DOI: https://doi.org/10.17816/uroved683669 EDN: IXYRYU

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности системной энзимотерапии в комплексном лечении пациенток с обострением хронического рецидивирующего цистита. Предварительные результаты

Ю.А. Куприянов[1,2,3], А.В. Зайцев[1], А.Н. Берников[1], Л.А. Ходырева[2], Д.Ю. Пушкарь[1,3]

[1] Российский университет медицины, Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия;
[3] Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Согласно действующей классификации инфекций мочевыводящих путей рецидивирующий хронический цистит может относиться как к неосложненной, так и к осложненной инфекции нижних мочевых путей и характеризоваться минимум двумя обострениями в течение полугода или тремя обострениями в течение года. По новой классификации, которая предложена Европейской ассоциацией урологов в 2025 г., рецидивирующий цистит — это локализованная инфекция мочевыводящих путей с/без факторов риска и без признаков/симптомов системной воспалительной реакции организма. Учитывая, что в научной литературе по вопросу лечения и профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей нет единого мнения, нами была спланирована и проведена IV фаза клинического исследования с использованием комплексной терапии неосложненного рецидивирующего цистита без факторов риска.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата Вобэнзим, по сравнению с плацебо в составе комплексной терапии у пациенток с обострением хронического рецидивирующего неосложненного цистита

Методы. В исследовании приняли участие 638 пациенток с хроническим неосложненным рецидивирующим циститом без факторов риска, в возрасте 20–49 лет, которые были рандомизированы на две группы: группа 1 (Вобэнзим) — 320 женщин, группа II (Плацебо) — 318. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами (p >0,05). Лечение проводилось в течение 12 нед. по 5 таблеток исследуемого препарата Вобэнзим или плацебо 3 раза в день, не менее чем за 30 мин до еды или не менее чем через 2 ч после еды, не разжевывая, запивая 200 мл воды. Сопутствующая терапия — фосфомицин трометамол 3 г (гранулы) в течение 2 сут согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии для каждой пациентки было запланировано 7 визитов в течение 219 дней.

Результаты. В группе исследуемого препарата повторное обострение хронического рецидивирующего неосложненного цистита наблюдалось у 12,50% пациенток (95% доверительный интервал, ДИ 9,32–16,57) по сравнению с группой плацебо, в которой зафиксировано 24,53% пациенток (95% ДИ 20,12–29,54), p=0,00014. В анализируемой группе пациенток с рецидивом инфекционно-воспалительного процесса было зарегистрировано 29 нежелательных явлений только легкой степени: 4 — в группе Вобэнзима, 25 — в группе Плацебо.

Заключение. Вобэнзим представляет собой безопасный и эффективный компонент комплексной терапии инфекции мочевыводящих путей для существенного снижения частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий неосложненный цистит; рецидивы; антибиотикотерапия; системная энзимотерапия; адъювантная терапия.

Как цитировать
Куприянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., Ходырева Л.А., Пушкарь Д.Ю. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности системной энзимотерапии в комплексном лечении пациенток с обострением хронического рецидивирующего цистита. Предварительные результаты // Урологические ведомости. 2025. Т. 15, № 3. С. 229–235. DOI: 10.17816/uroved683669 EDN: IXYRYU

Рукопись получена: 10.06.2025 **Рукопись одобрена:** 01.08.2025 **Опубликована online:** 30.09.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/uroved683669 EDN: IXYRYU

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Systemic Enzyme Therapy as Part of Comprehensive Treatment in Patients With Exacerbation of Chronic Recurrent Cystitis. Preliminary Results

Yuriy A. Kupriyanov[1,2,3], Andrei V. Zaitsev[1], Alexander N. Bernikov[1], Lyubov A. Khodyreva[2], Dmitry Yu. Pushkar[1,3]

[1] Russian University of Medicine, Moscow, Russia;
[2] Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;
[3] Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: According to the current classification of urinary tract infections, recurrent chronic cystitis may be categorized as either uncomplicated or complicated lower urinary tract infection and is characterized by at least two exacerbations within six months or three exacerbations within one year. In the new classification proposed by the European Association of Urology in 2025, recurrent cystitis is defined as a localized urinary tract infection with or without risk factors and without signs or symptoms of a systemic inflammatory response. Given the lack of consensus in the scientific data on the treatment and prevention of recurrent urinary tract infections, we conducted a phase IV clinical trial using combination therapy for uncomplicated recurrent cystitis without risk factors.

