



Рандомизированное исследование эффективности Флогэнзима® (Phlogenzym®) у мужчин после трансуретральной лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы

© Сергей В. Котов^{1, 2, 3}, Сергей А. Пульбере^{1, 2}, Анвар Г. Юсуфов^{1, 3},
Андрей Д. Болотов^{1, 2}, Ренат И. Гуспанов^{1, 2, 3}, Антон П. Семенов^{1, 3},
Даниил А. Богданов^{1, 3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова [Москва, Россия]

² Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. Самым современным методом оперативного лечения гиперплазии предстательной железы (ГПЖ) является её трансуретральная лазерная энуклеация простаты (тЛЭП). Актуальным направлением исследований является поиск медикаментозных средств, позволяющих снизить частоту осложнений после тЛЭП.

Цель исследования. Оценить эффективность препарата Флогэнзим® (Phlogenzym®) в профилактике рубцовых и инфекционных осложнений после проведения тЛЭП.

Материалы и методы. В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 105 пациентов, перенёвших тЛЭП. Пациенты были разделены на две группы: в основной группе (n = 50) пациенты получали стандартную послеоперационную терапию (α1-адреноблокатор — 28 дней) в сочетании с приёмом препарата Флогэнзим® по 3 таблетки 3 раза в сутки — 30 дней; в контрольной группе (n = 55) — только α1-адреноблокатор. До оперативного вмешательства и в ходе наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев после операции проводили оценку жалоб по шкалам IPSS-QoL, МИЭФ-5, показателей общего и бактериологического анализов мочи, объёма предстательной железы, объёма остаточной мочи, данных урофлоуметрии, оценивали наличие рубцовых, инфекционных и геморрагических осложнений, а также иных нежелательных явлений.

Результаты. Среди 105 пациентов медиана предоперационного значения объёма простаты составила 90 см³, IPSS — 18 баллов, QoL — 5 баллов, пиковой объёмной скорости потока мочи — 7,9 мл/с без значимых различий между группами. Через 1 месяц после операции в основной группе уменьшение объёма простаты было более выраженным (57% против 41%; p > 0,05). К 6-му месяцу наблюдения бактериурия достоверно реже встречалась в основной группе (42% против 67%; p = 0,01). Также отмечена стойкая тенденция к уменьшению частоты рубцовых осложнений: у 3 (6,0%) пациентов в основной группе и у 7 (12,7%) — в контрольной группе (p > 0,05). Нежелательных явлений за время наблюдения отмечено не было.

Заключение. Применение препарата Флогэнзим® приводит к уменьшению отёка предстательной железы в послеоперационном периоде, достоверно снижает частоту бактериурии к 6-му месяцу наблюдения, а также демонстрирует стойкую положительную динамику снижения общей частоты рубцовых изменений в зоне оперативного вмешательства. Полученные результаты и отсутствие каких-либо выраженных побочных явлений характеризует Флогэнзим® благоприятным клиническим профилем.

Ключевые слова: гиперплазия предстательной железы; флогэнзим; лазерная энуклеация предстательной железы; осложнения; системная энзимотерапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ» (Протокол № 4 от 26 марта 2024 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: С.В. Котов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов — анализ данных, критический обзор; А.Д. Болотов — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Р.И. Гуспанов — анализ данных, критический обзор; А.П. Семенов, Д.А. Богданов — сбор данных.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Владиславович Котов; urokotov@yandex.ru

Поступила в редакцию: 29.11.2023. **Принята к публикации:** 09.04.2024. **Опубликована:** 26.04.2024.

Для цитирования: Котов С.В., Пульбере С.А., Юсуфов А.Г., Болотов А.Д., Гуспанов Р.И., Семенов А.П., Богданов Д.А. Рандомизированное исследование эффективности Флогэнзима® (Phlogenzym®) у мужчин после трансуретральной лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы. *Вестник урологии*. 2024;12(2):43-57. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-2-43-57.

Efficacy of Phlogenzym® in men following transurethral laser enucleation of prostate hyperplasia: results of a randomized trial

© Sergey V. Kotov^{1,2}, Sergey A. Pulbere^{1,2}, Anvar G. Yusufov^{1,3},
Andrey D. Bolotov^{1,2}, Renat I. Guspanov^{1,2,3}, Anton P. Semenov^{1,3},
Daniil A. Bogdanov^{1,3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

³ "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Centre [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. The most advanced and effective method of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH) is transurethral laser enucleation of the prostate (tLEP). Recently, there has been a growing interest in exploring new approaches to reduce the risk of complications following tLEP.

Objective. To evaluate the efficacy of using Phlogenzym® as part of a comprehensive treatment plan for patients following tLEP to reduce dysuria (urinary discomfort), leukocyturia (white blood cells in urine), and prevent infectious and fibrosis-related complications.

Materials & methods. An open-label, randomized trial enrolled 105 patients undergoing tLEP. The patients were randomly assigned to two groups: the study group (n=50) received standard postoperative care in combination with Phlogenzym® for 30 days, while the control group (n=55) received standard care (α1-adrenergic blocker for 28 days) only. During the follow-up period, which lasted for 1, 3, and 6 months postoperatively, complaints were evaluated using the IPSS-QoL, and IIEF-5 questionnaires, as well as indicators of urinalysis and urine culture, prostate volume measurements, residual urine volume, and uroflowmetry data.

Results. Among all patients, the median preoperative values for prostate volume, IPSS, QoL score, and median peak urine flow rate were 90 cc, 18 points, 5 points, and 7.9 mL/s, respectively, with no significant differences between the groups. One month after surgery, in the study group, there was a more significant decrease in prostate volume (57% vs. 41%), although this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). At the 6-month follow-up, bacteriuria was less common in the study group (42% vs. 67%), and there was a consistent trend toward a reduction in the incidence of fibrous complications, although these differences were not statistically significant either ($p > 0.05$). No adverse events occurred during the follow-up period.

Conclusion. Our experience suggests that the use of Phlogenzym® is safe during the postoperative period following tLEP surgery. The use of this drug leads to a reduction in prostate volume postoperatively and significantly reduces the bacteriuria by the six-month follow-up. Additionally, there is a persistent positive trend towards reducing the overall incidence of fibrotic complications in the surgical site. The results achieved and the absence of significant side effects characterize Phlogenzym® as having a favorable clinical profile.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; phlogenzym; laser enucleation of the prostate; complications; systemic enzyme therapy

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration, revised in Fortaleza (Brazil) in October 2013. **Ethical approval.** The study was reviewed by the Ethical Committee of Pirogov City Clinical Hospital No. 1 (Protocol No. 4 dated March 26, 2024). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: S.V. Kotov — supervision, study concept, study design development, critical review, data analysis, scientific editing; S.A. Pulbere, A.G. Yusufov — critical review, data analysis; A.D. Bolotov — literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; R.I. Guspanov — critical review, data analysis; A.P. Semenov, D.A. Bogdanov — data acquisition.

