плацебо	1	50,00
4 обострения за последние 6 мес.	Вобэнзим	1	100,00
6 обострений за год	Плацебо	3	100,00

с одинаковой частотой в обеих группах. По частоте обострений ХРЦ группы были сопоставимы (табл. 3).

Результаты физикального и гинекологического обследований не выявили статистически значимых различий между группами. Предварительные лабораторные исследования на инфекции, передаваемые половым путем, ни в одном наблюдении, не обнаружили клинически значимых патогенных возбудителей. По данным микроскопии вагинальных мазков также не обнаружено различий.

Таким образом, можно констатировать, что обе группы репрезентативны для сравнительного анализа эффективности и безопасности лечения ХРЦ у женщин.

Основные результаты исследования

На первом визите (скрининге) всем пациенткам был проведен забор мазка из уретры и цервикального канала для выявления возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, методом полимеразной цепной реакции. В рамках подготовки предварительных результатов исследования выполнена промежуточная выгрузка данных для пациенток с рецидивом основного заболевания.

У всех пациенток при скрининге не обнаружены возбудители инфекций, передаваемых половым путем, по результатам мазка из уретры и цервикального канала.

Первичные результаты анализа эффективности основаны на сравнительной оценке частоты развития повторного обострения неосложненного ХРЦ (в процентах) в течение периода последующего наблюдения.

В 1-й группе повторное обострение хронического рецидивирующего неосложненного цистита наблюдали

у 12,50 (95% доверительный интервал 9,32–16,57)% пациенток, во 2-й группе — у 24,53 (95% доверительный интервал 20,12–29,54)% пациенток (табл. 4).

В рамках подготовки предварительных результатов исследования (top-line results) проведены мониторинговые визиты в исследовательские центры и промежуточная выгрузка данных для пациенток с рецидивом основного заболевания. Раскрытие кодов выполнено только для этой группы пациенток с целью анализа результатов исследования. Верификация данных для остальных пациенток и закрытие базы данных будет проведено дополнительно и представлено в итоговой публикации.

При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между группами по частоте развития повторного обострения неосложненного ХРЦ в течение периода последующего наблюдения.

Протестирована гипотеза о снижении частоты развития повторного обострения неосложненного ХРЦ. Различия по частоте развития рецидива основного заболевания между группами составило 12%. Первичный критерий эффективности достигнут в отношении исследуемого препарата Вобэнзим. На момент завершения исследования целевое количество рецидивов было достигнуто, что обеспечило достаточную статистическую мощность для анализа данных. При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между группами по частоте развития повторного обострения неосложненного ХРЦ в течение периода последующего наблюдения.

Фактическая частота рецидивов в течение периода последующего наблюдения составила 18,5% (118 рецидивов у 638 рандомизированных пациенток) и превысила

Таблица 4. Результаты оценки первичного критерия эффективности**Table 4.** Primary efficacy outcome

Группа терапии	Количество рецидивов	Общее количество пациенток	Доля рецидивов (%)	95% доверительный интервал		<i>p</i> *
Вобэнзим	40	320	12,50	9,32	16,57	0,00014
Плацебо	78	318	24,53	20,12	29,54	

Примечание. *Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

ожидаемую (14,4%). На основании полученных данных для групп Вобэнзима ($n=320$, $p=12,50\%$) и плацебо ($n=318$, $p=24,53\%$) при одностороннем уровне значимости ($\alpha=0,025$) рассчитанное критическое значение Z составило $-1,96$, мощность исследования — 97%. Таким образом, фактическая мощность исследования превысила заданную (80%).

Нежелательные явления

У 16 женщин в течение исследования зарегистрировано 29 нежелательных явлений (4 — в группе Вобэнзима и 25 — в группе плацебо). Из них 4 нежелательных явления показали условную связь с препаратами исследования (3 — в группе Вобэнзима и 1 — в группе плацебо), 25 — сомнительную связь (1 — в группе Вобэнзим и 24 — в группе плацебо). Все нежелательные явления были легкой степени тяжести и проявлялись в подавляющем большинстве случаев головной болью, ринитом, сонливостью, тошнотой, гематурией и др.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Результаты анализа эффективности и безопасности терапии показали преимущество адъювантной терапии ХРЦ препаратом Вобэнзим. В рамках подготовки предварительных результатов исследования проведена промежуточная выгрузка данных для пациенток с рецидивом основного заболевания.