AIM: The work aimed to evaluate the efficacy and safety of Wobenzym compared with placebo as part of combination therapy in patients with exacerbation of chronic recurrent uncomplicated cystitis.

METHODS: The study enrolled 638 female patients aged 20–49 years with chronic uncomplicated recurrent cystitis without risk factors, who were randomized into two groups: 320 women in group I (Wobenzym), and 318 women in group II (placebo). Comparative analysis showed no statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$). Treatment lasted 12 weeks, with 5 tablets of the study drug or placebo taken 3 times daily, at least 30 minutes before or 2 hours after meals, swallowed whole with 200 mL of water. Concomitant therapy included fosfomycin trometamol 3 g (granules) for 2 days in accordance with the drug's prescribing information. To assess efficacy and safety, each patient was scheduled for 7 visits over 219 days.

RESULTS: In the study drug group, recurrent exacerbation of chronic recurrent uncomplicated cystitis occurred in 12.50% of patients (95% CI 9.32–16.57), compared with 24.53% in the placebo group (95% CI 20.12–29.54), $p = 0.00014$. Among patients with recurrence of the infectious-inflammatory process, 29 adverse events of only mild severity were recorded: 4 in the Wobenzym group and 25 in the placebo group.

CONCLUSION: Wobenzym is a safe and effective component of combination therapy for urinary tract infection, which significantly reduces the recurrence rate.

Keywords: chronic recurrent uncomplicated cystitis; recurrences; antibiotic therapy; systemic enzyme therapy; adjuvant therapy.

To cite this article
Kupriyanov YuA, Zaitsev AV, Bernikov AN, Khodyreva LA, Pushkar DYu. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Systemic Enzyme Therapy as part of Comprehensive Treatment in Patients With Exacerbation of Chronic Recurrent Cystitis. Preliminary Results. *Urology reports (St. Petersburg).* 2025;15(3):229–235. DOI: 10.17816/uroved683669 EDN: IXYRYU

Submitted: 10.06.2025 **Accepted:** 01.08.2025 **Published online:** 30.09.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) охватывают широкий спектр клинических и патологических состояний/заболеваний, поражающих различные отделы мочевыделительной системы. Каждое заболевание может иметь свою этиологию, эпидемиологию, клиническое течение, локализацию, наличие или отсутствие системной воспалительной реакции. Эти различия имеют решающее значение, поскольку они существенно влияют на прогноз течения заболевания, диагностику, лечение и профилактику.

Согласно действующей классификации ИМП рецидивирующий хронический цистит может относиться как к неосложненной, так и к осложненной инфекции нижних мочевых путей и характеризоваться минимум двумя обострениями в течение полугода или тремя обострениями в течение года [1]. По новой классификации ИМП, которая предложена в 2025 г. в Клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов, рецидивирующий цистит — это локализованная ИМП без признаков/симптомов системной воспалительной реакции организма. Локализованную рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей (РИМП) можно лечить в амбулаторных условиях, более сложную системную ИМП, которая требует углубленного обследования и внутривенного лечения противомикробными препаратами, — в условиях стационара.

Обострение рецидивирующего цистита характеризуется: частыми и болезненными мочеиспусканиями, ургентностью, болью в надлобковой области, без признаков/симптомов системной инфекции.

К факторам риска развития рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (РИНМП) и их обострений относятся такие группы пациентов, как дети, пожилые и ослабленные люди, заболевание предстательной железы, беременность, опущение тазовых органов, анатомические или функциональные аномалии мочевыводящих путей, постоянные мочевые катетеры, камни, опухоли мочевого пузыря, неврологические заболевания, наличие остаточной мочи, обструктивный фактор, использование антибиотиков ранее, рост резистентных микроорганизмов, состояние иммунного статуса, как общего, так и местного [2, 3]. При лечении РИНМП важно учитывать факторы риска, которые могут предрасполагать пациентов к тяжелому клиническому течению или неэффективности терапии [4].

ИМП является распространенной причиной обращения за медицинской помощью и назначения антимикробных препаратов. Около 60% женщин испытают по крайней мере один эпизод ИМП в своей жизни, а 30–40% — страдают РИМП. Последние связаны со значительным снижением качества жизни с последующим экономическим обременением на здравоохранение в целом и на отдельных, конкретных лиц [5]. В США расходы на лечение РИМП оцениваются более чем в 2 млрд долларов в год [6].