✉ **Corresponding author:** Sergey V. Kotov; urokotov@yandex.ru

Received: 11/29/2023. **Accepted:** 04/09/2024. **Published:** 04/26/2024.

For citation: Kotov S.V., Pulbere S.A., Yusufov A.G., Bolotov A.D., Guspanov R.I., Semenov A.P., Bogdanov D.A. Efficacy of Phlogenzym® in men following transurethral laser enucleation of prostate hyperplasia: results of a randomized trial. *Urology Herald*. 2024;12(2):43-57. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-2-43-57.

Введение

Гиперплазия предстательной железы (ГПЖ) и вызываемые ей симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) являются одними из наиболее частых поводов обращения к урологам у мужчин старшей

возрастной группы. При этом нарушения мочеиспускания вследствие ГПЖ являются одними из наиболее беспокоящих и ухудшающих качество жизни симптомов, особенно при объеме предстательной железы (ПЖ) более 80 см³ [1]. Также СНМП могут

иметь значимое влияние на эректильную функцию [2]. При наличии ГПЖ консервативное лечение $\alpha 1$ -адреноблокаторами и ингибиторами 5 α -редуктазы является первым этапом лечения, однако при неэффективности стандартной терапии, возникновении осложнений (камни мочевого пузыря, хроническая задержка мочи с уретерогидронефрозом, рецидивирующие острые задержки мочи, рецидивирующие эпизоды макрогематурии, а также инфекции нижних мочевыводящих путей) пациентам может быть рекомендовано оперативное лечение [3]. Ранее повсеместно применяемая трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) имеет ограничение по объёму ПЖ до 80 см³ [4]. Хотя технически возможно проведение ТУР при объёмах ПЖ превышающих 80 см³, однако это сопровождается значимым увеличением длительности оперативного вмешательства соответственно объёму удаляемой аденоматозной ткани. Трансуретральная лазерная энуклеация простаты (тЛЭП) при ГПЖ — одна из наиболее современных и активно внедряемых методик оперативного лечения мужчин с клинически значимой ГПЖ. Она заключается в эндоскопическом удалении аденоматозной ткани ПЖ по ходу хирургической капсулы в границах между шейкой мочевого пузыря и семенным бугорком. При наличии достаточного опыта она может рутинно применяться при различных размерах ПЖ, в том числе превышающих 80 см³. Эта методика является альтернативной открытой аденомэктомии, так как длительность операции в меньшей степени зависит от объёма удаляемой ткани по сравнению с ТУР ПЖ.

Частота осложнений и летальность после ТУР ПЖ составляют около 11,1% и 0,1% соответственно [5], а развитие лазерных технологий и внедрение тЛЭП позволило улучшить эти показатели [6 – 8]. Также процент негативных последствий операций может быть связан с сохранением беспокоящих СНМП, которые наблюдают у 30% оперированных мужчин [9]. Ряду пациентов, перенёвших тЛЭП, требуется медикаментозное лечение в отдалённом послеоперационном периоде, и на сегодняшний день нет стандартных подходов к назначению тех или иных препаратов [10]. Известно также, что интенсивность воспаления ПЖ коррелирует со степенью выраженности СНМП,

что часто является поводом для повторного обращения к врачам [11]. После тЛЭП, как и при любом эндоскопическом методе лечения ГПЖ могут развиваться инфекционные (воспаление уретры, ПЖ, яичек), рубцовые (стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря), геморрагические (гемотампонада мочевого пузыря, возникающая острая задержка мочеиспускания, необходимость проведения гемотрансфузии) осложнения. Также к осложнениям относят ретроградную эякуляцию и эректильную дисфункцию.

Актуальной является оптимизация послеоперационного ведения пациентов с целью улучшения качества жизни за счёт снижения частоты и продолжительности дизурических проявлений, а также снижения частоты негативных последствий операции. В связи с этим изучение влияния препаратов системной энзимотерапии, в частности Флогэнзима® в комплексной послеоперационной терапии является актуальным направлением исследований в данной области. Составные компоненты препарата оказывают прямое противорубцовое и противовоспалительное действие, а также обладают проводниковым эффектом, улучшая проникновение в очаг компонентов комплексной лекарственной терапии.

Цель исследования: оценить эффективность препарата Флогэнзим® (Phlogenzym®) в составе комплексного лечения пациентов, перенёвших тЛЭП с целью профилактики рубцовых и инфекционных осложнений.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 105 мужчин с ГПЖ подвергнутых тЛЭП. Исследование проводили с 2021 по 2022 годы. Набор пациентов осуществляли на клинической базе кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России — ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ». Исследование рассмотрено Локальным независимым этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» (Протокол № 4 от 26 марта 2024 года).

Критериями включения явилось проведение тЛЭП по поводу ГПЖ, возраст 50 лет и старше, общий ПСА сыворотки крови менее 10 нг/мл. Также в исследование включали мужчин с цистостомическим дренажом, уста-

новленным не более 3 месяцев до операции.

Критериями невключения являлось наличие декомпенсированных хронических заболеваний, уровень сывороточного ПСА более 10 нг/мл или подозрение на рак ПЖ наличие верифицированного рака ПЖ. Также к критериям невключения относили наличие склероза шейки мочевого пузыря или стриктуры уретры в анамнезе, уретерогидронефроз, дивертикулы мочевого пузыря или трансуретральные оперативные вмешательства в анамнезе.

После подписания информированного добровольного согласия пациентов включали в одну из групп наблюдения. Основную группу пациентов составили мужчины, получавшие с первых суток после хирургического лечения α 1-адреноблокаторы (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 4 недель) с дополнительным назначением препарата Флогэнзим®, контрольную группу — пациенты, получавшие только α 1-адреноблокаторы. Назначение Флогэнзима® состояло в приёме таблеток со дня включения в настоящее исследование по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней. В исследовании использована рандомизация с применением таблицы случайных чисел. Всем пациентам перед операцией проводили стандартную антибиотикопрофилактику согласно локальному протоколу (цефазолин 1,0 г внутривенно однократно за 30 – 60 минут до оперативного вмешательства).

Предоперационное обследование (Визит 0) состояло в сборе жалоб, анамнеза, заполнении опросников международной системы суммарной оценки симптомов болезни ПЖ (IPSS), включая оценку качества жизни, связанным с мочеиспусканием (QoL) и международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) мочевых путей с оценкой объёма остаточной мочи, урофлоуметрии, общего анализ мочи, бактериологического исследования мочи, оценке уровня общего простат-специфического антигена (ПСА) сыворотки крови. Ультразвуковые исследования проводили на аппарате Toshiba Aplio 300 (Canon Inc., "Canon-Toshiba Medical Systems Corp.", Otawara, Japan) урофлоуметрию на аппарате MMS Flowmaster ("Laborie / Medical Measurement Systems B.V.", Amsterdam, the Netherlands).