Ограничения исследования

Частичный набор пациентов происходил во время повышенной заболеваемости коронавирусной инфекцией. В ее терапии пациентки могли принимать антибактериальные препараты, что могло дополнительно снизить частоту рецидивов ХРЦ в обеих исследуемых группах.

Интерпретация результатов исследования

Лечение ХРЦ в стадии обострения — сложная многогранная проблема. Исследования последних лет демонстрируют необходимость комплексного подхода, включающего устранение инфекции, коррекцию анатомических и гормональных нарушений, изменение поведенческих привычек. Одних антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств для терапии недостаточно, чтобы избавиться от рецидивирующего цистита, о чем свидетельствуют многочисленные публикации [3, 7, 11, 13]. Стоимость лечения инфекций мочевых путей в США составляет около 3,5 млрд долларов ежегодно [7], что определяет социально-экономическую значимость данной проблемы. Критически важно избегать самолечения антибиотиками из-за риска развития резистентности. При частых рецидивах рекомендовано обследование у уролога и гинеколога для выявления скрытых причин.

Именно поэтому во многих странах ведут поиск дополнительных современных методов: иммунотерапии

с применением вакцин, гормональной терапии в менопаузе, применения бактериофагов вместо антибиотиков и D-маннозы для блокировки прикрепления бактерий к стенке мочевого пузыря, инстилляции гиалуроновой кислоты для восстановления защитного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря, использования фитопрепаратов, физиотерапии, хирургической коррекции при анатомических дефектах. Вспомогательная терапия позволяет добиться ремиссии в 80–95% случаев [1, 3, 13].

О целесообразности и большом клиническом значении применения системной энзимотерапии препаратами Вобэнзим и Флогэнзим в гинекологической и урологической практике свидетельствует и резолюция авторитетных экспертов в области лечения мочеполовых инфекций. В ней указано, что применение системной энзимотерапии может помочь улучшить общий результат лечения пациентов и снизить потребность в дополнительных медицинских вмешательствах [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании предпринята попытка использовать современную системную энзимотерапию препаратом Вобэнзим с целью снижения частоты рецидивов хронического цистита в стадии обострения. Предварительные результаты двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности системной энзимотерапии в качестве адъювантной терапии ХРЦ.

С учетом частых рецидивов, демографически значимых осложнений и особенностей течения инфекционно-воспалительных заболеваний, Вобэнзим становится важным компонентом терапии инфекции мочеполовой системы. Он оказывает физиологическое действие на иммунологическую реактивность и воспалительный ответ, повышает эффективность антибактериальной терапии, сокращает длительность и интенсивность симптомов, предотвращает осложнения, рецидивы и повышает качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации, включающей определение концепции, проведение исследования, анализ данных, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации № 4144085-20-1/ЭС-П от 24.07.2020 и № 4244335-25-2/ЭС-П от 01.03.2023. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование и его протокол не регистрировали.

Источник финансирования. Спонсор исследования Мукус Эмульсионс ГмбХ (Германия) не участвовал в организации, планировании и проведении исследования, сборе, хранении, анализе и интерпретации данных,

подготовке рукописи и принятии решения о ее публикации, а также в осуществлении надзора за исследованием. Финансирующая организация не устанавливала ограничений на использование данных и распространение результатов исследования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внутренних рецензента.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: All the authors were equally involved in the preparation of the publication, including conceptualization, investigation, formal analysis, writing—original draft, and review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable

for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. 4144085-20-1/ЭС-П, dated July 24, 2020, and Minutes No. 4244335-25-2/ЭС-П, dated March 1, 2023). All participants provided written informed consent to participate in the study. The study and its protocol were not registered.