Микроскопия и определение чувствительности микроорганизмов мочи считались диагностическим золотым стандартом на протяжении десятилетий, несмотря на известную неоптимальную диагностическую точность этих исследований [7, 8]. Перспективные молекулярные исследования, включая технологии полного генома и метагеномного секвенирования, в сочетании с улучшенным пониманием микробиома мочевыводящих путей, могут улучшить диагностику, но они пока не одобрены для использования в клинической практике [9, 10].

Первая линия терапия РИНМП — антибактериальная. Комплексная терапия включает вагинальный эстроген у женщин в постменопаузе, морс/сок клюквы, и иммуноактивную профилактику. В клинических рекомендациях, представленных разными странами, по вопросу комплексного лечения и профилактики РИНМП нет единого мнения, что и побудило нас к проведению научного исследования.

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности препарата Вобэнзим, по сравнению с плацебо, в составе комплексной терапии у пациенток с обострением хронического рецидивирующего неосложненного цистита.

МЕТОДЫ

Под руководством академика РАН, профессора Д.Ю. Пушкаря была спланирована и проведена IV фаза клинического исследования, в соответствии с критериями Надлежащей клиниченской практики (Good Clinical Practice, GCP): двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Вобэнзим (ЛП-№ (002667)-(РГ-RU) от 30.06.2023), таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, производства Мукос Эмульсионс ГмбХ (Германия) в составе комплексной терапии у пациенток с обострением хронического рецидивирующего неосложненного цистита (ХРНЦ).

В исследовании приняли участие 20 центров на территории Российской Федерации. Пациентки от 18 до 50 лет включительно с неосложненным рецидивирующим циститом без факторов риска были отобраны в исследование в соответствии с наличием верифицированного диагноза: ХРНЦ, при обострении, сопровождающийся двумя или более симптомами (боли в нижнем отделе живота при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, ложные позывы, недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, жжение при мочеиспускании), лейкоцитурией по данным общего анализа мочи; наличие бактериурии $\geqslant 10^3$ КОЕ/мл по результатам скрининга; отрицательный результат теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом. В обязательном порядке все претенденты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1. Результаты оценки первичного критерия эффективности терапии

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

Примечание. *Критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Пациенток не включали в исследование в случае наличия противопоказаний и непереносимости применяемой терапии, при наличии анатомо-функциональных нарушений мочевых путей, других острых поражений мочеполовой системы и тяжелых, декомпенсированных или нестабильных сопутствующих заболеваний. Применение любых других препаратов и медицинских манипуляций, непредусмотренных протоколом, не производилось. Пациентки досрочно прекращали участие в исследовании в случае нарушения протокола, при обнаружении резистентности возбудителя к применяемому антибактериальному препарату и при развитии рецидива в период терапии.

Всего в исследовании было запланировано 7 визитов для каждой пациентки. Продолжительность исследования составила не менее 210 и не более 219 дней. Из 640 пациенток, прошедших скрининг, 638 женщин были рандомизированы на две группы: группа I (Вобэнзим) — 320, группа II (Плацебо) — 318 женщин с РИНМП. В группах возраст пациенток находился в интервале 20–49 лет включительно (в среднем 31,58 года в группе I, 33,06 года в группе II; *p*=0,194), рост — 153–178 см включительно (в среднем 167,52 см в группе I, 166,03 см в группе II; *p*=0,300), вес — 48,0–86,0 кг включительно (в среднем 62,99 кг в группе I, 64,73 кг в группе II; *p*=0,206). Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами (*p* >0,05), что говорит о сопоставимости групп для анализа.

Режим приема терапии: по 5 таблеток исследуемого препарата Вобэнзим или плацебо 3 раза в день, не менее чем за 30 мин до еды и не менее чем через 2 ч после еды, не разжевывая, запивая 200 мл воды в течение 12 нед. Сопутствующая терапия: фосфомицина трометамол 3 г, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, в дозе 3 г, прием в течение 2 сут согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

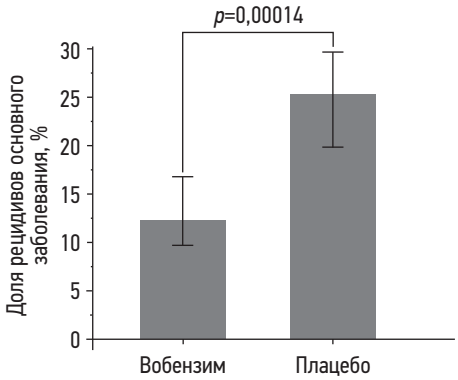

Рис. 1. Частота развития рецидивов основного заболевания в группах исследования. Данные представлены в виде процента и его 95% доверительного интервала.

Критерии первичной оценки эффективности

Проведена сравнительная оценка частоты развития повторного обострения ХРНЦ (в процентах) в течение периода последующего наблюдения после окончания терапии в группе, получавшей исследуемый препарат по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica (10.0 или выше) и SPSS Statistics (17.0 или выше). 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 (сравнение между группами и динамика внутри групп), применяли методы параметрической или непараметрической статистики (в зависимости от результатов теста на нормальность распределения). Для оценки различий в частоте наступления событий использовали тесты хи-квадрат с поправкой Йейтса, а в случае его неприменимости (значение в одном из полей четырехпольной таблицы меньше 5) — двусторонний точный тест Фишера. Различия считали значимыми при уровне *p* <0,025 (односторонний для первичного критерия эффективности) и при уровне *p* <0,05 (двусторонний для вторичных критериев эффективности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гипотеза исследования состояла в том, что применение препарата Вобэнзим в составе комплексной терапии ХРНЦ позволит снизить частоту развития повторного обострения заболевания в течение периода последующего наблюдения, при этом используется двухсторонний тест:

$$H_0: P_T = P_P;\ H_A: P_T \neq P_P,$$

где P_T — частота развития повторного обострения ХРНЦ (в процентах) в течение периода последующего наблюдения в группе, принимавшей препарат Вобэнзим в составе комплексной терапии; P_P — частота развития повторного обострения ХРНЦ (в процентах) в течение периода

последующего наблюдения в группе, принимавшей плацебо в составе комплексной терапии.

В группе исследуемого препарата повторное обострение ХРНЦ наблюдалось у 12,50% пациенток. В группе плацебо повторное обострение ХРНЦ наблюдалось у 24,53% пациенток, p=0,00014 (табл. 1, рис. 1).

При сравнительном анализе были выявлены статистически значимые различия между группами в частоте развития повторного обострения ХРНЦ в течение периода последующего наблюдения.

В группе пациенток, у которых наблюдался рецидив основного заболевания в течение исследования, было зарегистрировано 29 нежелательных явлений (4 — в группе Вобэнзим, 25 — в группе Плацебо) у 16 женщин, или 2,5% общего количества пациенток. Из них 4 женщины имели условную связь с препаратами исследования (3 — в группе Вобэнзим, 1 — в группе Плацебо), 25 имели сомнительную связь (1 — в группе Вобэнзим, 24 — в группе Плацебо). Все нежелательные явления были легкой степени тяжести и выражались в виде головной боли, тошноты, острого ринита, а также лабораторными изменениями в общем анализе мочи — лейкоцитурия, бактериурия, эритроцитурия. Нежелательные явления не требовали оказания экстренной или специализированной медицинской помощи пациенткам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оптимизации общепринятых комплексных методов лечения и профилактики РИНМП, воздействия на основные патогенетические звенья заболевания в исследовании нами предложено использовать энзимотерапию препаратом Вобэнзим. В 1954 г. М. Вольф и К. Рансбергер разработали системную энзимотерапию, которая обладает доказанной высокой эффективностью и безопасностью, при минимальном уровне побочных эффектов, способностью предупреждать или устранять побочные эффекты основной терапии, а также усиливать действие антибактериальных препаратов [11]. В своем составе препарат Вобэнзим имеет действующие вещества: панкреатин 300 прот. Ед (100 мг), папаин 90 FIP Ед (18 мг), рутозида тригидрат 50 мг, бромелайн 225 FIP Ед (45 мг), трипсин 360 FIP Ед (12 мг), липаза 34 FIP Ед (10 мг), амилаза 50 FIP Ед (10 мг), химотрипсин 300 FIP Ед [12].

Фундаментальные работы по применению препарата Вобэнзим в различных областях медицины показали, что активные энзимы уменьшают инфильтрацию интерстиция тканей плазматическими белками, улучшают реологические свойства крови, микроциркуляцию и трофику тканей за счет активации фибринолиза и уменьшение образования микротромбов. Вобэнзим оказывает прямое воздействие на медиаторы воспаления, уменьшает отек тканей, что способствует улучшению кровоснабжения, уменьшению ишемии ткани и имеет большое значение для эффективности комплексной терапии при хроническом рецидивирующем инфекционно-воспалительном процессе в мочевом пузыре*. В экспериментальных работах отечественные авторы показали разрушающее влияние препарата Вобэнзим на биопленки, что приводит к статистически достоверной эрадикации возбудителя, повышая ее более чем в 11 раз по сравнению с терапией без препарата. Энзимотерапия препятствует рубцеванию тканей, что снижает вероятность расстройства мочеиспускания [13–15].

Лекарственный препарат Вобэнзим приводит к большему увеличению числа $CD4^+$, $CD8^+$-лимфоцитов, функциональной активности лимфоцитов, уровня комплимента CH-100 и иммуноглобуллинов M, G, A и оказывает благотворное влияние на иммунную систему пациентов с хроническим воспалительным процессом мочеполовых органов [15].

Вышеизложенные данные дают нам основание предполагать, что Вобэнзим при неосложненном рецидивирующем хроническом воспалительном процессе в мочевом пузыре способствует разрушению биопленок, эрадикации возбудителя, купированию воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря, улучшению трофики слизистой оболочки, повышению защитных свойств организма, что в совокупности обеспечивает более длительное безрецидивное течение заболевания, тем самым повышая качество жизни пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Вобэнзим, в составе комплексной терапии у пациенток с обострением ХРНЦ была доказана гипотеза о снижении частоты развития повторного обострения заболевания. Различие частоты развития рецидива основного заболевания между группами сравнения (Вобэнзим/Плацебо) составило 12%. Первичный критерий эффективности был достигнут в отношении исследуемого препарата Вобэнзим. Исследование показало клиническую эффективность и безопасность исследуемого лекарственного препарата. Пациенткам с рецидивирующим (хроническим) циститом рекомендовано назначение препарата Вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в день в течение 12 нед. с целью профилактики обострений.

Ограничения настоящего исследования

В данной статье представлены результаты по первичной конечной точке и оценке безопасности у группы пациенток с рецидивом основного заболевания. Остальные параметры по клинической эффективности и безопасности будут опубликованы коллективом авторов после окончательной статистической обработки результатов.

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим ЛП-№ (002667)-(РГ-RU) от 30.06.2023. URL: https://www.asna.ru/product/vobenzim/instruction/?utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.А. Куприянов — сбор данных; А.В. Зайцев — обзор публикаций; А.Н. Берников — анализ данных; Л.А. Ходырева — написание текста статьи; Д.Ю. Пушкарь — концепция исследования, научное редактирование, научное руководство. 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам контрактно-исследовательской организации «ЛАБМГМУ» за методологию и организацию настоящего исследования и всем сотрудникам исследовательских центров, которые принимали участие в данном проекте.

Этическая экспертиза. Проведение исследования по Протоколу № VZM-III-08-2018, версия 1.0 от 09.07.2018 было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 07–19 от 18.07.2019), советом по этике Минздрава России (№ 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 данном исследовании и публикацию полученных данных в научных журналах.

Источник финансирования. Спонсор исследования Мукос Эмульсионс ГмбХ, Германия.

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. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у ответственного за переписку автора статьи, после одобрения ведущим исследователем.

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

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один рецензент (член редакционной коллегии, член редакционного совета или внешний рецензент), рецензирование двойное слепое.

ADDITIONAL INFO

Authors contribution: Yu.A. Kupriyanov: data curation; A.V. Zaitsev: writing—review & editing; A.N. Bernikov: formal analysis; L.A. Khodyreva: writing—original draft; D.Yu. Pushkar: conceptualization, supervision, writing—review & editing. All authors have approved the publication version and also agreed to be responsible for all aspects of the each part of the work and ensured reliable consideration of the issues related to the accuracy and integrity.

Acknowledgements: The authors express their gratitude to the staff of the contract research organization LABMGMU for their methodology and organization of the present study, as well as to all the staff of the ¬research centers who participated in this project.

Ethics approval: The study under Protocol No. VZM-III 08-2018, version 1.0 dated July 9, 2018, was approved by the Interuniversity Ethics Committee (Protocol No. 07–19 dated July 18, 2019), the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 4144085-20-1/EC-P dated July 24, 2020, and No. 4244335-25-2/EC-P dated March 1, 2023. All participants provided written informed consent to take part in the study and to allow publication of the obtained data in scientific journals.

Funding sources: The study sponsor was Mucos Emulsions GmbH, Germany.

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

Statement of originality: The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement: The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request after being approved by the principal investigator.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved one reviewer (a member of the editorial board, a member of the editorial council, or an external reviewer), and the review was double-blind.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated urinary tract infections: Developing drugs for treatment guidance for industry. 2018. 19 p.

2. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):647–662. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70378-0

3. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847–856. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7

4. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int*. 2022;130(S3):11–22. doi: 10.1111/bju.15756 EDN: VPMUFY

5. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, et al. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infect Dis Ther*. 2014;4(1):125–135. doi: 10.1007/s40121-014-0054-6 EDN: DVLKQQ

6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113(1S1):5–13. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9

7. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1883–1891. doi: 10.1056/NEJMoa1302186

8. Heytens S, De Sutter A, Coorevits L, et al. Women with symptoms of a urinary tract infection but a negative urine culture: PCR-based quantification of Escherichia coli suggests infection in most cases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):647–652. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.004

9. Horváth J, Wullt B, Naber KG, Köves B. Biomarkers in urinary tract infections—which ones are suitable for diagnostics and follow-up? *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc24. doi: 10.3205/id000068

10. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Wagenlehner FM. Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(11):1047–1063. doi: 10.1080/14787210.2016.1236685 EDN: XUMIJR

11. Mikhalov IB, Sterlin UI. Editorial. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012(6):1. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19

12. Shulikovskaya IV. Postthrombotic decease: ethiopathogenesis, clinical finding, diagnostics, treatment (review of literature). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2010;(6-1):241–248.EDN: MWRJQE

13. Shalepo KV, Spasibova EV, Budilovskaya OV, et al. In vitro study of biofilm sensitivity of to the enzyme complex included in Wobenzym. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(5-6):19–27. doi: 10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-19-27 EDN: SRRBKQ

14. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation of bacterial biofilms. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(1-2):10–14. doi: 10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14 EDN: VRVRAO

15. Kupriyanov YA, Zaitsev AV, Bernikov AN, et al. Effectiveness of Wobenzym in combined therapy of chronic bacterial prostatitis. Results of systematic review and meta-analysis. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(1):51–64. doi: 10.17816/uroved626639 EDN: UCDATS

ОБ АВТОРАХ

Куприянов Юрий Александрович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5807-7591; eLibrary SPIN: 5203-9824;
e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru
Зайцев Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3044-1424; eLibrary SPIN: 6223-5408;
e-mail: zaitcevandrew@mail.ru
Берников Александр Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8361-585X; eLibrary SPIN: 9288-4518;
e-mail: bernikov@mac.com
***Ходырева Любовь Алексеевна,** д-р мед. наук;
адрес: Россия, 115088, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9;
ORCID: 0000-0002-0751-4982; eLibrary SPIN: 3565-5366;
e-mail: khodyreva60@mail.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук,
профессор, академик Российской академии наук;
ORCID: 0000-0002-6096-5723; eLibrary SPIN: 8221-8306;
e-mail: pushkardm@mail.ru

AUTHORS' INFO

Yuriy A. Kupriyanov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5807-7591; eLibrary SPIN: 5203-9824;
e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru
Andrei V. Zaitsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3044-1424; eLibrary SPIN: 6223-5408;
e-mail: zaitcevandrew@mail.ru
Alexander N. Bernikov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8361-585X; eLibrary SPIN: 9288-4518;
e-mail: bernikov@mac.com
***Lyubov A. Khodyreva,** MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 9 Sharikopodshipnikovskaya st., Moscow, 115088, Russia;
ORCID: 0000-0002-0751-4982; eLibrary SPIN: 3565-5366;
e-mail: khodyreva60@mail.ru

Dmitry Yu. Pushkar, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-6096-5723; eLibrary SPIN: 8221-8306;
e-mail: pushkardm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author