Дальнейшее наблюдение проводили

в течение 6 месяцев с повторными явками через 1 месяц (Визит 1), 3 месяца (Визит 2) и 6 месяцев (Визит 3). При каждом визите пациенты заполняли опросники IPSS-QoL и МИЭФ-5. Выполняли анализы мочи, проводили трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты, УЗИ остаточной мочи, урофлоуметрию. Наличие рубцового осложнения после тЛЭП (стриктура уретры или склероз шейки мочевого пузыря) подтверждали жалобами на преимущественно обструктивные СНМП, урофлоуметрией с характерной по форме «плато» кривой потока мочи и ретроградной уретрографией. При наличии бактериурии в сочетании с уретритом, эпидидимоорхитом или простатитом пациентам назначали соответствующую антибактериальную терапию по результатам проведённого бактериологического исследования мочи. При наличии бактериурии вне острого воспаления мочеполовых органов антибактериальную терапию не назначали.

Первичная конечная точка исследования — изучение хирургических осложнений, возникших на различных этапах лечения, включая частоту развития рубцовых осложнений (склероз шейки мочевого пузыря или стриктура уретры), частоту инфекционных осложнений или повторного назначения антибактериальных препаратов и частоту геморрагических осложнений в течение 6 месяцев после операции, вторичная конечная точка исследования — оценка функциональных исходов операций и качества жизни пациентов (опросники IPSS-QoL и МИЭФ-5), данные урофлоуметрии, а также показатели УЗИ простаты и мочевых путей.

Техника хирургии. Операции производили под спинальной анестезией с применением стандартного резектоскопа 26 Ch и биполярных электроинструментов (при необходимости) с целью дополнительно гемостаза перед морцелляцией узлов в полости мочевого пузыря. Пациентам проводили тЛЭП по стандартной методике с удалением тканей ПЖ в пределах от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка с использованием энергии гольмиевого (Ho:YAG) ("Asclepion Laser Technologies GmbH", Jena, Germany) или тулиевого волоконного (Tm:YAG) (ООО НТО «ИРЭ-Полус», Россия) лазеров. Выбор типа лазера основывался на предпочтениях хирурга и технической доступности лазера. Время катете-

ризации мочевого пузыря составило 3 дня.

Статистический анализ. Расчёты осуществляли с использованием языка программирования R version 4.1.3 ("The R Foundation for Statistical Computing", Vienna, Austria) и GraphPad Prism 10 ("GraphPad Software" Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Shapiro-Wilk. Использовали медианы показателей с указанием интерквартильного размаха — в формате Me [Q25%; Q75%]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением Mann-Whitney U test, Pearson's chi-square, также Wilcoxon signed-rank test. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В основную группу были включены 50 мужчин, в контрольную — 55. Медиана возраста мужчин составила 68 лет (от 50 до 86 лет). Цистостома до операции в основной группе наблюдалась несколько чаще по сравнению с контрольной (32% против 16%; $p > 0,05$). Медиана объёма ПЖ составила 90 см³, медиана пиковой объёмной скорости потока мочи — 7,9 мл/с (от 1,2 до 14,4 мл/с), медиана объёма остаточной

мочи — 90 мл, медиана суммарного балла IPSS — 18, медиана индекса качества жизни QoL — 5 баллов, медиана баллов опросника МИЭФ-5 — 15. Также ранее биопсия ПЖ в связи с повышением общего ПСА сыворотки крови выполнена у 23 (46%) мужчин основной и у 21 (38%) контрольной группы, медиана общего ПСА сыворотки крови составила 4,5 нг/мл. Группы по этим показателям оказались сопоставимы, до операции достоверных различий между группами мужчин по исследуемым признакам выявлено не было (табл. 1).

Пациентам была проведена тЛЭП по единой методике с использованием гольмиевого у 52 (50%) или тулиевого волоконного лазеров у 53 (50%). Влияния типа лазерного излучения на исследуемые показатели не выявлено. Медиана времени операций среди всех мужчин составила 90 минут (от 30 до 220 минут) (табл. 2). После удаления уретрального катетера медиана пиковой объёмной скорости потока мочи составила 17,3 мл/с, медиана объёма остаточной мочи — 20 мл. По этим показателям также достоверных различий между группами мужчин выявлено не было (табл. 3).

К концу 6-го месяца наблюдения среднее уменьшение балла IPSS составило 79%

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Initial characteristics of patients

Показатели Indicators	Основная группа Study group	Контрольная группа Control group
	Me [25%; 75%]	
Возраст, лет Age, years	68 [65; 72]	67 [62; 72]
ПСА общий, нг/мл Total PSA, ng/ml	5,5 [3,6; 9,2]	4,0 [2,5; 6,0]
Объём простаты, см ³ Prostate volume, cc	93 [74; 103]	84 [62; 116]
Q max, мл/с Q max, ml/s	6,8 [5,1; 9,3]	8,8 [6,2; 12,1]
PVR, мл PVR, ml	130 [55; 220]	80 [15; 230]
IPSS, баллы IPSS, score	18 [12; 25]	18 [13; 24]
QoL, баллы QoL, score	5 [4; 6]	5 [4; 6]
МИЭФ-5, баллы IIEF-5, points	13 [5; 19]	15 [6; 20]
До хирургии Before surgery	n (%)	
Цистостома Cystostomy drainage	16 (32)	9 (16)
Камни мочевого пузыря Bladder stones	6 (12)	4 (7)
Биопсия простаты Prostate biopsy	23 (46)	21 (38)

Примечание. ПСА — простат-специфический антиген; Q max — пиковая объёмная скорость потока мочи; PVR — post-void residual volume / объём остаточной мочи; IPSS — International Prostate Symptom Score / Международная система оценки симптомов болезней предстательной железы; QoL — Quality of Life / Шкала оценки качества жизни; МИЭФ-5 — Международный индекс эректильной дисфункции

Note. PSA — prostate-specific antigen; Q max — peak volumetric flow rate of urine; PVR — post-void residual volume; IPSS — International Prostate Symptom Score; QoL — Quality of Life; IIEF-5 — International Index of Erectile Function

Таблица 2. Характеристики оперативных вмешательств
Table 2. Characteristics of surgical interventions

Показатели <i>Indicators</i>	Основная группа <i>Study group</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>
	n (%)	
Гольмиевая тЛЭП <i>HoLEP</i>	21 (42)	31 (56)
Тулиевая волоконная тЛЭП <i>ThuLEP</i>	29 (58)	24 (44)
	Me [25%; 75%]	
Время операции, мин <i>Operation time, min</i>	95 [76; 120]	80 [55; 105]

Примечание. тЛЭП — трансуретральная лазерная энуклеация простаты
Note. *HoLEP* — Holmium laser enucleation of the prostate; *ThuLEP* — Thulium laser enucleation of the prostate

Таблица 3. Параметры мочеиспускания пациентов в раннем послеоперационном периоде
Table 3. Characteristics urination in the early postoperative period

Показатели <i>Indicators</i>	Основная группа <i>Study group</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>
	Me [25%; 75%]	
Q max, мл/с <i>Q max, ml/s</i>	15,0 [10,8; 22,4]	18,5 [11,4; 25,9]
PVR, мл <i>PVR, ml</i>	20 [0; 50]	20 [0; 66]

Примечание. Q max — пиковая объёмная скорость потока мочи; PVR — post-void residual volume / объём остаточной мочи
Note. *Q max* — peak volumetric urine flow rate; *PVR* — post-void residual volume

Таблица 4. Характеристики пациентов в группах к 6-му месяцу наблюдения
Table 4. Characteristics of patients in groups at the 6-month follow-up period

Показатели <i>Indicators</i>	Основная группа <i>Study group</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>
	Me [25%; 75%]	
Объём простаты, см ³ <i>Prostate volume, cc</i>	29 [28; 33]	37 [25; 43]
Q max, мл/с <i>Q max, ml/s</i>	17,1 [13,3; 25,8]	19,0 [12,3; 33,3]
PVR, мл <i>PVR, ml</i>	7 [0; 30]	20 [0; 55]
IPSS, баллы <i>IPSS, points</i>	4 [1; 7]	6 [4; 7]
QoL, баллы <i>QoL, points</i>	1 [1; 3]	1 [1; 2]
МИЭФ-5, баллы <i>IIEF-5, points</i>	16 [5; 22]	16 [8; 21]

Примечание. Q max — пиковая объёмная скорость потока мочи; PVR — post-void residual volume / объём остаточной мочи; IPSS — International Prostate Symptom Score / Международная система оценки симптомов болезней предстательной железы; QoL — Quality of Life / Шкала оценки качества жизни; МИЭФ-5 — Международный индекс эректильной дисфункции
Note. *Q max* — peak volumetric urine flow rate; *PVR* — post-void residual volume; *IPSS* — International Prostate Symptom Score; *QoL* — Quality of Life; *IIEF-5* — International Index of Erectile Function

для основной группы (с 18 до 4) и 72% — для контрольной (с 18 до 6). Показатель домена качества жизни (QoL) улучшился и равнялся 1 в обеих группах. Медиана объёма ПЖ составила 30 см³, медиана пиковой объёмной скорости потока мочи увеличилась до 17,3 мл/с, медиана остаточной мочи уменьшилась до 17 мл, медиана МИЭФ-5 составила 16 баллов. Существенных различий по показателям опросника МИЭФ-5, QoL, урофлоуметрии и УЗИ остаточной мочи в группах в течение всего времени наблю-

дения не выявлено (табл. 4).

По результатам регрессионного анализа, нацеленного на изучение влияния терапии препаратом Флогэнзим®, а также различных характеристик пациентов на величину изменения показателей суммарного балла IPSS, индекса QoL и МИЭФ-5 между дооперационными показателями и 6-му месяцем наблюдения значимого влияния на результат выявлено не было. Динамика инструментальных показателей и опросников представлена на рисунках 1 – 3.

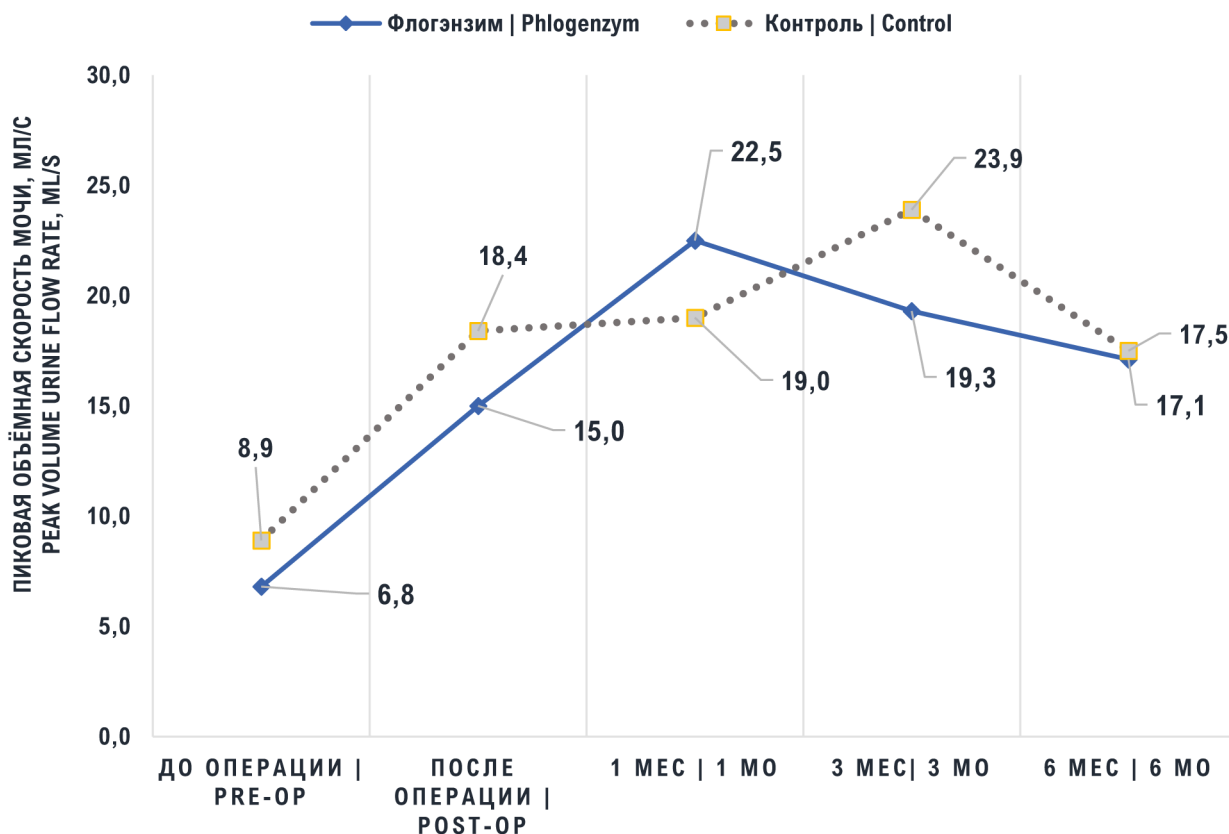


Рисунок 1. Динамика пиковой объёмной скорости потока мочи (медианы)
Figure 1. Dynamics of changes in the peak volumetric urine flow rate (medians)

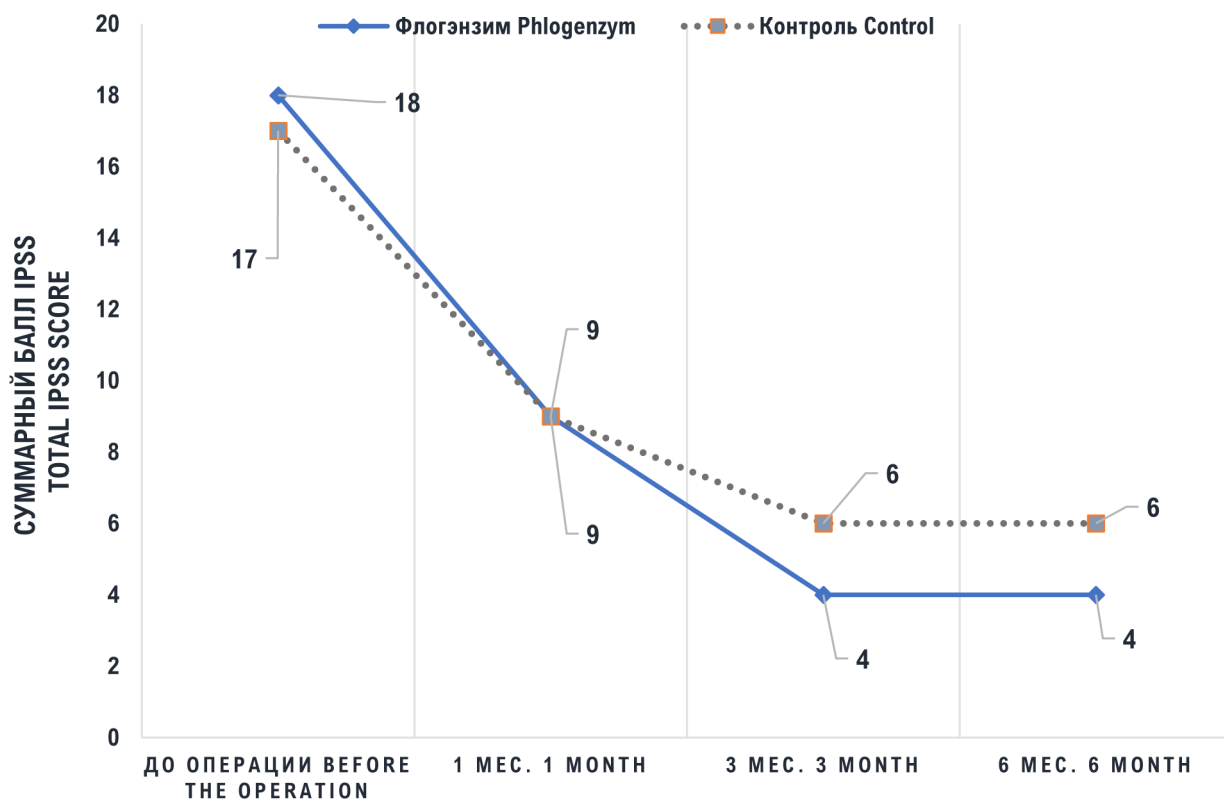


Рисунок 2. Динамика суммарного балла IPSS (медианы)
Figure 2. Dynamics of the total IPSS score (medians)

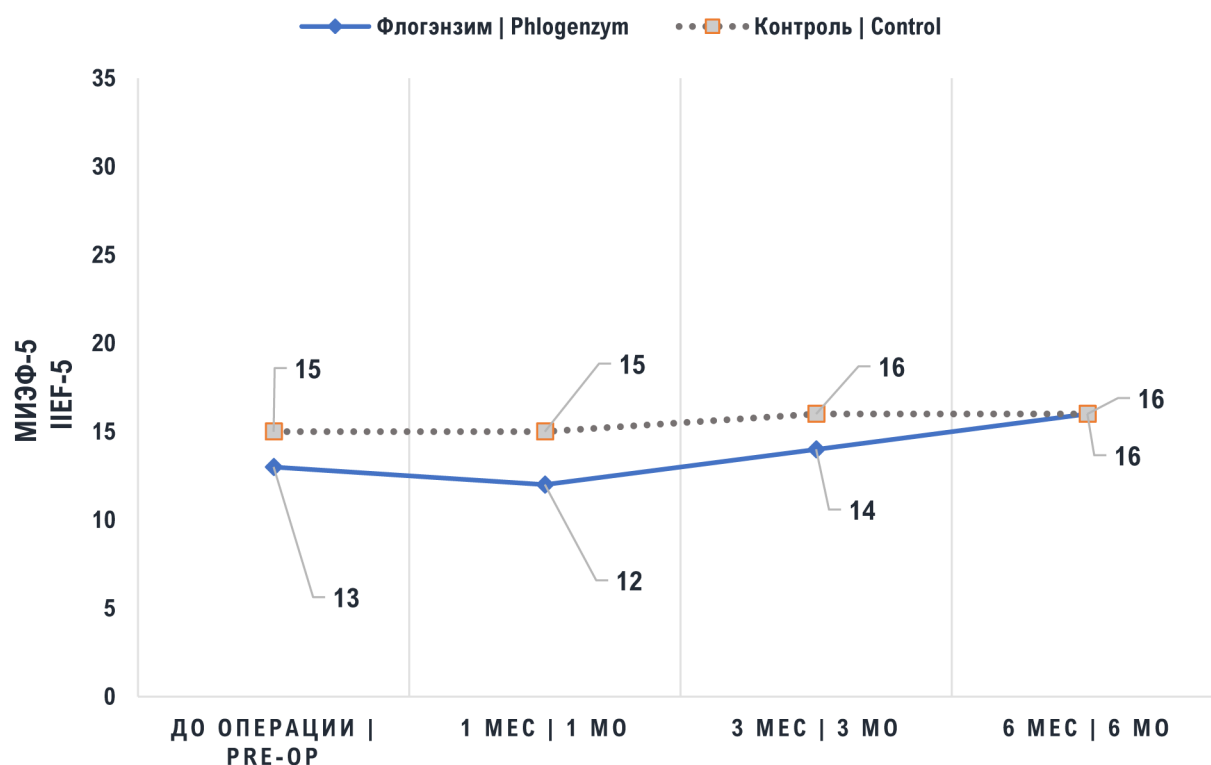


Рисунок 3. Динамика баллов МИЭФ-5 (медианы)
Figure 3. Dynamics of IIEF-5 scores (medians)

Через 1 месяц после операции в группе приёма препарата Флогэнзим® уменьшение объёма ПЖ было более выраженным (с 93 см³ до 40 см³), чем в группе контроля (с 84 см³ до 49 см³), что составило 57% и 41% соответственно, такой результат разнице объёма ПЖ в группах сохранялся на всем протяжении наблюдения. Через 3 месяца после операции по сравнению с 1 месяцем в основной группе медиана уменьшения объёма ПЖ составила 12 см³, в контрольной — 16 см³ (на 30% и 31% соответственно). Через 6 месяцев после операции на фоне лечения препаратом Флогэнзим® медиана объёма ПЖ составила 29 см³ в основной по сравнению с 37 см³ в контрольной группе ($p > 0,05$) (рис. 4).

К 6-му месяцу наблюдения выявлены достоверные различия в частоте бактериурии (42% в группе приёма Флогэнзима® против 67% в контрольной, $p = 0,01$), остальные показатели общего анализа мочи и бактериологического исследования мочи у пациентов к 6-му месяцу наблюдения представлены в таблице 5.

По результатам наблюдения отмечена стойкая тенденция к уменьшению частоты формирования стриктур уретры или

склероза шейки мочевого пузыря на фоне приёма препарата Флогэнзим® (в основной группе — у 3 больных, в контрольной группе — у 7 мужчин, $p > 0,05$). Вмешательства по поводу рубцовых осложнений проведены в основной группе у 3 пациентов, а в контрольной группе — у 4 мужчин. Геморрагические осложнения с гемотампонадой мочевого пузыря встретились только у 3 мужчин в группе контроля (5,5%). Гемотампонада во всех случаях разрешалась катетеризацией мочевого пузыря катетером Foley, эвакуацией сгустков, установкой системы постоянного орошения мочевого пузыря на сутки и последующим удалением уретрального катетера через 2 – 3 суток. Ни одному из мужчин не потребовалась геотрансфузия. Оценка частоты осложнений представлена в таблице 6.

Обсуждение

ТЛЭП является одной из наиболее совершенных методик оперативного лечения, различных по объёму форм ГПЖ. Однако, несмотря на внедрение современных технологий и методик, частота осложнений после ТЛЭП сохраняется на значимом уровне. По результатам обзора и мета-анализа

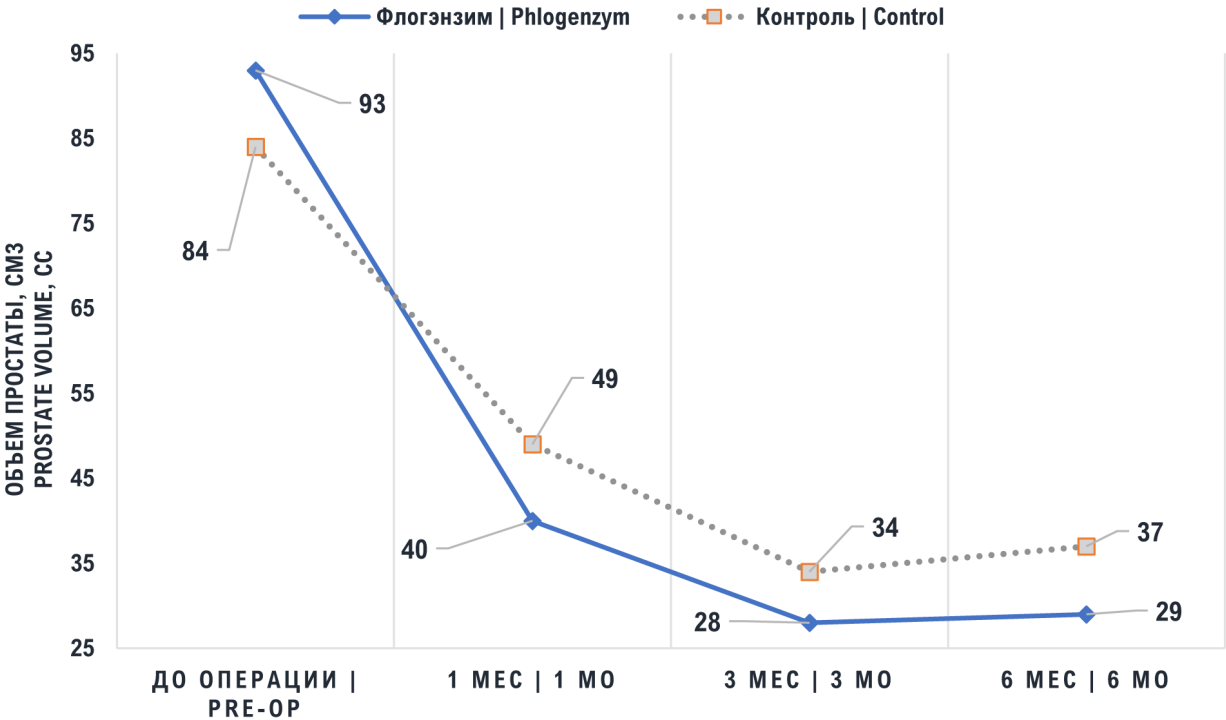


Рисунок 4. Динамика объёма предстательной железы (медианы)
Figure 4. Dynamics of changes in prostate volume (medians)

Таблица 5. Показатели анализов мочи на 6 месяце исследования
Table 5. Indicators of urine tests at the 6-months follow-up

№ Визита Visit No.	Показатели анализов мочи Indicators of urine tests	Основная группа Study group	Контрольная группа Control group n (%)
Визит 3 (6 месяцев) Visit 3 (6 months)	Лейкоцитурия Leukocyturia	24 (48)	25 (45)
	Эритроцитурия Erythrocyturia	6 (12)	5 (9)
	Бактериурия* Bacteriuria*	21 (42)	37 (67)

Примечание. * — $p < 0,05$, Pearson's chi-square
Note. * — $p < 0.05$, Pearson's chi-square

Таблица 6. Осложнения после трансуретральной лазерной энуклеации простаты
Table 6. Complications following the transurethral laser enucleation of the prostate

Показатели Indicators	Основная группа Study group	Контрольная группа Control group
Инфекционные осложнения / назначение антибактериальных препаратов Infectious complications /prescription of antibacterial drugs	6,0% (3 из 50)	7,3% (4 из 55)
Стриктуры уретры и / или склероз шейки мочевого пузыря Urethral strictures and/or bladder neck sclerosis	6,0% (3 из 50)	12,7% (7 из 55)
Вмешательства по поводу стриктуры уретры и / или склероза шейки мочевого пузыря Surgery due to urethral strictures and/or bladder neck sclerosis	6,0% (3 из 50)	7,3% (4 из 55)
Геморрагические осложнения Hemorrhagic complications	0% (0 из 50)	5,5% (3 из 55)

эффективности и безопасности тЛЭП, проведённого J. Chen et al. (2022), частота стрессового недержания мочи выявлена суммарно в 2,4%, склероза шейки мочевого пузыря — в 3,4%, а стриктуры уретры — в 2,4% случаев [12]. В работе J.K. Park et al. (2019) частота стриктур уретры в одной из групп достигла 6,45% [13]. Для сравнения при ТУР ПЖ частота рубцовых осложнений варьируется в пределах 1,2 — 29%, что связано с разными критериями, которые авторы используют для постановки диагноза послеоперационной стриктуры [14 – 16]. Лечение пациентов со стриктурами уретры после трансуретральных вмешательств зачастую является многоэтапным и нередко требует применения различных реконструктивных операций [17]. К процессам с негативными последствиями после тЛЭП относятся бактериальное инфицирование с формированием биоплёнок, сохраняющееся воспаление с включением механизмов патологического заживления через избыточную продукцию соединительной ткани и исходом в фиброз, а также отёк и нарушение на этом фоне микроциркуляции в тканях ПЖ.

Системная энзимотерапия (СЭТ) — это современный метод лечения, основанный на применении комбинации высокоактивных гидролитических ферментов растительного и животного происхождения, действующих кооперативно на физиологические и патофизиологические процессы, оптимизируя иммуно-воспалительные реакции. Флогэнзим® — препарат новой генерации СЭТ, в его состав вошли трипсин, бромелаин и рутин. Преимуществом полиэнзимных препаратов перед моноэнзимными препаратами, содержащими компоненты одного происхождения, является кооперативность, потенцирование, взаимное усиление биологической активности в отношении субстратов.

Основные терапевтические действия препарата Флогэнзим®, относящегося к СЭТ:

- противовоспалительное (оптимизация течения воспалительного процесса);
- иммуномодулирующее;
- тромбо- и фибринолитическое, антиагрегантное;
- потенцирующее эффективность антибиотикотерапии и разрушение биоплёнок;
- уменьшающее частоту побочных эффектов антибиотикотерапии.

Противовоспалительное действие СЭТ происходит за счёт антикининового действия (восстановления баланса цитокинов и реализации физиологического воспалительного процесса), активации фагоцитоза, расщепления и элиминации тканевого детрита из очага воспаления и улучшения микроциркуляции, что приводит к уменьшению отёка тканей [18]. Иммуномодулирующее действие, тесно связанное с противовоспалительным, происходит за счёт активации моноцитов-макрофагов, элиминации циркулирующих иммунных комплексов и снижения активности системы комплемента, модуляции функциональной активности мононуклеарных фагоцитов — продуцентов провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1b, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) ингибирования экспрессии различных классов адгезивных молекул (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, селектины, интегрин альфа-L). Ферменты повышают цитотоксический эффект макрофагов и Natural killer-клеток, повышают фагоцитарную активность клеток, а также увеличивают способность Fc-рецепторов макрофагов к взаимодействию с антигенами и клетками. Так было выявлено увеличение активности макрофагов и Natural killer-клеток [19, 20].

Другим важным с практической точки зрения, является аспект возможного антифиброзного эффекта, а также сочетание ферментов с антибактериальными препаратами. Предупреждение избыточного образования спаек и фиброза при использовании системной энзимотерапии оказывается за счёт снижения концентрации факторов увеличения фиброза и перитонеальных спаек (к ним можно отнести трансформирующий фактор роста-β, рецептор эпидермального фактора роста, фактор роста эндотелия сосудов и др.) [18, 21 – 23]. Основным белковым фактором, стимулирующим процесс фиброза в органах и тканях человека, считаются белки трансформирующего фактора роста-β. Кишечная абсорбция протеиназ запускает образование трансформирующего фактора роста-β-связывающих видов α2-макроглобулина в крови. Таким образом, чем больше комплексов α2-макроглобулин-трансформирующего фактора роста-β, тем меньше концентрации трансформирующего фактора роста-β в тканях. Ферменты Флогэнзим® при приёме внутрь за счёт свя-

зывания снижают уровень трансформирующего фактора роста- β в тканях и предотвращают избыточное развитие фиброза [24].

Также стоит упомянуть о сочетании ферментов с антибактериальными препаратами, поскольку ранее было установлено, что оно увеличивает чувствительность патогенной флоры [25]. СЭТ снижает частоту передачи плазмидных генов антибиотикостойчивости в бактериальных биоплёнках за 1 день в 2 раза, а через 7 дней в 3 раза и разрушает бактериальные плёнки, что снижает риск развития резистентности к антибиотикам [26]. Кроме того, за счёт снижения воспалительного отёка и улучшения микроциркуляции, СЭТ способствует лучшему проникновению антибиотика и повышению его концентрации в поражённой ткани [27].

В связи с вышеизложенным нами проведено проспективное исследование применения препарата Флогэнзим® с целью снижения частоты осложнений после тЛЭП у мужчин в рутинной практике. Проводилось сравнение стандартной схемы послеоперационной терапии и комплексной схемы лечения, включающей метод СЭТ, на результаты оперативного лечения пациентов с ГПЖ. Предполагается, что СЭТ может улучшить результаты оперативного лечения пациентов посредством снижения частоты и продолжительности дизурических проявлений в раннем послеоперационном периоде, а также снижения частоты рубцовых осложнений в позднем послеоперационном периоде.

В нашей работе показатели техники выполнения тЛЭП, а именно медианы длительности операции (95 минут — для основной группы, 80 — для контрольной), длительность катетеризации (3 дня у пациентов) сопоставимы с данными литературы. Применение двух видов энергий тЛЭП гольмиевым и тулевым волоконным лазерами не выявило преимуществ одного из лазеров над другим, а доля мужчин с тулевой и гольмиевой тЛЭП в группах сопоставима.

Качество жизни и качество мочеиспускания у мужчин после операции в нашей работе соответствовало данным других авторов [12]. Так, по сравнению с дооперационными показателями к 6-му месяцу наблюдения среднее уменьшение суммарного балла IPSS составило 79% и 72%, а средний показатель домена качества жизни (QoL)

улучшился и стал равен 1 в основной и контрольной группе соответственно. Пиковая объёмная скорость потока мочи у мужчин спустя 6 месяцев наблюдения оказалась сопоставима в обеих группах с медианой, превышающей 17 мл/с. Таким образом, группы мужчин на фоне препарата Флогэнзим® и стандартной терапии имели схожую динамику послеоперационных жалоб и послеоперационной скорости потока мочи.

