

Эффективность ферментотерапии в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом (категории IIIa)

Кульчавеня Е.В.^{1,2}, Баранчукова А.А.^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

The effectiveness of enzyme therapy in the comprehensive treatment of patients with chronic abacterial prostatitis (category IIIa)

Kulchavenya E.V.^{1,2}, Baranchukova A.A.^{1,2}

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Введение. Гиперпродукция фиброзной ткани как конечный этап хронического воспаления простаты усугубляет нарушение уродинамики и замедляет выздоровление.

Цель. Определить возможность повышения эффективности лечения больных хроническим абактериальным простатитом за счет антисклеротической ферментотерапии; доказать ее позитивное влияние на уродинамику и микроциркуляцию в простате.

Материалы и методы. В открытое, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование включены 60 больных хроническим абактериальным простатитом категории IIIa. Участники были разделены на две группы: основную (ОГ, 31 пациент) и группу сравнения (ГС, 29 пациентов). Пациенты ОГ получали базовую терапию с включением препарата лонгидаза в виде ректальных суппозиторий по 3000 МЕ действующего вещества трижды в неделю, 20 суппозиторий на курс. Пациенты ГС получали идентичную базовую терапию в сочетании с ректальными суппозиториями, содержащими 500 мг метилурацила — также 3 раза в неделю, всего 20 суппозиторий на курс.

Эффективность лечения оценивали по динамике показателей мочеиспускания и микроциркуляции, по уменьшению баллов по шкале симптомов National Institutes of Health — Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) и по снижению числа лейкоцитов в секрете простаты. Отличный результат подразумевал снижение суммы баллов по шкале NIH-CPSI до 14 и ниже, числа лейкоцитов в секрете простаты — до 10 в поле зрения и менее, улучшение показателей уродинамики и микроциркуляции на 40 % и более от исходного.

Результаты. В ОГ отличный результат был достигнут у 21 больного (67.7 %), в ГС — у 14 пациентов (48.3 %). Хороший результат отмечен у 9 пациентов (29.1 %) ОГ и у 11 (37.9 %) в ГС. Среди пациентов, получавших лонгидазу, только в одном случае (3.2 %) не было эффекта, а в ГС таковых было в четыре раза больше (4 пациента; 13.8 %).

Выводы. Антисклеротическая ферментотерапия препаратом лонгидаза в виде ректальных суппозиторий способствовала достоверному уменьшению выраженности симптоматики простатита, улучшению параметров уродинамики и микроциркуляции простаты.

Ключевые слова: простатит, лечение, лонгидаза, ферментотерапия, уродинамика, микроциркуляция в простате.

ABSTRACT

Introduction. The fibrous tissue hyperproduction as the final stage of chronic inflammation of the prostate exacerbates the disturbance of urodynamics and slows recovery.

Поступила 23.10.2019
Принята 29.10.2019

* Автор, ответственный за переписку
Кульчавеня Екатерина Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: urotub@yandex.ru

Received 23.10.2019
Accepted 29.10.2019

*Corresponding author
Kulchavenya Ekaterina Valeryeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: urotub@yandex.ru

A i m . To determine the possibility of increasing the effectiveness of treatment of patients with chronic abacterial prostatitis due to antisclerotic enzyme therapy; to prove its positive effect on urodynamics and microcirculation in the prostate.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An open, prospective, randomized, comparative study included 60 patients with category IIIa chronic abacterial prostatitis. The participants were divided into two groups: the main group (MG, 31 patients) and the comparison group (CG, 29 patients). MG patients received the baseline therapy with the inclusion of Longidaza in the form of rectal suppositories, 3000 IU of the active substance three times a week, 20 suppositories per course. CG patients received identical baseline therapy in combination with rectal suppositories containing 500 mg of methyluracil — also 3 times a week, a total of 20 suppositories per course.

The effectiveness of treatment was evaluated by the dynamics of urination and microcirculation parameters, by a decrease in scores on the National Institutes of Health — Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) scale and by a decrease in the number of white blood cells in the prostatic secretion. An excellent result implied a reduction in the total score on the NIH-CPSI scale to 14 or lower, the number of leucocytes in the prostate secretion — to 10 in the field of view or less, and an improvement in urodynamics and microcirculation by 40% or more from that of initial.

R e s u l t s . In MG an excellent result was achieved in 21 patients (67.7%), in CG — in 14 patients (48.3%). A good result was observed in 9 patients (29.1%) of the MG and in 11 (37.9%) of the CG. Among patients receiving Longidaza there was no effect only in one case (3.2%), and four times as many in the CG (4 patients; 13.8%).

C o n c l u s i o n s . Antisclerotic enzyme therapy with Longidaza in the form of rectal suppositories contributed to a significant decrease in the intensity of symptoms of prostatitis, an improvement in urodynamic parameters and prostate microcirculation.

Keywords: prostatitis, treatment, Longidaza, enzyme therapy, urodynamics, microcirculation in the prostate.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое воспаление простаты часто обнаруживают случайно при патоморфологическом исследовании операционного материала или биоптатов, когда хирургическое вмешательство было выполнено по поводу невоспалительного заболевания (доброкачественная гиперплазия простаты, злокачественные новообразования). Доказано, что интенсивность воспаления коррелирует со степенью выраженности симптомов нижних мочевыводящих путей [1–3]. Единодушия по этому вопросу нет, но преобладает точка зрения, что основной причиной является потеря эластичности тканей вследствие склерозирования как конечного этапа воспалительного процесса [4–5]. Патофизиология воспалительного процесса в простате типична: альтеративную фазу повреждения клеток сменяет экссудативная фаза сосудистой реакции на повреждение (выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани), затем наступает пролиферативная фаза заживления и репарации. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага фиброза/склероза [6], т. е., если воспаление не разрешилось в острую фазу, — включаются механизмы патологического заживления через избыточную продукцию фиброза [7].

В формировании фиброза большую роль играет коллаген — основной представитель группы внеклеточных протеинов. Большинство субтипов коллагена формируют фибриллы [8], которые участвуют в формировании «тканевого скелета», ответственного за прочность и растяжимость тканей, обеспечивают клеточную мигра-

INTRODUCTION

Chronic inflammation of the prostate is often an incidental finding during a pathomorphological study of surgical material or biopsy specimens when surgical intervention was performed for a non-inflammatory disease (benign prostatic hyperplasia, malignant neoplasms). It has been proven that the intensity of inflammation correlates with the severity of symptoms of the lower urinary tract [1–3]. There is no unanimity on this issue, but the prevailing point of view states that the main reason is the loss of tissue elasticity due to sclerosis as the final stage of the inflammatory process [4–5]. The pathophysiology of the inflammatory process in prostate gland is typical: the alterative phase, characterized by cell damage, is replaced by the exudative phase with a vascular reaction to the damage (the exit of fluid and blood cells from the vessels into the tissue), then the proliferative phase of healing and repair begins. The completion of the phase of productive inflammation is accompanied by the formation of a focus of fibrosis / sclerosis [6], that is, if the inflammation is not resolved in the acute phase, the mechanisms of pathological healing through excessive production of fibrosis are activated [7].

In the formation of fibrosis, collagen plays an important role — it is the main representative of the group of extracellular proteins. Most of the collagen subtypes form fibrillae [8], which are involved in the creation of “tissue skeleton”, which is responsible for the strength and distensibility of tissues, provide cell migration and adhesion, tissue repair

цию и адгезию, восстановление тканей после повреждения [9–11]. Существуют два сбалансированных разнонаправленных процесса: синтез коллагена (необходимый для заживления очага воспаления) и его деградация. При нарушении этого баланса происходит избыточное образование фиброзной ткани, нарушающее функцию пострадавшего органа [12–15]. Так, формирование посттуберкулезной стриктуры мочеочника может привести к гибели ипсилатеральной почки, даже в случае ее излечения от туберкулеза [16].

Хроническое воспаление простаты может завершаться/осложняться фиброзом периуретральных тканей, что и является основной причиной нарушения мочеиспускания у больных хроническим простатитом [17, 18]. Организм стремится локализовать очаг воспаления, окружив его фиброзной капсулой. Избыточное образование коллагена, вызванное острым воспалительным процессом в простате, в случае его разрешения на начальных стадиях воспаления может быть обратимым [1]. Фиброз, сопровождающий хроническое воспаление простаты, может также распространяться на *corpus cavernosum*, что доказано экспериментально [19]. Подобный феномен отчасти объясняет эректильную дисфункцию у больных хроническим простатитом.

При ретроспективном анализе историй болезни 2316 мужчин, прооперированных по поводу доброкачественной гиперплазии и рака простаты, установлена положительная корреляция между степенью фиброза и злокачественным перерождением простаты. Вместе с тем вероятность обнаружения простатической интраэпителиальной неоплазии 2-й степени была выше при преобладании воспалительных изменений [20].

Обнаружили, что накопление коллагена при хроническом бактериальном простатите происходило как путем усиления синтеза *de novo*, так и за счет экспрессии генов, связанных с ремоделированием коллагена, продуцированного в хронической фазе воспаления [17].

Патоморфологическое исследование биоптатов простаты рабочих химического производства, страдающих хроническим простатитом, установило прогрессирующий фиброз стромы с явлениями перигландулярного и периваскулярного склероза [21]. Подчеркивают, что фиброз предстательной железы влияет на развитие расстройств мочеиспускания/симптомов нижних мочевых путей и результаты оперативных вмешательств. Однако данные экспериментальных исследований свидетельствуют о потенциальной возможности регресса фиброза при устранении

after damage [9–11]. There are two balanced oppositely directed processes: collagen synthesis (necessary for the healing of the focus of inflammation) and its degradation. A disturbance in this balance leads to the excessive formation of fibrous tissue, and dysfunction of the affected organ [12–15]. Thus, the formation of post-tuberculous ureter stricture can lead to the loss of the ipsilateral kidney, even if it is cured of tuberculosis [16].

Chronic inflammation of the prostate can be culminated in / complicated by fibrosis of periurethral tissues, which is the main cause of urinary disorders in patients with chronic prostatitis [17, 18]. The body seeks to localize the focus of inflammation, surrounding it with a fibrous capsule. The excess formation of collagen produced by the acute inflammatory process in the prostate, if resolved at the initial stages of inflammation, may be reversible [1]. Fibrosis accompanying chronic inflammation of the prostate can also spread to *corpus cavernosum*, which has been experimentally proven [19]. A similar phenomenon partly explains erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis.

A retrospective analysis of case reports of 2316 men operated on for benign hyperplasia and prostate cancer showed a positive correlation between the degree of fibrosis and the malignant degeneration of the prostate. However, the probability of detecting prostatic intraepithelial neoplasia of the 2nd degree was higher with the prevalence of inflammatory changes [20].

It was found that the accumulation of collagen in chronic bacterial prostatitis occurred both by the enhancement of its synthesis *de novo* and due to the expression of genes associated with remodeling of collagen produced in the chronic phase of inflammation [17].

A pathomorphological study of prostate biopsy specimens of chemical production workers suffering from chronic prostatitis revealed progressive stromal fibrosis with periglandular and perivascular sclerosis [21]. It is emphasized that prostate fibrosis has an influence upon the development of urinary disorders / lower urinary tract symptoms and the results of surgical interventions. However, data from experimental studies indicate the potential for resolution of fibrosis provided that the cause of the disease is eliminated and the enzymatic effect on this process of drugs that promote collagen degradation is applied [22].

Thus, it was proved (mainly by experimental studies) that if acute inflammation of the prostate

причины заболевания и ферментативном воздействии на этот процесс с помощью препаратов, способствующих деградации коллагена [22].

Таким образом, доказано (преимущественно экспериментальными работами), что если при остром воспалении предстательной железы фиброз может быть минимальным, то хроническое воспаление сопровождается развитием склеротических реакций вплоть до полного рубцевания паренхимы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможность повышения эффективности лечения больных хроническим абактериальным простатитом за счет антисклеротической ферментотерапии; доказать ее позитивное влияние на уродинамику и микроциркуляцию в простате.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое, проспективное, рандомизированное, сравнительное. В исследование включены 60 больных хроническим абактериальным простатитом категории IIIa. Участников разделили на 2 группы: основную (ОГ, 31 пациент) и сравнения (ГС, 29 пациентов). Пациенты ОГ получали базовую терапию с включением препарата лонгидаза (международное непатентованное наименование — бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidasum azoximerum)) в виде ректальных суппозиториях по 3000 МЕ действующего вещества трижды в неделю, 20 суппозиториях на курс. Базовая терапия включала нестероидные противовоспалительные препараты, нейротропные вещества, ангиопротекторы, венотоники. Пациенты ГС получали идентичную базовую терапию в сочетании с ректальными суппозиториями, содержащими 500 мг метилурацила — также 3 раза в неделю, всего 20 суппозиториях на курс. Для упрощения контроля и повышения приверженности к лечению схема терапии была унифицирована. Лечение всегда начинали в понедельник; пациенты самостоятельно вводили суппозиторий в прямую кишку в понедельник, среду и пятницу в течение 7 нед; в последнюю среду курса лечения завершали и в четверг-пятницу приходили на контрольное обследование.

Критерии включения были следующие:

1. Возраст 20–50 лет.
2. Диагноз «Хронический абактериальный простатит с признаками воспаления» — категория IIIa по классификации Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health (NIH) США) в течение не менее 2 лет.

gland can cause minimal fibrosis, then chronic inflammation is accompanied by the development of sclerotic reactions up to complete scarring of the parenchyma.

AIM OF THE RESEARCH

To determine the possibility of increasing the treatment effectiveness in patients with chronic abacterial prostatitis due to antisclerotic enzyme therapy; to prove its positive effect on urodynamics and microcirculation in the prostate gland.

MATERIALS AND METHODS

The study design: open, prospective, randomized, comparative. The study included 60 patients with chronic abacterial prostatitis of IIIa category. Participants were divided into 2 groups: the main group (MG, 31 patients) and the comparison group (CG, 29 patients). MG patients received baseline therapy with the inclusion of Longidaza (the international nonproprietary name is bovhyaluronidase azoximer (bovhyaluronidasum azoximerum)) in the form of rectal suppositories with 3000 IU of the active substance three times a week, 20 suppositories per course. Baseline therapy included non-steroidal anti-inflammatory drugs, neurotropic substances, angioprotectors, venotonics. CG patients received identical baseline therapy in combination with rectal suppositories containing 500 mg of methyluracil — also 3 times a week, a total number of 20 suppositories per course. To simplify control and improve adherence to treatment, the medication regimen was unified. The medication always started on Monday; patients self-administered the rectal suppository on Monday, Wednesday and Friday for 7 weeks; on the last Wednesday the course of treatment was completed, and on Thursday-Friday they came for a follow-up examination.

The inclusion criteria were as follows:

1. Age 20–50 years.
2. Diagnosis of chronic abacterial prostatitis with signs of inflammation — category IIIa according to the National Institutes of Health classification for at least 2 years.
3. Total score on the NIH scale — Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) is at least 15.
4. Presence of prostate secretion in the native preparation, obtained by means of an expelling massage of the prostate gland, of at least 15 leukocytes in the field of view by light microscopy.

3. Сумма баллов по шкале NIH — Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) не менее 15.

4. Наличие в нативном препарате секрета простаты, полученного путем изгоняющего массажа предстательной железы, не менее 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии.

5. Отсутствие роста патогенной микрофлоры в секрете предстательной железы (ПЖ) / эякуляте.

6. Согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 20 и старше 50 лет.

2. Любые онкологические заболевания.

3. Любые соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

4. ВИЧ-инфекция в любой стадии.

5. Алкоголизм и наркомания.

6. Наличие инородных тел в мочевом пузыре.

7. Бессимптомное течение заболевания или суммарное количество симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI менее 15.

8. Рост патогенной микрофлоры в секрете ПЖ / эякуляте в титре более 10^3 КОЕ/мл.

9. Наличие инфекций, передаваемых половым путем.

10. Любые острые или обострение хронических инфекционных заболеваний.

11. Заболевания позвоночника с неврологическим дефицитом.

Все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее определение простатоспецифического антигена (ПСА), 3-стаканную пробу мочи, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), лазерную доплерфлоуметрию, урофлоуметрию. Всем выполняли клиническое и бактериологическое исследование секрета предстательной железы. Также больные самостоятельно заполняли опросник NIH-CPSI, переведенный на русский язык.

Перед началом терапии всем пациентам определяли уровень локальной микроциркуляции методом лазерной доплерфлоуметрии посредством отечественного аппарата ЛАКК-01; измерение проводили на промежности в точке проекции простаты. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является современным методом неинвазивной оценки состояния микроциркуляции, основанным на изменении частотных характеристик лазерного луча, зондирующего ткани, при его отражении от движущихся компонентов крови, в первую очередь — эритроцитов. Компьютерная обработка полученной доплерограммы позволяет вычислить интегральный показа-

5. Lack of growth of pathogenic microflora in the secretion of the prostate gland (PG) / ejaculate.

6. Consent to participate in the study.

The exclusion criteria:

1. Age under 20 and over 50.

2. Any oncological diseases.

3. Any somatic diseases in the stage of exacerbation or decompensation.

4. HIV infection at any stage.

5. Alcohol and drug addiction.

6. Presence of foreign bodies in the bladder.

7. Asymptomatic course of the disease or the total number of symptoms of chronic prostatitis on the NIH-CPSI scale being less than 15.

8. Growth of pathogenic microflora in prostate secretion / ejaculate in a titer of more than 10^3 CFU / ml.

9. Presence of sexually transmitted infections.

10. Any acute or exacerbation of chronic infectious diseases.

11. Spinal diseases with neurological deficiency.

All patients underwent a standard examination, including the determination of prostate-specific antigen (PSA), three-glass test, digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasound examination (TRUSE), laser doppler flowmetry, uroflowmetry. A clinical and bacteriological study of the secretion of the prostate gland was performed in all participants. Also, patients independently completed the NIH-CPSI questionnaire, translated into Russian.

Before the start of medication the level of local microcirculation was determined in all patients by laser doppler flowmetry using the domestic apparatus LAKK-01; the measurement was performed on the perineum at the projection point of the prostate. Laser doppler flowmetry (LDF) is a modern method of non-invasive assessment of the state of microcirculation, based on a change in the frequency characteristics of the laser beam probing the tissue when it is reflected from moving blood components, primarily red blood cells. Computer processing of the obtained dopplerogram allows to calculate the integral indicator (index) of microcirculation (MI), characterizing tissue perfusion. MI is directly proportional to the velocity of red blood cells, the number of functioning capillaries and hematocrit volume in microvessels; it is expressed in perfusion units (p.u.). We also took into account σ — standard deviation, which reflects the temporal

тель (индекс) микроциркуляции (ИМ), характеризующий перфузию тканей. ИМ прямо пропорционален скорости движения эритроцитов, количеству функционирующих капилляров и величине гематокрита в микрососудах; выражается в перфузионных единицах (п. ед.). Также учитывались σ — среднее квадратическое отклонение, которое отражает временную изменчивость кровотока, K_v — коэффициент вариации, характеризующий соотношение величины перфузии тканей и ее изменчивости. Всем пациентам до вмешательства выполняли урофлоуметрию, во время которой оценивали максимальную скорость мочеиспускания ($Q_{\max}$) и среднюю скорость мочеиспускания (Q_{ave}).

Контрольное обследование проводили через 7 нед (на 44–45-й день). Окончательный результат лечения определяли через месяц после введения последнего суппозитория (30 ± 2 дня). В течение этого времени пациенты не получали никакого лечения.

Результаты лечения расценивали в градации: отличные, хорошие, нет эффекта. Отличный результат подразумевал снижение суммы баллов по шкале NIH-CPSI до 14 и ниже; уменьшение числа лейкоцитов в нативном мазке секрета предстательной железы при световой микроскопии до 10 в поле зрения и менее; улучшение показателей уродинамики и микроциркуляции на 40 % и более от исходного. Хороший результат означал снижение суммы баллов по шкале NIH-CPSI на 30 % и более по сравнению с исходным, но более 15; уменьшение числа лейкоцитов в нативном мазке секрета предстательной железы при световой микроскопии на 30 % и более по сравнению с исходным, но выше 10 в поле зрения; улучшение показателей уродинамики и микроциркуляции на 20–39 % от исходного. Если по окончании проведенного курса терапии сумма баллов по шкале NIH-CPSI оставалась выше 15 и уменьшение по сравнению с исходным было менее, чем на 30 %, сохранялся лейкоцитоз секрета простаты и отсутствовало значимое улучшение показателей по результатам урофлоуметрии и ЛДФ, считали, что лечение было неэффективно.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую ($\bar{x}$), отклонение от средней арифметической ($x - \bar{x}$), далее рассчитывали среднее квадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса

variability of blood flow, K_v — coefficient of variation, which characterizes the ratio of tissue perfusion and its variability. Prior to the intervention, all patients underwent uroflowmetry, during which the maximum urinary flow rate ($Q_{\max}$) and the average urinary flow rate (Q_{ave}) were evaluated.

Control examination was performed after 7 weeks (on the 44–45th day). The final treatment result was evaluated one month after the last suppository administration (30 ± 2 days). During this time patients received no medication.

The treatment results were regarded in gradation: excellent, good, no effect. An excellent result implied a reduction in the total score on the NIH-CPSI scale to 14 and below; a decrease in the number of leukocytes in the native smear of prostate secretion under light microscopy to 10 in the field of view or less; improvement of urodynamics and microcirculation by 40% or more from the initial. A good result meant a reduction in the total score on the NIH-CPSI scale by 30% or more compared to the initial, but more than 15; a decrease in the number of leukocytes in the native smear of prostate secretion under light microscopy by 30% or more compared to the initial, but above 10 in the field of view; improvement of urodynamics and microcirculation by 20–39% of the initial one. If at the end of the course of therapy the total score on the NIH-CPSI scale remained higher than 15 and the decrease compared to the initial was less than 30%, the leukocytosis of the prostate secretion remained and there was no significant improvement in the results of uroflowmetry and LDF, then the treatment was considered inefficient.

Statistical processing of the results was carried out on a personal computer using the programs Microsoft Excel 2007 and Statistica for Windows 6.0. The arithmetic mean ($\bar{x}$), the deviation from the arithmetic mean ($x - \bar{x}$) were determined, then the standard deviation (σ) and the average error of the relative value (m) were calculated. To solve the question of the randomness of the discrepancies of the observed average (relative) values, the average error of the difference of the two means was calculated. The results were presented as mean $\pm$ error of the mean ($M \pm m$). Then, by comparing the average values of two sample populations (M_1 and M_2), the Student t -test was calculated and the significance level p was determined. When assessing the reliability of the results of the first stage of the study, a non-parametric analogue of the Student t -test was

о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин вычисляли среднюю ошибку разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Далее посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M_1 и M_2) вычисляли t -критерий Стьюдента и определяли уровень значимости p . При оценке достоверности результатов первого этапа исследования применяли непараметрический аналог критерия Стьюдента — критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучаемые группы исходно были репрезентативны, каких-либо различий по изучаемым параметрам до начала лечения не было. Ранее было установлено, что хроническое воспаление ассоциировано с фиброзом и что фиброз простаты коррелирует с ухудшением микроциркуляции и уродинамики [23], поэтому степень фиброгенеза мы оценивали по этим косвенным данным. Нарушение микроциркуляции — ключевой момент хронического воспаления; ее восстановление закономерно приводит к снижению отека тканей, улучшает отток воспалительного секрета, что опосредованно купирует воспалительные реакции. Изменение индекса микроциркуляции на фоне ферментотерапии представлено на рис 1.

По параметру σ (среднеквадратическое отклонение, которое отражает временную измен-

used — Mann — Whitney U -test. The differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Both groups were initially representative; there were no differences in the studied parameters before treatment. It was previously established that chronic inflammation is associated with fibrosis and that prostate fibrosis correlates with worsening microcirculation and urodynamics [23]; therefore, we estimated the degree of fibrogenesis from these indirect data. Disturbance of microcirculation is a key point in chronic inflammation; its restoration naturally leads to a decrease in tissue edema, improves the outflow of inflammatory secretion, therefore indirectly stops inflammatory reactions. The change in the microcirculation index against the background of enzyme therapy is presented in Fig. 1.

According to σ parameter (standard deviation, which reflects the temporal variability of blood flow), statistically significant differences were also obtained both in MG (dynamics is from 3.6 ± 0.4 initially to 4.1 ± 0.1 at the end of therapy and 4.8 ± 0.5 one month after treatment) and in CG, in which this indicator remained stable throughout the observation period (3.5 ± 0.4 , 3.7 ± 0.4 , 3.6 ± 0.3 respectively).

Thus, a statistically significant improvement in microcirculation was achieved in the main group.

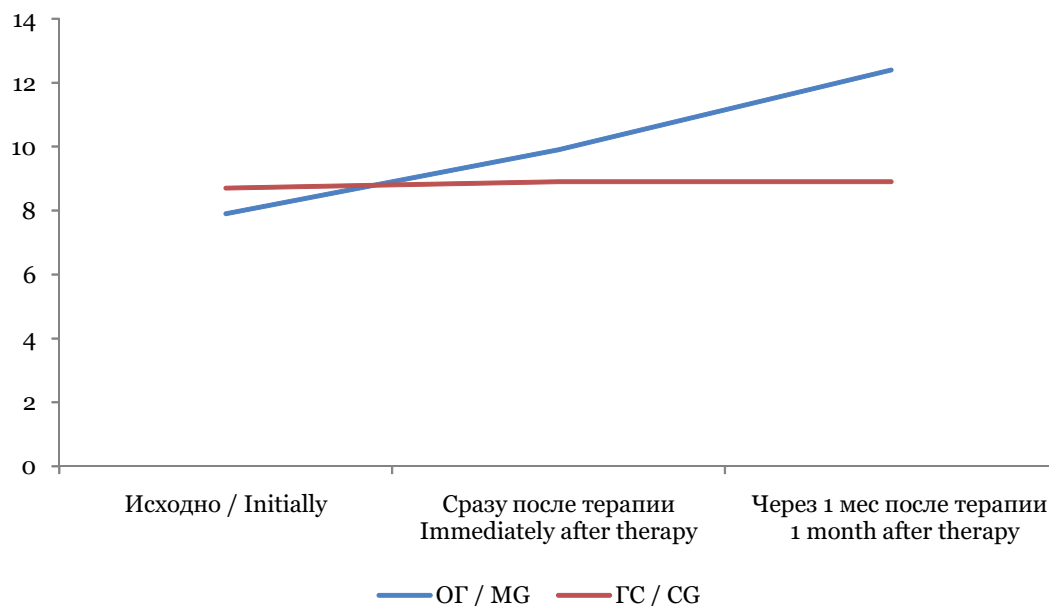


Рис. 1. Динамика индекса микроциркуляции
Fig. 1. Dynamics of the microcirculation index

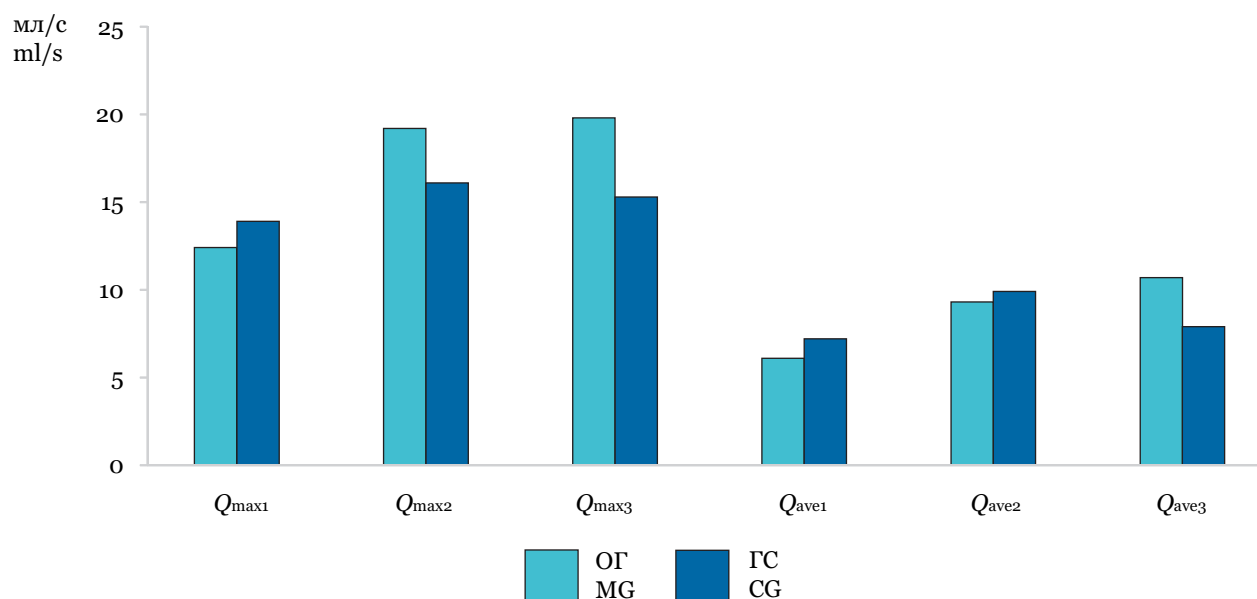


Рис. 2. Динамика параметров урофлоуметрии ($Q_{\max 1}$, $Q_{ave 1}$ — исходные данные; $Q_{\max 2}$, $Q_{ave 2}$ — сразу после терапии; $Q_{\max 3}$, $Q_{ave 3}$ — при контрольном обследовании через месяц после терапии)

Fig. 2. Dynamics of uroflowmetry parameters ($Q_{\max 1}$, $Q_{ave 1}$ — initially data; $Q_{\max 2}$, $Q_{ave 2}$ — immediately after therapy; $Q_{\max 3}$, $Q_{ave 3}$ — during follow-up examination one month after therapy)

чивость кровотока) также были получены статистически значимые различия как в ОГ (динамика от 3.6 ± 0.4 исходно до 4.1 ± 0.1 по завершении терапии и 4.8 ± 0.5 через месяц после лечения), так и в ГС, в которой этот показатель оставался стабильным все время наблюдения (3.5 ± 0.4 , 3.7 ± 0.4 , 3.6 ± 0.3 соответственно).

Таким образом, в основной группе достигнуто статистически значимое улучшение микроциркуляции.

Быстрый регресс воспаления и улучшение микроциркуляции предотвращают избыточное образование фибробластов и положительно влияют на параметры мочеиспускания. В результате симптоматика хронического простатита исчезает, что подтверждает статистически значимое снижение баллов по шкале NIH-CPSI (рис. 2, 3).

Улучшение микроциркуляции и мочеиспускания создало предпосылки к купированию воспаления, что подтвердило статистически значимое снижение числа лейкоцитов, обнаруженных при световой микроскопии секрета простаты (таблица).

Таким образом, проведение антисклеротической ферментотерапии препаратом лонгидазы привело к достоверному снижению выраженности симптоматики простатита, увеличению максимальной скорости потока мочи и улучшению микроциркуляции простаты.

Rapid resolution of inflammation and improvement in microcirculation prevent the excessive formation of fibroblasts and affect the parameters of urination positively. As a result, the symptoms of chronic prostatitis disappear, which confirms a statistically significant decrease in scores on the NIH-CPSI scale (Fig. 2, 3).

The improvement in microcirculation and urination created prerequisites for stopping inflammation, which was confirmed by statistically significant decrease in the number of leukocytes detected by light microscopy in prostate secretion (the Table).

Thus, the implementation of antisclerotic enzyme therapy with Longidaza led to a significant decrease in the intensity of prostatitis symptoms, an increase in the maximum flow rate of urine and an improvement of prostatic microcirculation.

In general, an excellent treatment result was achieved in the main group in 21 patients (67.7%), good — in 9 patients (29.1%), only in one case (3.2%) there was no effect. In the comparison group, an excellent result was observed in 14 patients (48.3%), good — in 11 (37.9%), and in 4 patients (13.8%) the therapy was ineffective (Fig. 4).

Currently, some experience has been gained with the use of Longidaza in urology. D.Yu. Pushkar et al. [24, 25] found it advisable to prescribe Longidaza 3000IU once every five days, a total of

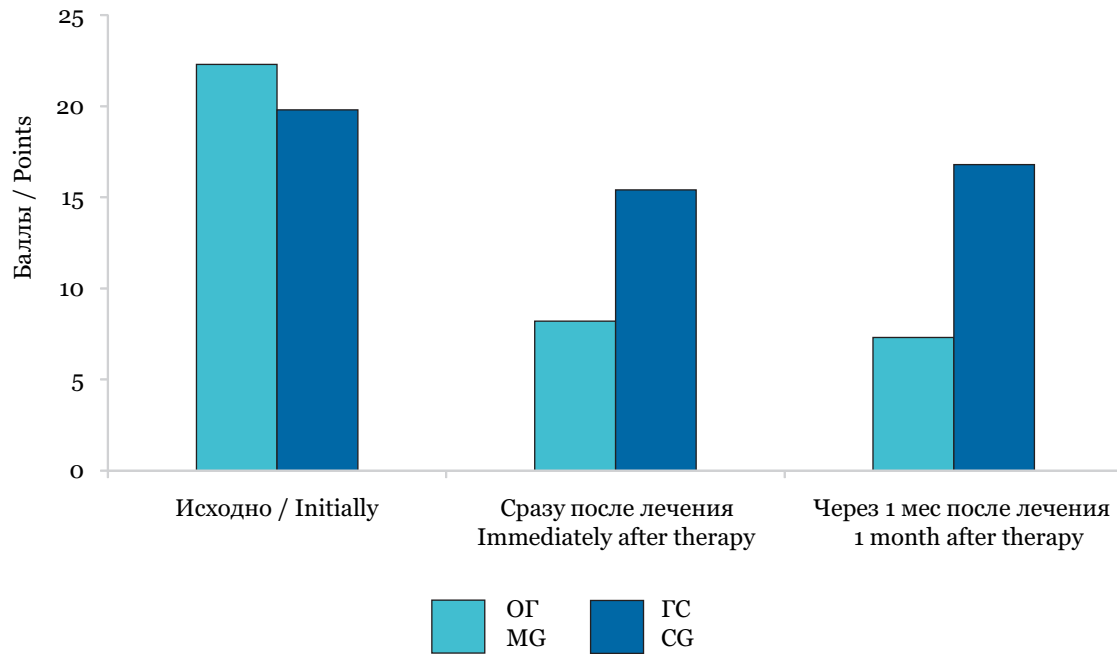


Рис. 3. Результаты оценки по шкале симптомов NIH-CPSI
Fig. 3. NIH-CPSI scale symptoms results

Динамика воспаления в простате в основной группе и группе сравнения ($n = 60$)
 The dynamics of prostate inflammation in the main group and the comparison group ($n = 60$)

Группа / Group	Лейкоциты в секрете простаты (число в поле зрения) White blood cells in the secretion of the prostate (number per field of view)
Основная / Main ($n = 31$):	
исходно / initially	37.6 ± 4.5
сразу после лечения / immediately after treatment	14.2 ± 3.9
через 1 мес после лечения / 1 month after treatment	$12.1 \pm 2.8^*$
Сравнения / Comparison ($n = 29$):	
исходно / initially	35.9 ± 6.3
сразу после лечения / immediately after treatment	17.2 ± 2.7
через 1 мес после лечения / 1 month after treatment	$21.4 \pm 2.1^{**}$

*Различия достоверны между исходными и конечными данными.

The differences are significant between the initial and final data.

**Различия достоверны между группами.

The differences are significant between groups.

В целом отличный результат лечения был достигнут в основной группе у 21 пациента (67.7 %), хороший — у 9 пациентов (29.1 %), только в одном случае (3.2 %) не было эффекта. В группе сравнения отличный результат был у 14 пациентов (48.3 %), хороший — у 11 (37.9 %), у 4 пациентов (13.8 %) терапия была неэффективна (рис. 4).

В настоящее время накоплен определенный опыт применения лонгидазы в урологии. Д.Ю. Пушкарь с соавт. [24, 25] сочли целесообразным назначение лонгидазы по 3000 ед. один раз в пять дней, всего 10 инъекций, с целью лечения и профилактики развития прогрессирующего фи-

10 injections, with the aim of treating and preventing the development of a progressive fibrotic process in patients with chronic prostatitis, as well as for the prevention of infravesical obstruction. V.P. Avdoshin et al. [26] also noted the high efficiency of antisclerotic therapy in the comprehensive treatment of patients with chronic prostatitis (the authors used Longidaza in rectal suppositories). A good result of therapy, according to the authors, is due to improved microcirculation and the abatement of scar-sclerotic processes in the prostate.

It was shown that the use of Longidaza in the standard therapy complex reliably contributes to

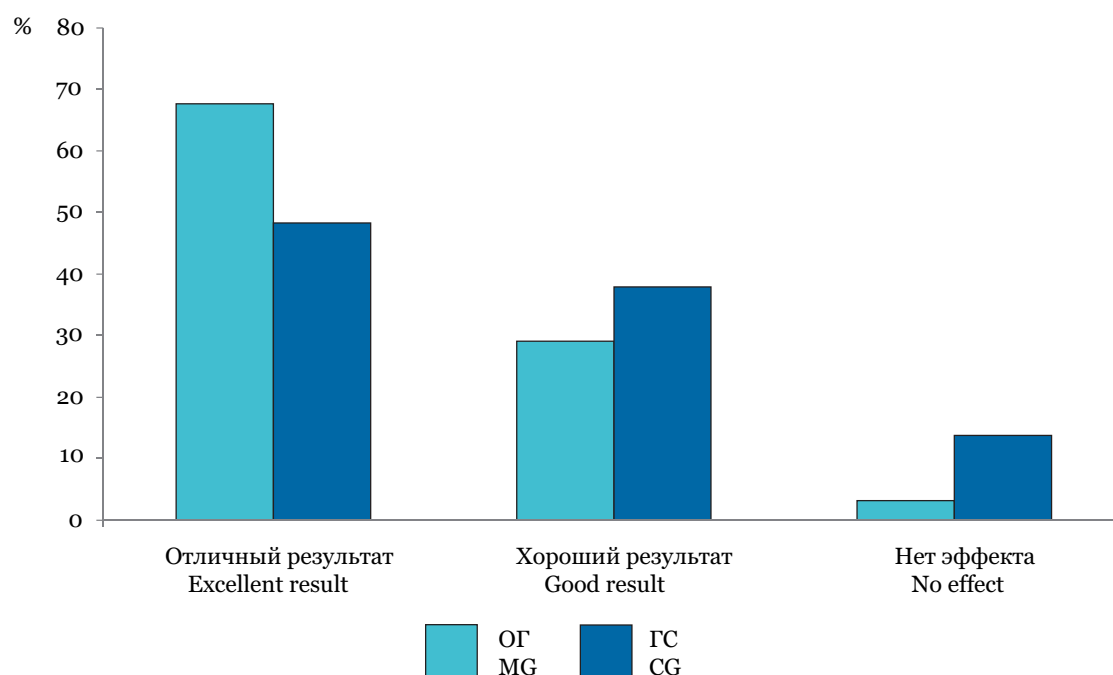


Рис. 4. Сравнительная эффективность комплексного лечения больных хроническим простатитом в ОГ и ГС
Fig. 4. Comparative effectiveness of comprehensive treatment of patients with chronic prostatitis in MG and CG

брозного процесса у больных хроническим простатитом, а также для профилактики инфравезикальной обструкции. В.П. Авдошин с соавт. [26] также отметили высокую эффективность анти-склеротической терапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом (авторы применяли лонгидазу в ректальных суппозиториях). Хороший результат терапии, по мнению авторов, обусловлен улучшением микроциркуляции и ослаблением рубцово-склеротических процессов в простате.

Показано, что использование лонгидазы в комплексе стандартной терапии достоверно способствует исчезновению или уменьшению симптомов заболевания, регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в предстательной железе и снижает частоту обострений в 2.8 раза [27]. Л.А. Ходырева с соавт. [27] проанализировали результаты клинических исследований по применению лонгидазы при хроническом простатите, проведенных в клиниках Москвы. Проведено слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование, клиническая фаза II [25]. В исследование включали больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом; результаты оценивали по шкале симптомов и нормализации объективных данных. Оказалось, что эффективность лечения в группе лонгидазы достигла 82.1 %, а в группе плацебо — 71.4 %. В другом сравнительном, рандоми-

the disappearance or reduction of disease symptoms, to the regression of inflammatory proliferative changes in the prostate gland, and reduces the frequency of exacerbations by 2.8 times [27]. L.A. Khodyreva et al. [27] analyzed the results of clinical studies on the use of Longidaza in chronic prostatitis, conducted in Moscow clinics. A blind, placebo-controlled, randomized trial, clinical phase II, was performed [25]. The study included patients with chronic bacterial and abacterial prostatitis; the results were evaluated on a scale of symptoms and normalization of objective data. It turned out that the effectiveness of treatment in the Longidaza group reached 82.1%, and in the placebo group — 71.4%. Another comparative randomized, placebo-controlled clinical trial revealed a decrease in prostate fibrosis, an enrichment of vascular pattern, and an increase in blood flow velocity in prostate vessels according to ultrasound dopplerography in patients with chronic prostatitis receiving Longidaza [28]. In the next study of the same authors [29], along with Longidaza, local low-intensity magnetic laser therapy was performed, which improved the final result of treatment.

The use of Longidaza in rectal suppositories, and to a greater extent in injections, contributed to the normalization of interleukins, components of the complement system, restored the functional ac-

зированной, плацебо-контролируемом клиническом исследовании отмечено уменьшение фиброза предстательной железы, обогащение сосудистого рисунка, повышение скорости потока крови в сосудах предстательной железы по данным ультразвукового доплерографического исследования у пациентов с хроническим простатитом, получавших лонгидазу [28]. В другом исследовании этих же авторов [29] наряду с лонгидазой проводили локальную низкоинтенсивную магнитолазерную терапию, что улучшило конечный результат лечения.

Применение лонгидазы в ректальных суппозиториях, и в большей мере — в инъекциях, способствовало нормализации интерлейкинов, компонентов системы комплемента, восстанавливало функциональную активность полиморфноядерных лейкоцитов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом [30].

Наличие фиброза в предстательной железе человека достоверно ухудшает локальную микроциркуляцию, а также негативно влияет на качество мочеиспускания. Следовательно, степень нарушения микроциркуляции и уродинамики опосредованно свидетельствует о фиброзировании простаты при хроническом простатите. Однако этот процесс может быть обратим при включении в комплексную терапию пролонгированного действия фермента гиалуронидазы за счет улучшения указанных выше показателей, что косвенно свидетельствует о регрессе фиброзных изменений.

В нашем исследовании переносимость лонгидазы была хорошая, ни в одном случае не развились сколько бы то ни было значимые побочные реакции. Лонгидаза обладает гиалуронидазной (ферментативной) активностью пролонгированного действия, хелатирующими, антиоксидантными и умеренно выраженными противовоспалительными свойствами, что подтвердилось достоверно более выраженным снижением числа лейкоцитов в секрете простаты в основной группе пациентов. Лонгидаза отличается способностью не только деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани; это свойство обусловило нарастание положительного эффекта в течение месяца после окончания курса лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антисклеротическая ферментотерапия препаратом лонгидаза в форме ректальных суппозит

тивности polymorphonuclear leukocytes in patients with benign prostatic hyperplasia in combination with chronic prostatitis [30].

The presence of fibrosis in the human prostate gland significantly worsens local microcirculation and also negatively affects the quality of urination. Therefore, the degree of microcirculation and urodynamics impairment indirectly indicates the fibrosis of the prostate in chronic prostatitis. However, when the prolonged-action enzyme hyaluronidase is included in a comprehensive therapy, this process may be reversed due to an improvement in the above mentioned parameters, which indirectly indicates a resolution of fibrotic changes.

In our study, Longidaza tolerance was good, in no case did any significant adverse reactions develop. Longidaza has prolonged hyaluronidase (enzymatic) activity, as well as chelating, antioxidant and moderately pronounced anti-inflammatory properties, which was confirmed by a significantly more pronounced decrease in number of leukocytes in prostate secretion in the main group of patients. Longidaza is distinguished by its ability not only to depolymerize the matrix of connective tissue in fibro-granulomatous formations, but also to suppress the opposite regulatory reaction aimed at the synthesis of components of connective tissue; this property has caused an increase in the positive effect within a month after the end of the treatment.

CONCLUSION

Antisclerotic enzyme therapy with Longidaza in the form of rectal suppositories contributed to a significant decrease in the intensity of prostatitis symptoms, improvement of urodynamics and microcirculation of the prostate, which justifies the inclusion of the drug in the comprehensive treatment of chronic prostatitis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ториев способствовала достоверному уменьшению выраженности симптоматики простатита, улучшению параметров уродинамики и микроциркуляции простаты, что обосновывает включение препарата в комплексную терапию хронического простатита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis // *Prostate*. 2015. Vol. 75 (1). P. 23–32. doi: 10.1002/pros.22886.
2. Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. P. 1379–1384.
3. Roehrborn C.G. Definition of at-risk patients: baseline variables // *BJU Int.* 2006. Vol. 97 (2). P. 7–11.
4. Bercovich E., Barabino G., Pirozzi-Farina F., Deriu M. A multivariate analysis of lower urinary tract ageing and urinary symptoms: the role of fibrosis // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 1999. Vol. 71. P. 287–292.
5. Ma J., Gharaee-Kermani M., Kunju L. et al. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* 2012. Vol. 188. P. 1375–1381.
6. Кудрявцев Ю.В., Чумаков А.М. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите // *Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита: Материалы конференции. Курск, 2000. С. 81–82.*
7. Wight T.N., Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2011. Vol. 301. P. G950–G955.
8. Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens // *Cell Tissue Res.* 2010. Vol. 339. P. 247–257.
9. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance // *J. Cell Sci.* 2010. Vol. 123 (24). P. 4195–4200.
10. Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. Collagens at a glance // *J. Cell Sci.* 2007. Vol. 120 (12). P. 1955–1958.
11. Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice. 3rd ed. /eds. by J. Rodes et al. Malden Blackwell, 2007.
12. Thickett D.R., Poole A.R., Millar A.B. The balance between collagen synthesis and degradation in diffuse lung disease // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2001. Vol. 18. P. 27–33.
13. Armstrong L., Thickett D.R., Mansell J.P. et al. Changes in collagen turnover in early acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 1910–1915.
14. García-Bolao I., Lopez B., Macías A. et al. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 898–906.
15. Selman M., Montañó M., Ramos C., Chapela R. Concentration, biosynthesis and degradation of collagen in idiopathic pulmonary fibrosis // *Thorax*. 1986. Vol. 41. P. 355–359.
16. Кульчаверья Е.В., Краснов В.А., Мордык А.В. Альманах внегочного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт, 2015. 247 с.
17. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection // *PLoS One*. 2014 Jun 20. Vol. 9 (6): e100770. doi: 10.1371/journal.pone.0100770.

REFERENCES

1. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. (2015). Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis. *Prostate*, 75 (1), 23–32. doi: 10.1002/pros.22886.
2. Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. (2008). The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur. Urol.*, 54, 1379–1384.
3. Roehrborn C.G. (2006). Definition of at-risk patients: baseline variables. *BJU Int.*, 97 (2), 7–11.
4. Bercovich E., Barabino G., Pirozzi-Farina F., Deriu M. (1999). A multivariate analysis of lower urinary tract ageing and urinary symptoms: the role of fibrosis. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 71, 287–292.
5. Ma J., Gharaee-Kermani M., Kunju L. et al. (2012). Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. *J. Urol.*, 188, 1375–1381.
6. Kudryavtsev Yu.V., Chumakov A.M. (2000). Morphological changes in the prostate gland in chronic prostatitis. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic prostatitis: Conference Proc. Kursk, pp. 81–82. In Russ.
7. Wight T.N., Potter-Perigo S. (2011). The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 301, G950–G955.
8. Gordon M.K., Hahn R.A. (2010). Collagens. *Cell Tissue Res.*, 339, 247–257.
9. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. (2010). The extracellular matrix at a glance. *J. Cell Sci.*, 123 (24), 4195–4200.
10. Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. (2007). Collagens at a glance. *J. Cell Sci.*, 120 (12), 1955–1958.
11. Rodes J. et al. (eds.) (2007). *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice*. 3rd ed. Malden Blackwell.
12. Thickett D.R., Poole A.R., Millar A.B. (2001). The balance between collagen synthesis and degradation in diffuse lung disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 18, 27–33.
13. Armstrong L., Thickett D.R., Mansell J.P. et al. (1999). Changes in collagen turnover in early acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160, 1910–1915.
14. García-Bolao I., Lopez B., Macías A. et al. (2008). Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.*, 29, 898–906.
15. Selman M., Montañó M., Ramos C., Chapela R. (1986). Concentration, biosynthesis and degradation of collagen in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 41, 355–359.
16. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. (2015). *Almanac for Extrapulmonary Tuberculosis*. Novosibirsk: Sibprint, 247 p.
17. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. (2014). Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection. *PLoS One*, 9 (6): e100770. doi: 10.1371/journal.pone.0100770.

18. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et al. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study // *Urology*. 2013 May. Vol. 81 (5). P. 1018–1023. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.053.
19. Hu Y., Niu X., Wang G. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model // *Andrology*. 2016 Nov. Vol. 4 (6). P. 1209–1216. doi: 10.1111/andr.12273.
20. Горбунова Е.Н., Крупин В.Н., Давыдова Д.А. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы // *Совр. технологии в медицине*. 2011. № 1. С. 79–83.
21. Неймарк А.И., Киптилов А.В., Лапий Г.А. Клинические и патоморфологические особенности хронического простатита у рабочих химического производства // *Урология*. 2015. № 6. С. 68–73.
22. Зайцев А.В., Пушкар Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Хронический бактериальный простатит, расстройства мочеиспускания у мужчин и фиброз предстательной железы // *Урология*. 2016. № 4. С. 114–121.
23. Филимонов П.Н., Кульчавеня Е.В. Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом // *РМЖ*. 2019. Т. 27, № 2. С. 39–41.
24. Пушкар Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в терапии хронического простатита // *Иммунология*. 2006. Т. 27, № 2. С. 119–121.
25. Пушкар Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в лечении хронического простатита // *Урология*. 2006. № 6. С. 26–28.
26. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Пульбере С.А., Макаров О.В., Михайликов Т.Г. Оценка клинической эффективности препарата Лонгидаза® в комплексном лечении больных хроническим простатитом // *Эффект. фармакотерапия*. 2012. № 43. С. 22–25.
27. Ходырева Л.А., Дударева А.А., Карпов В.К. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита // *Эффект. фармакотерапия*. 2014. № 32. С. 10–15.
28. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии в комплексном лечении хронического простатита // *Consilium medicum*. 2008. Т. 10, № 4. С. 114–117.
29. Авдошин В.П., Михайликов Т.Г., Андрюхин М.И., Олшанская Е.В., Пульбере С.А. Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом лонгидаза 3000 МЕ // *Клин. фармакология и терапия*. 2010. Т. 19, № 4. С. 93–97.
30. Шатохин М.Н., Мальцев В.Н., Конопля А.И., Теодорович О.В. Клинико-иммунологическая эффективность различных лекарственных форм лонгидазы у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2010. Т. 9, № 2. С. 327–331.
18. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et al. (2013). Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study. *Urology*, 81 (5), 1018–1023. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.053.
19. Hu Y., Niu X., Wang G. et al. (2016). Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model. *Andrology*, 4 (6), 1209–1216. doi: 10.1111/andr.12273.
20. Gorbunova E.N., Krupin V.N., Davydova D.A. (2011). Chronic inflammation and fibrosis as risk factors for prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Modern Technologies in Medicine*, 1, 79–83. In Russ.
21. Neimark A.I., Kiptilov A.V., Lapii G.A. (2015). Clinical and pathomorphological features of chronic prostatitis in chemical industry workers. *Urologiia*, 6, 68–73.
22. Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. (2016). Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. *Urologiia*, 4, 114–121.
23. Filimonov P.N., Kulchavenya E.V. (2019). Consequences of excessive fibrosis formation in patients with chronic prostatitis. *Russian Medical Journal*, 27 (2), 39–41.
24. Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Segal A.S. (2006). Longidaza in therapy of chronic prostatitis. *Immunology*, 27, 2, 119–121.
25. Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Segal A.S. (2006). Longidase in the treatment of chronic prostatitis. *Urologiia*, 6, 26–28.
26. Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Pulbere S.A., Makarov O.V., Mikhaylikov T.G. (2012). Evaluation of the clinical efficacy of Longidaza® in the comprehensive treatment of patients with chronic prostatitis. *Effective Pharmacotherapy*, 43, 22–25. In Russ.
27. Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Karpov V.K. (2014). Longidaza in combination therapy of chronic prostatitis. *Effective Pharmacotherapy*, 32, 10–15. In Russ.
28. Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Mikhaylikov T.G. (2008). Experience of using enzyme therapy in the comprehensive treatment of chronic prostatitis. *Consilium Medicum*, 10, 4, 114–117. In Russ.
29. Avdoshin V.P., Mikhaylikov T.G., Andryukhin M.I., Olshanskaja E.V., Pulbere S.A. (2010). Evaluation of preparate Longidasa 3000 ME in complex treatment of patients with chronic prostatitis. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 19, 4, 93–97.
30. Shatokhin M.N., Maltsev V.N., Konoplya A.I., Teodorovich O.V. (2010). Clinical and immunological efficiency of various medical forms longidaza at patients with the hyperplasia of the prostate in the combination to the chronic prostatitis. *System Analysis and Management in Biomedical Systems*, 9 (2), 327–331.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кульчавеня Екатерина Валерьевна — д-р мед. наук, профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Баранчукова Анжелика Анатольевна — канд. мед. наук, доцент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач кабинета ультразвуковой диагностики ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Образец цитирования: Кульчавеня Е.В., Баранчукова А.А. Эффективность ферментотерапии в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом (категории IIIa) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 1. С. 17–30.

ABOUT THE AUTHORS

Kulchavenya Ekaterina Valeryevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis.

Baranchukova Anzhelika Anatolyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; Doctor, Ultrasound Diagnostic Cabinet, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis.

Citation example: Kulchavenya E.V., Baranchukova A.A. (2020). The effectiveness of enzyme therapy in the comprehensive treatment of patients with chronic abacterial prostatitis (category IIIa). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 17–30.