

УРОЛОГИЯ

3

• МОСКВА •

2020

*Е. В. Кульчавеня, С. Ю. Шевченко, А. Г. Чередниченко,
А. А. Бреусов, А. А. Веницкий*

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ**

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

¹ ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

² МЦ «БИОВЭР», Новосибирск, Россия; ³ НПО «Петровакс фарм», Москва, Россия

Автор для связи: Е. В. Кульчавеня — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ ННИИТ МЗ РФ, руководитель отдела урологии, профессор кафедры туберкулеза НГМУ, Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Введение. Применение бовгиалуронидазы азоксимер способствует улучшению микроциркуляции, разрушению бактериальных пленок и снижению конгестии у больных хроническим простатитом. Данный механизм позволил предположить возможность применения препарата Лонгидаза® в диагностике латентного бактериального простатита.

Цель исследования: оценить лечебно-диагностические возможности ферментного препарата пролонгированного действия Лонгидаза® (ректальные суппозитории активностью 3000 МЕ), назначаемого больным хроническим простатитом в рутинной практике.

Материалы и методы. В открытое проспективное неинтервенционное сравнительное одноцентровое исследование были включены 39 мужчин с хроническим простатитом категорий II и IIIa. Микробиологическое исследование секрета простаты выполняли трижды: на этапе первичного обращения пациента, после двукратного введения суппозиториев Лонгидаза® 3000 МЕ и через 7 нед. С 1-го по 10-й суппозиторий Лонгидаза® применяли через 48 ч, с 11-го по 20-й — через 72 ч. Обнаружение патогена стало показанием к назначению антибиотика. Результат лечения оценивали по шкале NIH-CPSI и данным лабораторного и микробиологического анализа секрета простаты. **Результаты.** Диагностический этап. Исходно рост микрофлоры был получен у 27 (69,2%) пациентов, число лейкоцитов в секрете простаты в среднем составило $25,9 \pm 2,3$. Введение двух суппозиториев препарата Лонгидаза® увеличило число бактериовыделителей до 33 (82%). Из 12 пациентов с исходным диагнозом абактериального простатита у 7 (58,3%) двукратное применение препарата Лонгидаза® способствовало появлению патогена в секрете простаты. Количество лейкоцитов в секрете простаты в результате ферментной провокации увеличилось на 50,2%. Лечебный этап. Число пациентов с ростом микрофлоры сократилось с 33 до 7 (17,9%). Интенсивность боли снизилась в среднем до $2,2 \pm 0,4$ балла, 27 (69,2%) мужчин избавились от дизурии. Существенно улучшилось качество жизни: до $1,3 \pm 0,2$ балла. Сумма баллов по шкале симптомов снизилась в среднем с $17,3 \pm 1,9$ до $3,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Повышенное число лейкоцитов в секрете простаты сохранилось только у 5 (12,8%) мужчин.

Заключение. Бактериальный простатит во многих случаях остается недиагностированным. Ректальные суппозитории Лонгидаза® могут быть рекомендованы для диагностики латентной бактериальной формы хронического простатита, поскольку способствуют выявлению инфекции и воспаления.

К л ю ч е в ы е с л о в а: хронический простатит, диагностика, лечение, ферментотерапия, Лонгидаза®, латентный хронический бактериальный простатит, андролог, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г., Бреусов А.А., Веницкий А.А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите. Урология. 2020;3:56–62

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.3.56-62>

Введение. Несмотря на множество исследований, посвященных этиологии, патогенезу, диагностике и лечению хронического простатита, до сих пор многие вопросы остаются открытыми [1, 2]. Насколько широко распространен простатит? Следует ли считать истинным простатитом только бактериологически верифицированное заболевание? Какой микробный титр следует признать диагностически значимым? Достаточно ли рутинных микробиологических тестов или существует большой пул некультивируемых микроорганизмов, выявить которые можно только молекулярно-генетическими методами?

Охарактеризовать воспалительный процесс непросто, поскольку этиологическим фактором могут быть как типичные, так и атипичные уропатогены. Типичные уро-

патогены (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) в 85% случаев являются активными или умеренными продуцентами биопленок [3]. Это позволяет бактериям поддерживать свое присутствие в ацинусах, не вызывая реакции со стороны органа и провизорной защиты организма. Они определяются диагностическими тестами только при высвобождении из состава биопленки, что требует какого-либо воздействия извне, например применения протеолитических ферментов. Проблема бактериальной идентификации связана и с наличием трудновываемых внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др.), которые часто не появляются на наружных слизистых оболочках из-за закупорки ацинусов

и сдавления воспаленными отечными массами протоков железы [4, 5].

Кокрановский обзор [6] по фармакологической терапии больных хроническим простатитом включил только контролируемые рандомизированные исследования. Было проанализировано 99 исследований по применению 16 типов медикаментозного лечения. Обнаружено, что прием α -адреноблокаторов снижал сумму баллов по шкале симптомов NIH-CPSI на 2–8 баллов, но осложнялся побочными реакциями, в первую очередь головокружением и падением артериального давления. Исследования по назначению α -адреноблокаторов при простатите авторы обзора квалифицировали как основанные на доказательной базе низкого и очень низкого качества. Более высокое качество имели исследования по применению ингибиторов 5 α -редуктазы, антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Авторы не нашли подтверждения оправданности назначения аллопуринола, локальной ботулинотерапии, методов традиционной китайской медицины. Да, есть данные о положительном влиянии назначаемых при простатите пентозана, уроваксама, антихолинэргических препаратов, прегабалина, антидепрессантов, нового анальгетика танезумаба, но уровень доказательной базы колеблется от низкого до среднего [6]. Вместе с тем хроническое воспаление без адекватной этиопатогенетической терапии закономерно завершается фиброзом, что приводит/усугубляет нарушение мочеиспускания, вызывает эректильную дисфункцию, нарушает локальную микроциркуляцию [7–9].

В связи с этим важно оценить вклад противфиброзной терапии в диагностику и лечение хронического простатита.

Цель исследования: оценить лечебно-диагностические возможности ферментного препарата пролонгированного действия Лонгидаза® (ректальные суппозитории активностью 3000 МЕ), назначаемого больным хроническим простатитом в рутинной практике.

Материалы и методы. В открытое проспективное неинтервенционное сравнительное одноцентровое исследование включены 44 последовательно обратившихся к урологу пациента с жалобами, характерными для хронического простатита.

Тридцать девять из них соответствовали **критериям включения:**

- возраст от 18 до 49 лет включительно;
- диагноз «хронический бактериальный простатит (ХБП)», категория II по классификации NIH: присутствие в секрете простаты, полученном путем изгоняющего массажа, не менее 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии и обнаружение патогенной микрофлоры в дериватах половых желез; суммарное количество баллов по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI 15 и более;
- диагноз «хронический абактериальный простатит (ХАП) с признаками воспаления», категория IIIa по классификации NIH (присутствие в секрете простаты, полученном путем изгоняющего массажа, не менее 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии; суммарное количество баллов по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI 15 и более; роста флоры в дериватах половых желез нет) в течение не менее 2 лет;
- отсутствие эпизодов лечения антибактериальными препаратами по любой причине за последние 30 дней до включения;
- прекращение приема обезболивающей терапии за 1 нед. до включения;

– согласие на использование барьерного метода контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед. после.

Критерии исключения:

- любые онкологические заболевания;
- любые соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- любые инфекционные заболевания (включая туберкулез и заболевания, передаваемые половым путем) в стадии обострения/активного воспаления;
- ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)-инфекция в любой стадии;
- алкоголизм и наркомания;
- наличие инородных тел в мочевом пузыре;
- наличие постоянного катетера (стомы) в мочевом пузыре;
- бессимптомное течение заболевания или суммарное количество баллов по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI менее 15;
- обострение геморроя.

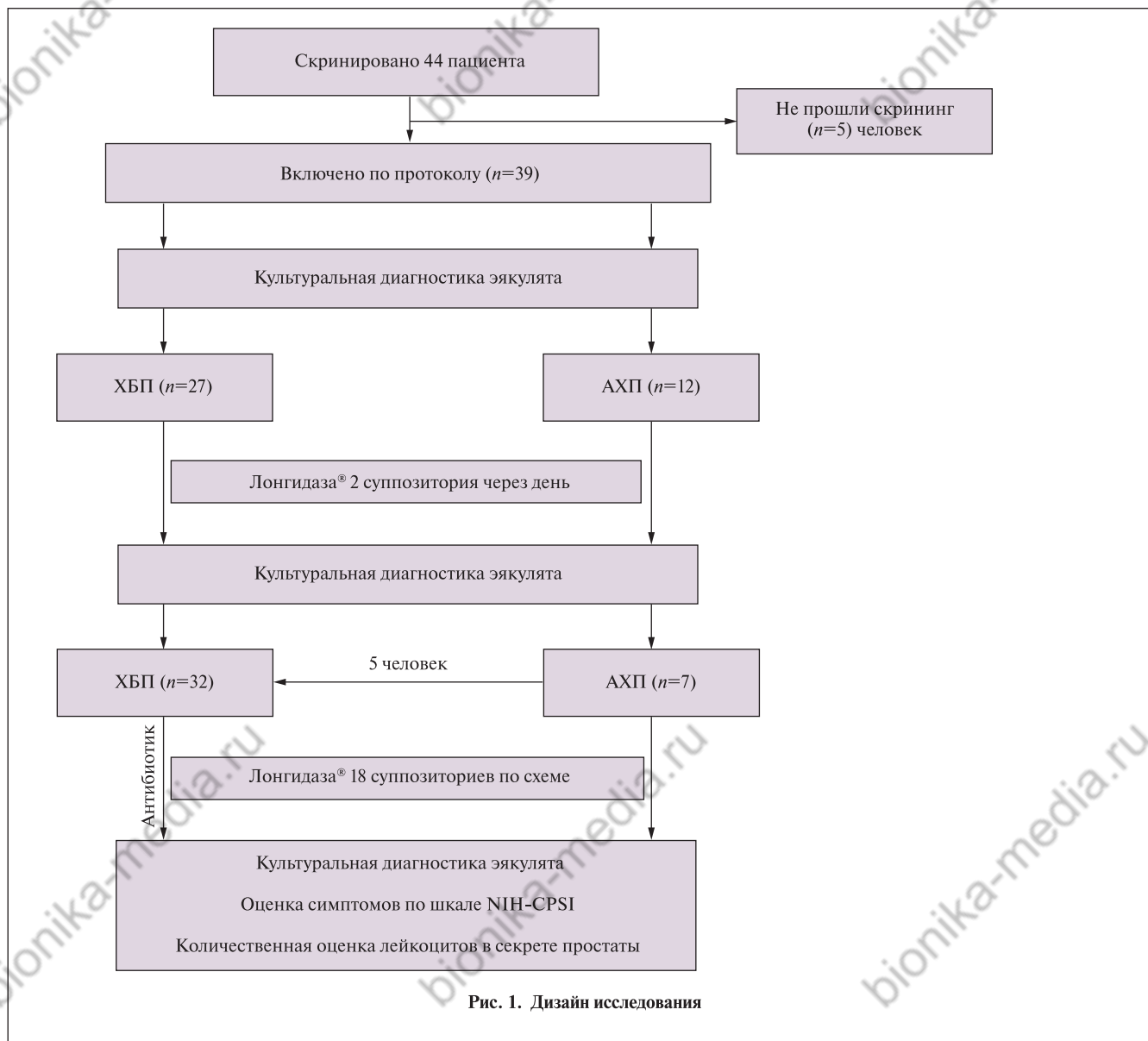
Все пациенты добровольно согласились принять участие в исследовании и подписали информированное согласие (рис. 1).

В первый визит проводили опрос, осмотр, физикальное обследование, включившее пальцевое ректальное с забором секрета для световой микроскопии и микробиологического исследования, анализ опросника NIH-CPSI, переведенного на русский язык; оценивали критерии включения и исключения.

Каждый образец секрета простаты подвергали микробиологическому исследованию посредством времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex («Bruker», Германия). Видовую идентификацию и определение антибиотикорезистентности проводили на комбинированных панелях BDPhoenix™ с применением автоматической системы идентификации микроорганизмов и определения антибиотикочувствительности Phoenix 100 («Becton Dickinson», США). Для стандартизированного диск-диффузионного метода использовали диски, импрегнированные антибиотиками, агар Мюллера–Хинтона и диспенсеры для нанесения дисков Bio-Rad (США).

Внутренний контроль качества определения чувствительности к антибиотикам осуществлен с использованием контрольных штаммов (ATCC – American Type Culture Collection), рекомендуемых МУК 4.2.1890-04 МЗ РФ, серия LyfoCults Plus («bioMérieux», Франция). Внешний контроль качества осуществлен путем регулярного участия в соответствующих циклах Федеральной внешней оценке качества.

После этого пациентам назначали препарат Лонгидаза® (МНН: бовгиалуронидаза азоксимер в суппозиториях активностью 3000 МЕ) с первым введением в день включения в исследование и повторным – через 48 ч. Через 1 сут. после введения второго суппозитория пациенты являлись на второй визит. От них повторно получали секрет простаты для микробиологического исследования, по результатам которого распределяли в одну из групп: в группу ХБП (в том числе латентно-бактериального, при котором патогенная микрофлора выявлена только после ферментотерапии) и группа ХАП с признаками воспаления. Пациенты обеих групп получали препарат Лонгидаза® в ректальных суппозиториях по 3000 МЕ по схеме: 10 введений 1 раз в 2 дня (включая 2 первых диагностических), а затем 1 раз в 3 дня еще 10 введений, всего на курс 20 суппозиторий в течение семи недель. Пациенты группы ХБП дополнительно получали антибиотик в соответствии с чувствительностью патогена, преиму-



щественно диспергируемую форму доксициклина и/или джозамицин.

В целом микробиологические исследования секрета простаты каждому пациенту выполняли трижды: исходно, после двукратного введения суппозитория Лонгидаза® и через 7 нед. (с 1-го по 10-й суппозиторий вводили через 48 ч, с 11 по 20-й – через 72 ч).

Оценку эффективности пролонгированного фермента, введенного ректально, в диагностике латентно-бактериального хронического простатита проводили по первичным и вторичным критериям. Первичным критерием служило увеличение исходного титра бактерий в секрете/эякуляте после применения суппозитория Лонгидаза® 3000 МЕ; вторичным – обнаружение новых бактериальных агентов после применения суппозитория Лонгидаза® 3000 МЕ.

Оценку эффективности лечения пациентов с ХБП провели по следующим показателям:

- уменьшение суммы баллов по шкале симптомов NIH-CPSI;
- нормализация/существенное уменьшение числа лейкоцитов в секрете простаты;
- исчезновение/существенное уменьшение бактериальной обсемененности секрета простаты.

Оценку эффективности лечения пациентов с ХАП провели по тем же критериям, за исключением последнего пункта.

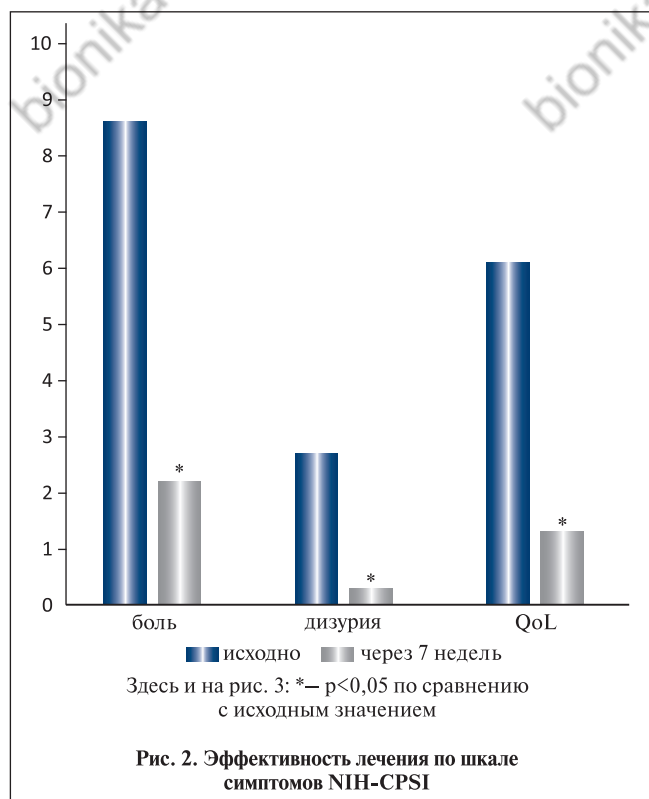
О безопасности ферментотерапии в лечении ХБП судили по результатам качественной и количественной оценки нежелательных явлений.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica-8. Для сравнения долей больных с тем или иным признаком применен критерий χ^2 .

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Всего в исследование были включены 39 пациентов в возрасте от 28 до 49 лет (средний возраст – $38,4 \pm 3,6$ года). Все завершили полный курс лечения.

На момент включения в исследование посевы были положительными у 27 (69,2%) пациентов и только 12 (30,8%) мужчин можно было отнести к истинно абактериальному простатиту с признаками воспаления, поскольку секрет простаты был стерил. Введение двух суппозитория Лонгидаза® с периодичностью 48 ч и повторный массаж предстательной железы увеличили число бактериовыделителей до 32 (82%). У 7 (58,3%) из 12 пациентов с первоначальным диагнозом ХАП двукратное применение суппозитория Лонгидаза® способствовало выявлению патогена в секрете простаты.



На первом визите лейкоциты при световой микроскопии нативного мазка секрета простаты, полученного путем изгоняющего массажа предстательной железы, визуализировались у всех пациентов; их количество колебалось от

18 до 38 в поле зрения, в среднем составив $25,9 \pm 2,3$ клетки. Количество лейкоцитов в секрете простаты в результате ферментной провокации увеличилось на 50,2% (до $38,9 \pm 2,1$; $p = 0,03$).

Исходно ведущим симптомом закономерно была боль. Ее интенсивность в среднем соответствовала $8,6 \pm 1,8$ балла по шкале NIH-CPSI (разброс от 7 до 10 баллов). Нарушения мочеиспускания были выражены меньше: в среднем $2,7 \pm 0,7$ балла (колебания от 2 до 4 баллов). Качество жизни пациенты оценили в среднем на $6,1 \pm 1,8$ балла (минимальное значение — 4 балла, максимальное — 8 баллов). Сумма баллов у всех пациентов была не ниже 15, что соответствует критериям включения, максимально достигала 22 балла, в среднем составив $17,3 \pm 1,9$ балла.

Положительный результат терапии отмечен всеми пациентами. Интенсивность боли по опроснику NIH-CPSI снизилась в среднем до $2,2 \pm 0,4$ балла, нарушения мочеиспускания выражались в среднем с силой $0,3 \pm 0,04$ балла, причем у 27 (69,2%) человек дизурия после лечения отсутствовала. Мочеиспускание стало свободным и безболезненным, без императивных позывов и затруднений, без ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря.

Соответственно, существенно улучшилось качество жизни (QoL): до $1,3 \pm 0,2$ балла. В среднем сумма баллов по шкале симптомов после 7-недельного курса лечения уменьшилась до $3,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), что в 4,5 раза меньше исходного (рис. 2). После лечения число пациентов с ростом микрофлоры сократилось до 7 (17,9%) (см. таблицу).

Повышенное количество лейкоцитов в секрете простаты сохранилось только у 5 (12,8%) пациентов, среднее число лейкоцитов в секрете простаты в когорте снизилось до $6,4 \pm 0,7$ клетки ($p < 0,05$; рис. 3).

Переносимость ферментотерапии была хорошей: ни в одном случае не отмечено раздражающего действия суппозитория на слизистую прямой кишки или послабляющего эффекта.

Обсуждение. По вопросу о диагностическом титре уропатогенов, определяемых в секрете простаты при верификации диагноза «бактериальный простатит», единодушия среди исследователей до сих пор нет. М.И. Коган и соавт. [10] экспериментально доказали, что трансуретральное инфицирование кроликов взвесью культуры *E. coli* в дозировке 10^3 КОЕ/мл обуславливает развитие воспаления в простате с исходом в необратимые пролиферативные изменения паренхимы. Коморбидность с безобидными на первый взгляд комменсалами (например, *Staphylococcus epidermidis*) способствует увеличению вирулентности традиционных патогенов, даже если они присутствуют в невысоком титре [11]. В выявлении патогенной микрофлоры могут помочь вспомогательные технологии. Так, А.Ю. Цуканов и соавт. [12] добились статистически значимого повышения частоты

Таблица Микробиологическая эффективность диагностического и терапевтического применения суппозитория Лонгидазы®			
Показатель	Исходно	После введения двух суппозиториях Лонгидаза®	По завершении курса лечения
Роста нет (%)	12 (30,8)	7 (17,9)*	32 (82,0)*
<i>Corynebacterium</i> spp. (%)	7 (17,9)	7 (17,9)	1 (2,6)*
<i>Staphylococcus</i> spp. (%)	15 (38,5)	19 (48,8)*	5 (12,8)*
<i>Enterococcus faecalis</i> (%)	3 (7,7)	5 (12,8)*	1 (2,6)*
<i>Streptococcus</i> spp. (%)	2 (5,1)	1 (2,6)	0*

* — статистическая значимость различий по сравнению с исходным значением при $p < 0,05$.

выявления патогенов в эякуляте инфертильных мужчин при помощи ферментной терапии препаратом Лонгидаза®, который вводили ректально через день, 5 суппозитория в курс. В этом исследовании 33% больных первично абактериальным простатитом после проведенной терапии-провокации дали рост микрофлоры в секрете простаты в клинически значимом титре. Мы обнаружили, что у 58,3% пациентов с исходным диагнозом «абактериальный простатит» двукратное применение суппозиториев Лонгидаза® способствовало выявлению патогена в секрете простаты. Обращает на себя внимание и тот факт, что после короткого диагностического курса Лонгидазой® титр возбудителей прирастал за счет *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus faecalis*. Это согласуется с данными недавно опубликованной работы, проведенной *in vitro*, в которой было показано, что Лонгидазой®, действуя на бактериальные биопленки *E. faecalis*, *E. coli* и *S. aureus*, снижает их объем более чем наполовину [13]. Таким образом, накопленный опыт позволяет заключить, что гидролитическое действие активного компонента данного лекарственного средства на матрикс биопленки позволяет высвобождать планктонные клетки из ее структуры, что подтверждают результаты недавних исследований.

Повышение уровня лейкоцитов после курса Лонгидазы® *ex juvantibus* раскрывает еще один механизм действия ферментов пролонгированного действия. Непосредственной мишенью для препарата являются молекулы глюкозаминогликанов, образуемые преимущественно соединительной тканью в очаге хронического воспаления. Они удерживают до 1000 молекул воды, что приводит к внешней компрессии протоков, а отторгающийся клеточный детрит закупоривает выходы из ацинусов предстательной железы. Ферментативное воздействие на глюкозаминогликаны и формирующиеся «пробки» обеспечивают адекватное дренирование секрета.

Тот факт, что воспаление в простате инициируется тем или иным инфекционным агентом, признается большинством исследователей. Проблемой диагностики является идентификация патогена, а проблемой лечения — рост резистентности микрофлоры к антибиотикам [5, 14]. Развивающуюся устойчивость пытаются преодолеть разными путями, проводя одновременно с антибиотикотерапией физиолечение, модифицируя методы доставки антибактериальных препаратов, назначая патогенетическую и фитотерапию [16], используя нестандартные антибиотики. Так, фосфомидин традиционно считался оптимальным при остром цистите. Однако недавние исследования показали перспективность назначения фосфомидина и больным хроническим простатитом [17, 18].

В комплексе лечения больных хроническим простатитом хорошо зарекомендовала себя противомикробная энзимотерапия. Показано, что месячный курс Лонгидазы® (по 3000 МЕ 2 раза в неделю) способствовал редукции камней предстательной железы и обеспечивал более длительный безрецидивный период больным хроническим калькулезным простатитом [19]. Авторы связывают это с более частым выявлением патогенной микрофлоры на фоне лечения Лонгидазой®, что позволяет проводить более эффективную таргетную антибактериальную терапию. Наши результаты подтверждают эту точку зрения: немало пациентов длительно наблюдались с диагнозом «абактериальный простатит», хотя на самом деле заболевание имело инфекционную этиологию. Причин тому несколько: и сложности выявления патогена методом посева, и обратимая обтурация выводных протоков желез простаты гнойно-некротическим детритом, препятствующая выходу инфицированного секрета наружу, и избыточное фиброзирование тканей вследствие хронического

воспаления, которое также вызывает обтурацию протоков. Выявить микрофлору, утратившую в силу разных причин способность к росту *in vitro*, позволяют молекулярно-генетические методы, а облегчить выход инфицированного субстрата может ферментный препарат.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что частота абактериального простатита повышена, и, соответственно, бактериальный простатит в ряде случаев (в нашем исследовании — 12,8%) остаются недиагностированными. Препарат Лонгидазой® в форме суппозиториев может быть рекомендован в качестве диагностики латентно-бактериальной формы хронического простатита, поскольку способствует выявлению инфекционного агента и воспаления. Увеличение числа лейкоцитов в секрете простаты после диагностических введений суппозиториев Лонгидазой® свидетельствует о растворении гнойно-некротического детрита, обтурирующего выводные протоки предстательной железы, и очищению очагов хронического воспаления. Наличие патогена в любом титре больных хроническим простатитом с суммой симптомов более 15 и более 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии секрета простаты служит показанием к антибактериальной терапии. Продолжение лечения данным препаратом при воспалении предстательной железы обеспечивает эффективное разрешение хронического воспаления и санацию простаты, что выражается в статистически значимом снижении выраженности симптомов, нормализации количества лейкоцитов в секрете простаты и бактериовыделении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ismailov R.S., Belousov I.I., Gudima I.A. Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology. *Urologiia* 2018;6:144–148. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С., Белоусов И.И., Гудима И.А. Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология. *Урология* 2018;6:144–148).
2. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin Ya.V. Frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;1:16–19. Russian (Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин Я.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;1:16–19).
3. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010;59(3):337–344.
4. Polackwich A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(2):132–138.
5. Weidner W., Diemer T., Wagenlehner F. Male urogenital infections. *Clinical Uro-Andrology*. Ed.: V. Miron. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. P. 205–212.
6. Franco J.V.A., Turk T., Jung J.H., Xiao Y.T., Iakhno S., Tirapegui F.I., Garrote V., Vietto V. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2020 Jan 3. Doi: 10.1111/bju.14988.
7. Filimonov P.N., Kulchavenya E.V. Consequences of excessive fibrosis formation in patients with chronic prostatitis. *RMZh*. 2019;27(2):39–41. Russian (Филимонов П.Н., Кульчавеня Е.В. Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом. *РМЖ*. 2019;27(2):39–41).
8. Kulchavenya E.V., Shveczova O.P., Breusov A.A. Rationale of use and effectiveness of Longidaza in patients with chronic prostatitis. *Urologiia* 2018;4:64–71. Russian (Кульчавеня Е.В., Швецова О.П., Бреусов А.А. Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидазы у больных хроническим простатитом. *Урология* 2018;4:64–71). Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.4:64-71>.
9. Zajcev A.V., Pushkar' D.Yu., Xody'reva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. *Urologiia*. 2016;4:114–121. Russian (Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Хронический бактериальный простатит, расстройства мочеиспускания у мужчин и фиброз предстательной железы. *Урология*. 2016;4:114–121).

10. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Todorov S.S., Ismailov R.S. Experimental evaluation of inflammatory process in the prostate caused by transurethral transmission of uropathogen in low counts. *Urologiia*. 2019;5:14–21. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Исмаилов Р.С. Экспериментальная оценка течения воспалительного процесса в простате при ее трансуретральном инфицировании низким титром уропатогена. *Урология*. 2019;5:14–21).
11. Murphy S.F., Hall C., Done J.D., Schaeffer A.J., Thumbikat P. A prostate derived commensal *Staphylococcus epidermidis* strain prevents and ameliorates induction of chronic prostatitis by UPEC infection. *Sci Rep*. 2018;8(1):17420. Doi: 10.1038/s41598-018-35818-1.
12. Czukanov A.Yu., Satybalidin D.O., Semikina S.P. Improvement of performance of semen culture in infertile men undergone to diagnostic evaluation. *Urologiia*. 2019;6:26–30. Russian (Цуканов А.Ю., Сатыбалдин Д.О., Семикина С.П. Повышение результативности микробиологического исследования эякулята при диагностике причин мужского бесплодия. *Урология*. 2019;6:26–30).
13. Bajdamshina D.R., Trizna E.Yu., Vinickij A.A., Kayumov A.R. The effect of bovgyaluronidase azoximer as either monotherapy or in combination with antibacterial drugs on the integrity of the bacterial biofilm and the vitality of microorganisms in the biofilm in vitro. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020;83:38–44. Russian (Байдамшина Д.Р., Тризна Е.Ю., Виноцкий А.А., Каюмов А.Р. Изолированное и сочетанное с антибактериальными средствами влияние bovgyaluronidazy азоксимера на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов в ней in vitro. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83:38–44).
14. Wagenlehner F., Tandogdu Z., Bartoletti R., Cai T., Cek M., Kulchavenya E., Köves B., Naber K., Perepanova T., Tenke P., Wullt B., Bogenhard F. and Bjerklund Johansen T.E. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens* 2016;5:1–8. Doi:10.3390/pathogens5010010
15. Palagin I.S., Suxorukova M.V., Dexnich A.V., E'jdel'shtejn M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., "DARMIS-2018" Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134–146. Russian (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйделштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *КМАХ*. 2019;21(2):134–146). Doi: <https://doi.org/10.36488/cmhc.2019.2.134-146>
16. Maurizi A., De Luca F., Zanghi A., Manzi E., Leonardo C., Guidotti M., Antonaccio F.P., Olivieri V., De Dominicis C. The role of nutraceutical medications in men with non bacterial chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome: A prospective non blinded study utilizing flower pollen extracts versus bioflavonoids. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):260–264. Doi: 10.4081/aiua.2018.4.260.
17. Almeida F., Santos Silva A., Silva Pinto A., Sarmento A. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomycin-A case report. *IDCases*. 2019;15:e00493. Doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00493.
18. Zhanel G.G., Zhanel M.A., Karlowsky J.A. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018;2018:1404813. Doi: 10.1155/2018/1404813.
19. Vinogradov I.V., Kim D.G. Method of treatment of chronic calculous prostatitis. Patent for invention RU 2534853 S1b 10.12.2014. Russian (Виноградов И.В., Ким Д.Г. Способ лечения хронического калькулезного простатита. Патент на изобретение RU 2534853 С1б 10.12.2014). Поступила 10.03.2020

Принята в печать 15.05.2020

Received 10.03.2020

Accepted 15.05.2020

Источник финансирования: Не указан

Financing source: Not specified

NEW OPPORTUNITIES OF USING GIALURONIDASE IN CHRONIC PROSTATITIS

E.V. Kulchavenya^{1,2}, S.Yu. Shevchenko¹, A.G. Cherednichenko¹, A.A. Breusov², A.A. Vinitckij³

¹TB Research Institute of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²MC "BIOVER", ³LTD «NPO "Petrovax Pharm", Moscow, Russia

Corresponding author: E.V. Kulchavenya – MD, professor, Chief Scientist at TB Research Institute of Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, professor at Department of

Tuberculosis of Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Introduction. The use of hyaluronidase contributes to improvement in microcirculation, destruction of biofilms and reducing of congestion in patients with chronic prostatitis. Based on this mechanism, the use Longidaza® for the diagnosis of latent bacterial prostatitis was suggested.

Aim. To evaluate diagnostic and treatment capabilities of the long-acting enzyme preparation Longidaza® (rectal suppositories with an activity of 3000 IU), prescribed to patients with chronic prostatitis in routine clinical practice.

Materials and methods. A total of 39 men with chronic prostatitis of categories II and IIIa were included in open, prospective, non-interventional, comparative, single-center study. A microbiological study of expressed prostate secretion (EPS) was performed three times, at baseline, after using two suppositories Longidaza 3000 IU and after 7 weeks of therapy. From the 1st to the 10th suppository, Longidaza® was used every 48 hours, then, from the 11th to the 20th suppository, it was prescribed every 72 hours. The isolation of the pathogen was an indication for the antibiotic therapy. The treatment outcome was evaluated by using NIH-CPSI scale and laboratory and microbiological analysis of EPS.

Results. Diagnostic stage. Initially, pathogens were isolated in 27 (69.2%) patients. The number of leukocytes in EPS averaged 25.9±2.3. The use of two suppositories Longidaza® increased the number of patients with isolated pathogens to 33 (82%). In 7 out 12 patients with an initial diagnosis of abacterial prostatitis, the use of two suppositories of Longidaza® contributed to isolation of the pathogen in EPS (58.3%). The number of leukocytes in the EPS after enzymatic provocation increased by 50.2%. Treatment stage. The number of patients with isolated pathogens decreased from 33 to 7 (17.9%). The pain intensity decreased on average to 2.2±0.4 points, and in 27 (69.2%) men dysuria resolved. The quality of life significantly improved up to 1.3±0.2 points. The total score on NIH-CPSI scale decreased on average from 17.3±1.9 to 3.9±0.3 ($p<0.05$). An increased number of white blood cells in EPS was seen only in 5 (12.8%) men.

Conclusion. In many cases, bacterial prostatitis remains undiagnosed. Rectal suppositories Longidaza® can be recommended for the diagnosis of the latent bacterial chronic prostatitis, since this drug contributes to detection of pathogen and inflammation.

Key words: chronic prostatitis, diagnosis, treatment, enzyme therapy, longidaza®, latent chronic bacterial prostatitis, androflor, bovhyaluronidase azoximer

For citation: Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Cherednichenko A.G., Breusov A.A., Vinitckij A.A. New opportunities of using gyaluronidase in chronic prostatitis. *Urologiia*. 2020;3:56–62.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.3.56-62>

Информация об авторах:

Кульчавеня Е.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ ННИИТ МЗ РФ, руководитель отдела урологии, профессор кафедры туберкулеза НГМУ, Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Чередниченко А.Г. — заведующий микробиологической лабораторией ФГБУ ННИИТ МЗ РФ, Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Шевченко С.Ю. — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ ННИИТ МЗ РФ, Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Бреусов А.А. — к.м.н., директор МЦ «БИОВЭР», Новосибирск, Россия

Виноцкий А.А. — к.м.н., медицинский советник, медицинский отдел ООО «НПО "Петровакс Фарм"», Москва, Россия; e-mail: VinitckiyAA@petrovax.ru. ORCID 0000-0003-1983-2256

Author information:

Kulchavenya E.V. — MD, professor, Chief Researcher at TB Research Institute of Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, professor at Department of Tuberculosis of Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Cherednichenko A.G. — Head of the Microbiological laboratory of TB Research Institute of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Shevchenko S.Yu. — Ph.D., senior researcher at TB Research Institute of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Breusov A.A. — Ph.D., director of MC "BIOVER", Novosibirsk, Russia Vinitckij A.A. — Ph.D., medical advisor, medical department of LTD «NPO "Petrovax Pharm"», Moscow, Russia; e-mail: VinitckiyAA@petrovax.ru. ORCID 0000-0003-1983-2256

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК



ЛОНГИДАЗА®

Бовгиалуронидаза азоксимер

**ТРОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
В ДЕЙСТВИИ¹**

ВОСПАЛЕНИЕ

**ОТЕК
ТКАНЕЙ**

ФИБРОЗ

ПОРВАВ С ФИБРОЗОМ, СНИМИТЕ ПРОБЛЕМУ ПРОСТАТИТА¹⁻⁵

- ❶ **РАЗРУШЕНИЮ** БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК, ЗА СЧЕТ ГИДРОЛИЗА ПИЛИСАХАРИДОВ МАТРИКСА⁶
- ❷ **СНИЖЕНИЮ** ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА В 2,8 РАЗА³
- ❸ **УВЕЛИЧЕНИЮ** КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА 27,3%²

СПОСОБСТВУЕТ:



123112, г. Москва, Пресненская Набережная, д. 12,
Башня Федерации Восток, этаж 38
E-mail: info@petrovax.ru, www.longidaza.ru.
Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

¹ этиологическое выздоровление (хламидии и/или микоплазмы после лечения методом ПЦР не обнаруживаются)

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза; 2. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дуларева А.А., Пушкарт Д.Ю. «Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом». Клиническая дерматология и венерология, № 3, 2016; 3. Ходырева Л.А., Дуларева А.А., Карлов В. «Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита»; 4. Авдошин В.П., Михайлюк Т.Г., Андреев М.И., Ольшанская Е.В., Пульберг С.А. «Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом Лонгидаза 3000 ME». Эффективная фармакотерапия в урологии № 4, 2010; 5. Баткаев Э.А., Углиц М.В. «Совершенствование комплексной терапии хронического бактериального простатита». Вестник постдипломного медицинского образования № 1, 2016; 6. Байдашина Д.Р., Тризна Е.Ю., Виницкий А.А., Каюков А.Р. Изолированное и комбинированное с антибактериальными средствами влияние бовгиалуронидазы азоксимера на целостность бактериальной биопленки и жизнедеятельность микроорганизмов в ней in vitro. «Экспериментальная и клиническая фармакология» №1 2020.

Информация для специалистов. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией. Реклама. ЛСР — 002940/07 от 01.10.2007 г. ЛСР — 000764 от 07.06.2010 г. Лонгидаза. Рекламный модуль Урология 91-20

 Petrovax