Funding sources: The study sponsor, Mucos Emulsions GmbH (Germany), was not involved in the study organization, planning, execution, or supervision; data collection, storage, analysis, or interpretation; manuscript preparation, or making the decision to submit it for publication. The funding organizations imposed no restrictions on data utilization or dissemination of study findings.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved two in-house reviewers.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cooper TE, Teng C, Howell M, et al. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013608. doi: 10.1002/14651858.CD013608.pub2
2. Advani SD, Thaden JT, Perez R, et al. State-of-the-art review: recurrent uncomplicated urinary tract infections in women. *Clin Infect Dis.* 2025;80(3):e31–e42. doi: 10.1093/cid/ciae653
3. EAU [Internet]. EAU Guidelines Office. [cited 2025 Sept 9] Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>
4. Kira EF. *Bacterial vaginosis*. Moscow: MIA; 2012. (In Russ.) EDN: SZPGYL
5. Pushkar DJu, Kasjan GR. Errors and complications in urosynegology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
6. Zaitsev AV, Apolikhina IA, Khodyreva LA, et al. Role of abnormal vaginal microbiota in the pathogenesis of recurrent lower urinary tract infection: a modern view of the problem. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;(5):40–47. EDN: LBRPWM doi: 10.18565/aig.2021.5.40–46
7. Aggarwal N, Leslie SW. Recurrent urinary tract infections. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
8. Bullens M, de Cerqueira Melo A, Raziq S, et al. Antibiotic resistance in patients with urinary tract infections in Pakistan. *Public Health Action.* 2022;12(1):48–52. EDN: WEDSQN doi: 10.5588/pha.21.0071
9. Frisbie L, Weissman SJ, Kapoor H, et al. Antimicrobial resistance patterns of urinary *Escherichia coli* among outpatients in Washington state, 2013–2017:

associations with age and sex. *Clin Infect Dis.* 2021;73(6):1066–1074. EDN: TDJJKW doi: 10.1093/cid/ciab250

10. Peretz A, Naamneh B, Tkhawkho L, et al. High rates of fosfomycin resistance in gram-negative urinary isolates from Israel. *Microb Drug Resist.* 2019;25(3):408–412. doi: 10.1089/mdr.2018.0393

11. Krakhotkin D, Iglovikov N, Blecher G, et al. Bacteriophage therapy in women with chronic recurrent cystitis caused by multidrug-resistant bacteria: a prospective, observational, comparative study. *Curr Urol.* 2025;19(2):125–132. EDN: XIGOZH doi: 10.1097/CU9.0000000000000268

12. Kusin SB, Fan EM, Christie AL, et al. Bacterial species cultured after electrofulguration in women with a history of antibiotic-recalcitrant urinary tract infections frequently compare with pre-fulguration findings: a pilot study. *Microbiol Spectr.* 2024;12(8):e0431123. EDN: ZLODMN doi: 10.1128/spectrum.04311-23

13. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022;130(Suppl 3):11–22. EDN: VPMUFY doi: 10.1111/bju.15756

14. Apolikhina IA, Arsenyev IG, Atrushkevich VG., et al. Modern possibilities of systemic enzyme therapy in the complex treatment of inflammatory processes, post-injury and post-surgery rehabilitation. Resolution of the interdisciplinary council of experts. *RMJ.* 2025;10. doi: 10.32364/2225-2282-2025-10

ОБ АВТОРАХ

* **Кира Евгений Федорович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН;
адрес: Россия, 119192, Москва, Мичуринский пр., д. 56, стр. 1;
ORCID: 0000-0002-1376-7361;
eLibrary SPIN: 8955-9775;
e-mail: profkira33@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Evgeny F. Kira**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences;
address: 56 bldg 1 Michurinsky Ave, Moscow, 119192, Russia;
ORCID: 0000-0002-1376-7361;
eLibrary SPIN: 8955-9775;
e-mail: profkira33@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ходырева Любовь Алексеевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0751-4982;
eLibrary SPIN: 3565-5366;
e-mail: khodyreva60@mail.ru

Берников Александр Николаевич,
канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-8361-585X;
eLibrary SPIN: 9288-4518;
e-mail: bernikov@mac.com

Кузьменко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7927-7015;
eLibrary SPIN: 6981-7490;
e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Lyubov A. Khodyreva, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0751-4982;
eLibrary SPIN: 3565-5366;
e-mail: khodyreva60@mail.ru

Alexander N. Bernikov,
MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-8361-585X;
eLibrary SPIN: 9288-4518;
e-mail: bernikov@mac.com

Andrey V. Kuzmenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7927-7015;
eLibrary SPIN: 6981-7490;
e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru