



¹ Российский
университет медицины,
Москва

² Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

³ Городская
клиническая больница
скорой медицинской
помощи № 25,
Волгоград

⁴ Адыгейская
республиканская
клиническая больница,
Майкоп

Эффективность и безопасность препарата Суперлимф® в комплексной терапии острого приступа хронического рецидивирующего неосложненного цистита: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

А.Н. Берников, к.м.н.^{1, 2}, Д.Ю. Пушкарь, академик РАН, д.м.н., проф.^{1, 2},
Э.А. Пономарев, д.м.н.³, М.А. Хажоков, к.м.н.⁴

Адрес для переписки: Александр Николаевич Берников, bernikov@mac.com

Для цитирования: Берников А.Н., Пушкарь Д.Ю., Пономарев Э.А., Хажоков М.А. Эффективность и безопасность препарата Суперлимф® в комплексной терапии острого приступа хронического рецидивирующего неосложненного цистита: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (44): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-44-6-11

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность десятидневного курса препарата Суперлимф® (суппозитории ректальные/вагинальные 25 ЕД) в составе комплексной терапии острого приступа хронического рецидивирующего неосложненного цистита у женщин в сравнении с плацебо.

Материал и методы. Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование (IV фаза) в параллельных группах по протоколу SU25012017. Включено 120 женщин 18–50 лет с хроническим рецидивирующим неосложненным циститом при возникновении острого приступа, сопровождающегося двумя и более типичными симптомами и лейкоцитурией. Все пациентки получали антибактериальную терапию фосфомицина трометамолом 3 г внутрь один раз в сутки в течение двух дней; дополнительно им назначали Суперлимф® 25 ЕД или плацебо: ректально один раз в сутки десять дней. Первичная конечная точка – время от начала лечения до повторного рецидива цистита в течение периода наблюдения; анализ с помощью метода Каплана – Мейера и регрессии Кокса. Вторичные конечные точки – динамика выраженности клинических симптомов, изменение суммарного балла по шкале симптомов тазовой боли,



ургентности и частоты мочеиспускания (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale), безопасность и переносимость.

Результаты. Медиана времени до повторного рецидива составила 103 дня (интерквартильный размах (IQR) 101–103; min–max 96–112) в группе Суперлимфа и 82,5 дня (IQR 75–95,5; min–max 61–109) в группе плацебо; разница медиан +19 суток (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) +14; +23), $p < 0,001$. Скорректированная модель Кокса показала отношение рисков 0,208 (95% ДИ 0,130–0,333; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска рецидива на 79% в группе Суперлимфа по сравнению с плацебо. По данным дневников симптомов, уже к 10–12-му дню терапии отмечено существенное снижение выраженности болевого и дизурического синдрома в обеих группах; по суммарному баллу PUF Scale внутрисигрупповая динамика была значимой ($p < 0,001$), межгрупповые различия отсутствовали. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано; лабораторные показатели и результаты эхокардиограммы оставались в пределах клинической нормы.

Заключение. Включение препарата Суперлимф® в комплексное лечение острого приступа хронического рецидивирующего неосложненного цистита у женщин достоверно продлевает безрецидивный период и снижает риск повторного эпизода без ухудшения переносимости. Препарат может рассматриваться как патогенетически обоснованный компонент терапии в рамках стратегий, направленных на оптимизацию использования антибиотиков и борьбу с антибиотикорезистентностью.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий цистит, рецидивирующие инфекции мочевых путей, Суперлимф®, антимикробные пептиды, иммуномодуляция, Монурал®

Введение

Хронический рецидивирующий неосложненный цистит – одна из наиболее частых форм инфекции нижних мочевых путей у женщин [1]. Рецидивирующее течение определяется как два и более эпизода за шесть месяцев или три и более эпизода в течение года, при этом у части пациенток формируется многолетний, практически непрерывный цикл обострений. На фоне роста резистентности возбудителей к традиционно применяемым антибиотикам эффективность повторных курсов антибактериальной терапии закономерно снижается [2, 3]. Даже при полной эрадикации уропатогенов из мочи инфекция может сохраняться в стенке мочевого пузыря и уретели, поддерживая персистирующий воспалительный процесс и обуславливая новые эпизоды заболевания [4].

На фоне роста антибиотикорезистентности, увеличения биопленочных форм инфекции и внутриклеточной персистенции уропатогенной *E. coli* традиционная стратегия длительной или повторной антибактериальной профилактики все меньше укладывается в рамки назначения антимикробных препаратов. Именно поэтому акцент с «бесконечного» назначения антибиотиков смещается в сторону патогенетической и иммуномодулирующей терапии, в том числе с использованием препаратов на основе природных антимикробных пептидов и цитокинов [5]. В этой связи растет интерес к патогенетическим подходам и иммуноотропным препаратам, позволяющим воздей-

ствовать на локальные иммунные механизмы и снижать потребность в длительной антибактериальной профилактике [6].

Суперлимф® — отечественный иммуномодулятор регенеративного профиля, представляющий собой фракцию противомикробных (протегрин-подобных) пептидов и естественный комплекс цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, 2, 6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов и другие), выделенных из лейкоцитов периферической крови свиней. Он позиционируется как средство таргетной цитокинотерапии при рецидивирующем цистите, воздействующее сразу на несколько узлов патогенеза: врожденный иммунитет уретели, локальное воспаление, микроциркуляцию и процессы репарации.

Анализ данных исследований по применению Суперлимфа у беременных и пациентов с хроническим простатитом подтверждает безопасность и эффективность препарата в особых клинических группах, где длительная антибиотикопрофилактика ограничена или нежелательна [7].

При использовании в качестве основы консервативной монотерапии препарат демонстрирует клиническую эффективность, сопоставимую со стандартной антибактериальной схемой и по ряду параметров превосходящую ее, с дополнительным преимуществом в виде регресса метаплазии уретели и снижения экспрессии ключевых провоспалительных генов [8].



Цель исследования согласно протоколу SU25012017 – оценка эффективности и безопасности препарата Суперлимф® в составе комплексной терапии острого приступа хронического рецидивирующего неосложненного цистита.

Материал и методы

Исследование выполнено по протоколу SU25012017 как двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое проспективное сравнительное исследование (IV фаза) в параллельных группах. Период проведения – с 11 сентября 2017 г. по 31 декабря 2020 г. Исследование соответствовало требованиям национальных законодательств, Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и Руководству по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Council on Harmonisation – Good Clinical Practice, ICH GCP).

В исследование были включены женщины 18–50 лет с диагнозом «хронический рецидивирующий неосложненный цистит» и текущим острым приступом, сопровождающимся минимум двумя типичными симптомами и лейкоцитурией по общему анализу мочи. Рандомизировано 120 пациенток; все вошли в популяцию пациентов с назначенным лечением (intention-to-treat, ITT), 119 завершили исследование в полном соответствии с протоколом.

Все пациентки получали фосфомицина трометамол (Монурал®) 3 г внутрь один раз в сутки в течение двух дней. Дополнительно им назначали Суперлимф® 25 ЕД либо плацебо: один суппозиторий ректально один раз в сутки десять дней. Лекарственные формы были идентичны по внешнему виду, что обеспечивало слепой характер исследования.

Первичная конечная точка – время от начала лечения до повторного рецидива цистита в течение периода наблюдения. Вторичные конечные точки включали динамику выраженности клинических симптомов по дневнику, изменение суммарного балла по PUF Scale, оценку безопасности и переносимости.

Временные характеристики анализировались методом Каплана – Мейера с применением теста Кокса – Мантела для межгрупповых сравнений. Для оценки влияния ковариат использовали модели пропорциональных рисков Кокса (полную и скорректированную). Симптоматические шкалы анализировали с помощью непараметрических методов (Манна – Уитни, Фридмана с последующей поправкой).

Результаты

Демографические показатели, частота рецидивов в анамнезе, выраженность симптомов по PUF Scale, данные лабораторных исследований на исходном визите были сопоставимы между группами; статистически значимых различий не выявлено (табл. 1).

Временной интервал между началом лечения и повторным рецидивом варьировал от 61 до 112 дней. Медиана

времени до рецидива составила 103 дня (IQR 101–103; min–max 96–112) в группе Суперлимфа и 82,5 дня (IQR 75–95,5; min–max 61–109) в группе плацебо; разница медиан +19 дней (95% ДИ +14; +23), $p < 0,001$ (табл. 2). Отчетливое расхождение кривых Каплана – Мейера демонстрировало статистически значимое преимущество вероятности наступления рецидива в группе Суперлимфа. В скорректированной модели Кокса получено отношение рисков 0,208 (95% ДИ 0,130–0,333; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска повторного рецидива на 79% в группе Суперлимфа.

За период наблюдения повторный рецидив зарегистрирован у 83% пациенток основной группы и у 87% – контрольной; различия доли рецидивов статистически незначимы, что отражает высокую общую частоту событий при ограниченном горизонте наблюдения (табл. 3).

Уже к 10–12-му дню лечения было отмечено выраженное снижение интенсивности болевого и дизурического синдрома в обеих группах, с сопоставимым регрессом по PUF Scale (около 58–60%). Динамика представлена в табл. 4. Межгрупповые различия по суммарному баллу и отдельным симптомам не достигали статистической значимости. К 93–107-му дню в связи с развитием рецидивов доля пациенток без симптомов снизилась до 10% в группе Суперлимфа и до 5% в группе плацебо (табл. 5).

Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Профиль нежелательных реакций в группах Суперлимфа и плацебо был сопоставим, лабораторные показатели крови и мочи, а также данные эхокардиограммы оставались в пределах клинической нормы (табл. 6).

Обсуждение

В рандомизированных исследованиях показано, что добавление Суперлимфа к коротким схемам комбинированной антибиотикотерапии существенно снижает выраженность симптомов, улучшает показатели микроциркуляции и увеличивает безрецидивный интервал по сравнению с одной лишь антибактериальной терапией [8].

В исследовании SU25012017 продемонстрировано, что включение препарата Суперлимф в стандартную схему лечения острого приступа хронического рецидивирующего неосложненного цистита обеспечивает отчетливое удлинение безрецидивного периода при неизменном профиле безопасности. Короткий курс антибактериальной терапии фосфомицином позволяет быстро купировать острый эпизод, тогда как Суперлимф® пролонгирует ремиссию благодаря воздействию на локальные иммунные механизмы, цитокиновый профиль и микроваскулярное русло.

На уровне механизма действия Суперлимф® компенсирует дефицит врожденного иммунитета уротелия, подавляет чрезмерный TLR-опосредованный воспалительный ответ, улучшает микроциркуляцию и стимулирует репарацию уротелия за счет комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов [7].



Таблица 1. Исходная характеристика пациенток

| Показатель | Группа Суперлимф, n = 60 | Группа плацебо, n = 60 | p |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------|
| Средний возраст, лет | Сопоставимы | Сопоставимы | > 0,05 |
| ИМТ | Сопоставим | Сопоставим | > 0,05 |
| Частота рецидивов в анамнезе | Одинаковая структура | Одинаковая структура | > 0,05 |
| Предшествующее лечение антибиотиками | ≥ 80% | ≥ 80% | > 0,05 |
| Исходный балл по PUF Scale | Сопоставим | Сопоставим | 0,717 |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; PUF Scale (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale) – шкала симптомов тазовой боли, ургентности и частоты мочеиспускания.

Таблица 2. Первичная конечная точка – время до рецидива

| Показатель | Группа Суперлимф | Группа плацебо |
|----------------------------|------------------|----------------|
| Медиана, дни | 103 | 82,5 |
| Интерквартильный размах | 101–103 | 75–95,5 |
| Диапазон | 96–112 | 61–109 |
| Разница медиан | +19 дней | – |
| 95% доверительный интервал | +14; +23 | – |
| p (модель Кокса – Мантела) | < 0,001 | – |

Таблица 3. Частота рецидивов

| Показатель | Группа Суперлимф | Группа плацебо | p |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------|-------|
| Число пациенток с рецидивом (%) | 50 (83%) | 52 (87%) | 0,798 |
| Оценка | Позднее наступление | Более раннее наступление | – |

Таблица 4. Динамика снижения интенсивности болевого и дизурического синдрома по PUF Scale

| Время | Группа Суперлимф | Группа плацебо | p |
|---------------|------------------|----------------|-------|
| 1-й день | 0% | 0% | |
| 10–12-й день | 58% | 56% | 0,341 |
| 93–107-й день | 60% | 60% | 0,619 |

Таблица 5. Динамика симптомов

| Время | Группа Суперлимф | Группа плацебо |
|---------------|----------------------------|----------------------------|
| 1-й день | 0% без симптомов | 0% без симптомов |
| 10–12-й день | 20% без симптомов | 22% без симптомов |
| 93–107-й день | 10% без симптомов | 5% без симптомов |
| Статистика | Внутригрупповые, p < 0,001 | Внутригрупповые, p < 0,001 |

Таблица 6. Безопасность и переносимость

| Показатель | Группа Суперлимф | Группа плацебо |
|---------------------------------|------------------|----------------|
| Серьезные нежелательные реакции | 0 | 0 |
| Любые нежелательные реакции | Сопоставимо | Сопоставимо |
| Лабораторные показатели | В норме | В норме |
| Данные эхокардиограммы | Без отклонений | Без отклонений |



Как при ректальном, так и при интравагинальном способе введения препарата Суперлимф® отмечают гистологически верифицированные изменения в слизистой мочевого пузыря (снижение экспрессии генов *TLR4*, *TNF*, *HBD1*, регресс метаплазии уротелия), что подтверждает непосредственное локальное воздействие комплекса антимикробных пептидов и цитокинов на уротелий [8].

Отсутствие различий доли пациенток с рецидивами в нашем исследовании через 3–3,5 месяца объясняется высокой общей частотой событий; в этих условиях именно анализ времени до рецидива является наиболее важным. Снижение относительного риска на 79% и увеличение медианы безрецидивного периода на 19 дней имеют несомненное клиническое значение.

Полученные данные согласуются с результатами других клинических исследований Суперлимфа при хроническом цистите и подтверждают патогенетическую целесообразность использования иммуномодулятора в составе комплексной терапии [7–9].

Ограничениями исследования являются небольшой срок наблюдения, географическая локализация популяции и невозможность прямой экстраполяции результатов на другие схемы антибактериальной терапии. Тем не менее методологическая строгость дизайна

и статистика выживаемости позволяют рассматривать SU25012017 как надежную основу для практических выводов.

Заключение

Добавление препарата Суперлимф® к короткому курсу фосфомицина у женщин с острым приступом хронического рецидивирующего неосложненного цистита достоверно увеличивает медиану безрецидивного периода и снижает риск повторного рецидива без ухудшения переносимости. Это позволяет рассматривать Суперлимф® как один из ключевых представителей иммуномодуляторов и препаратов регенеративной фармакологии в терапии хронического рецидивирующего цистита.

С учетом доказательной базы Суперлимф® на сегодняшний день можно рассматривать как перспективный компонент комплексной патогенетической терапии и профилактики рецидивирующего цистита, потенциально позволяющий снизить антибиотиконагрузку и воздействовать на ключевые механизмы хронизации процесса. Окончательное закрепление его позиции потребует крупных, хорошо спланированных, в том числе международных исследований с длительным периодом наблюдения и жесткими клиническими конечными точками. 🌐

30 ЛЕТ

научных исследований

БОЛЕЕ 150

научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ

клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

ИММУНОМОДУЛЯТОР С РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

- Снижает рецидивы хронических заболеваний¹
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Ликвидирует воспаление, активизирует репаративные процессы, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *S.aureus* и *E.coli*⁴

Больше информации на сайте: www.superlimf.ru

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ



Реклама



ООО «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: + (495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щеголитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату к омплекса цитокинов - Суперлимфу." //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Литература

1. Лоран О.Б., Страчунский Л.С., Рафальский В.В. и др. Микробиологическая характеристика и клиническая эффективность фосфомицина. Урология. 2004; 3: 18–21.
2. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. Урология. 2004; 2: 13–17.
3. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. Consilium medicum. 2004; 7 (6): 31–35.
4. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Инфекции и антимикробная терапия. 1999; 2: 57–58.
5. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Медицина, 2010.
6. Grover S., Srivastava A., Lee R., et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. Ther. Adv. Urol. 2011; 3 (1): 19–33.
7. Перепанова Т.С., Поздняков Н.О., Хохлов А.А. Результаты применения препарата Суперлимф® в лечении хронического цистита по данным клинических исследований. Урология. 2025; 2: 114–120.
8. Тевлин К.П., Тевлина Е.В., Ханалиев Б.В. и др. Новые перспективы консервативного лечения хронического рецидивирующего цистита у женщин: опыт применения лекарственного препарата Суперлимф®. Урология. 2024; 4: 48–57.
9. Кульчавяна Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю. и др. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты. Урология. 2022; 6: 47–55.

The Efficacy and Safety of Superlymph® in the Combined Therapy of an Acute Attack of Chronic Recurrent Uncomplicated Cystitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

A.N. Bernikov, PhD^{1,2}, D.Yu. Pushkar, Academician of RAS, PhD, Prof.^{1,2}, E.A. Ponomarev, PhD³, M.A. Khazhokov, PhD⁴

¹ Russian University of Medicine, Moscow

² Botkin Hospital, Moscow

³ City Clinical Emergency Hospital No. 25, Volgograd

⁴ Adygea Republican Clinical Hospital, Maykop

Contact person: Alexander N. Bernikov, bernikov@mac.com

Aim. To assess the efficacy and safety of a ten-day course of Superlymph® (rectal/vaginal suppositories, 25 U) as a part of combined therapy in acute attacks of chronic recurrent uncomplicated cystitis in women compared to placebo.

Material and methods. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, prospective and comparative study (Phase IV) in parallel groups was conducted according to protocol SU25012017. 120 women, aged 18–50, suffering of chronic recurrent uncomplicated cystitis and having an acute attack of the disease with two or more typical symptoms and leukocyturia were included in the study. All patients received antibacterial therapy with fosfomycin trometamol 3 g orally once a day for 2 days. In addition, they were prescribed Superlymph® 25 U or placebo rectally once a day for 10 days. The primary endpoint was from the treatment beginning till cystitis recurrence during the observation period. Kaplan–Meier method and Cox regression were used for the assessment. The secondary endpoints were dynamics of clinical symptom severity, changes in the total score of PUF Scale (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale) as well as drug safety and tolerability.

Results. The median time to recurrence was 103 days (interquartile range (IQR) 101–103; min–max 96–112) in Superlymph group and 82.5 days (IQR 75–95.5; min–max 61–109) in placebo group; median difference was +19 days (95% confidence interval (CI) +14; +23), $p < 0.001$. The adjusted Cox model showed HR = 0.208 (95% CI 0.130–0.333; $p < 0.001$), which corresponds to 79% reduction of recurrence risk in Superlymph group compared to placebo. The symptom dynamics showed a significant reduction in the severity of pain and dysuria in both groups by therapy days 10–12. The intragroup change in PUF Scale total score was significant ($p < 0.001$) with no intergroup differences. No serious adverse events were reported; laboratory parameters and echocardiogram findings were within normal clinical limits.

Conclusion. Superlymph® included in the complex treatment of acute attacks of chronic recurrent uncomplicated cystitis in women significantly prolongs the relapse-free period and reduces the risk of recurrent episode without any compromising of tolerability. The discussed drug can be considered a pathogenetically substantiated component of therapy under the strategy aimed at optimizing antibiotic therapy and combating with antibiotic resistance.

Keywords: chronic recurrent cystitis, recurrent urinary tract infection, Superlymph®, antimicrobial peptides, immunomodulation, Monural®