Проблемы инфекционных осложнений после тЛЭП связаны с патогенностью микроорганизма с одной стороны, и с факторами, препятствующими проникновению антибактериальных препаратов, — с другой. Только некоторые препараты в достаточной мере способны проникать в секрет ПЖ [28]. Предположение, что при сочетанном применении с антибактериальными средствами Флогэнзим® повышает их эффективность в отношении бактерий в составе биоплёнок, увеличивая проникновение антибактериальных средств к клеткам бактерий в биоплёнке и обеспечивая потенцирование их антибактериального эффекта, нашло своё подтверждение в литературе [26, 27, 29].

В нашей работе группы сравнения имели сходную частоту симптоматической бактериурии. Также, несмотря на сопоставимую частоту лейкоцитурии и бактериурии в ближайшие месяцы после операции, по прошествии 6 месяцев отмечено значимое уменьшение частоты бактериурии в группе препарата Флогэнзим® (42% против 67%, $p = 0,01$). Частота инфекционных осложнений и повторного назначения антибактериальных препаратов оказалась сопоставимой в группах (6,0% против 7,3%).

Клинически противовоспалительное действие препарата в настоящей работе также выразилось в большей степени уменьшением отёка ПЖ. Так, объём ПЖ через 1 месяц на фоне лечения препаратом Флогэнзим® уменьшился в большей степени, и медиана объёма ПЖ составила 40 см³ против 49 см³ в контрольной группе, несмотря на то, что этот показатель до операции был на 10 см³ больше в основной группе (84 см³ и 93 см³ соответственно). Это объясняется снижением отёчности, улучшением микроциркуляции, усилением обмена веществ в тканях, облегчением движения жидкости в межклеточном пространстве, рассасыванием воспалительных экссудатов, гематом, инфильтратов.

Помимо того, в нашей работе выявлена стойкая тенденция к меньшей частоте рубцовых осложнений более чем в 2 раза (на 57%) в группе пациентов, принимавших Флогэнзим® (6% против 12,7% — в контрольной). Частота встречаемости послеоперационных стриктур сопоставима с результатами других авторов [30]. Стоит отметить, что часть пациентов контрольной группы с субкомпенсированными стриктурами воздержались от повторной операции и решили продолжить динамическое наблюдение, не осознавая риски дисфункции мочевого пузыря в дальнейшем (в основной группе коррекция рубцовых осложнений проведена всем 3 пациентам, в контрольной — 4 из 7). При этом статистический анализ не выявил значимости различий по данному показателю, что может быть связано с малой частотой встречаемости такого осложнения и ограниченной выборкой, однако результат снижения частоты рубцовых осложнений на фоне приёма препарата Флогэнзим® является обнадеживающим. В таком случае для оценки их формирования нужно более продолжительное наблюдение, так в современных рандомизированных клинических исследованиях, оценивающих результаты тЛЭП, сроки наблюдения составляют от 1 до 3 лет [12].

Согласно данным ранее проведённых работ, СЭТ характеризуются отсутствием выраженных побочных действий и хорошей переносимостью. Также в настоящей работе при использовании препарата Флогэнзим® у исследуемых нами мужчин не отмечено побочных явлений. Отказа от приёма препарата не было, а завершение

всеми пациентами полного курса приёма препарата свидетельствует о хорошей переносимости терапии. Можно сделать вывод, что клинически важным направлением терапии мужчин после тЛЭП может быть оправданным назначение препаратов системной энзимотерапии, в частности препарата Флогэнзим® с целью профилактики и лечения фиброза в ПЖ в том числе с целью снижения частоты рубцовых осложнений после операции, с учётом необходимости проведения дальнейших научных работ в этом направлении.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имело ограничение в связи с небольшим сроком наблюдения за пациентами в течение 6 месяцев. Планируется дополнительное обследование пациентов для выявления долгосрочных фиброзных осложнений.

Заключение

Наш опыт свидетельствует о безопасности применения препарата Флогэнзим® в раннем послеоперационном периоде после проведения тЛЭП. Полученные результаты и отсутствие каких-либо выраженных побочных явлений характеризует Флогэнзим® благоприятным клиническим профилем.

Ключевые моменты. Препарат Флогэнзим®: 1) способствует большему уменьшению отёка ПЖ через 1 месяц после операции; 2) достоверно снижает частоту бактериурии к 6 месяцу наблюдения; 3) обеспечивает стойкую тенденцию к снижению общей частоты рубцовых изменений в зоне оперативного вмешательства.

Список литературы | References

1. Zhang MW, El Tayeb MM, Borofsky MS, Dauw CA, Wagner KR, Lowry PS, Bird ET, Hudson TC, Lingeman JE. Comparison of Perioperative Outcomes Between Holmium Laser Enucleation of the Prostate and Robot-Assisted Simple Prostatectomy. *J Endourol.* 2017;31(9):847-850. DOI: 10.1089/end.2017.0095
2. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44(6):637-649. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.08.015
3. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015;67(6):1099-1109. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.038
4. Oelke M, Kirschner-Hermanns R, Thiruchelvam N, Heesakkers J. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(3):322-326. DOI: 10.1002/nau.22222
5. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of

- 10,654 patients. *J Urol*. 2008;180(1):246-249.
DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.058
6. Пешехонов К.С., Шпиленя Е.С., Комяков Б.К., Бурлака О.О., Саргсян М.С. Сравнительный анализ резекционной и энуклеационных методик эндоскопического лечения гиперплазии предстательной железы у пациентов пожилого возраста. *Вестник урологии*. 2020;8(1):25-38.
Peshekhonov K.S., Shpilenia E.S., Komyakov B.K., Burlaka O.O., Sargsyan M.S. Endoscopic Treatment of Prostatic Hyperplasia in Elderly Patients: A Comparative Analysis of Resection and Enucleation Technique. *Urology Herald*. 2020;8(1):25-38. (In Russian).
DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-25-38
7. Sun F, Sun X, Shi Q, Zhai Y. Transurethral procedures in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13360.
DOI: 10.1097/MD.00000000000013360
8. Zhong J, Feng Z, Peng Y, Liang H. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Following Holmium Laser Enucleation of Prostate and Transurethral Resection of Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 2019;131:14-20.
DOI: 10.1016/j.urology.2019.03.034
9. Локшин К.Л., Тангриберганов М.Р., Гаджиева З.К. Современные возможности медикаментозной терапии при сохранении ирритативных симптомов после ТУР ДГПЖ. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(39):24-27.
Lokshin K.L., Tangriberganov M.R., Gadzhieva Z.K. Sovremennyye vozmozhnosti medikamentoznoy terapii pri sohraneniі irritativnyh simptomov posle TUR DGPZh *Effective pharmacotherapy*. 2012;(39):24-27. (In Russian).
eLIBRARY ID: 21853778; EDN: SKFWTF
10. Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э., Абоян И.А., Ширанов К.А., Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Качество жизни пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей после перенесенной ТУРП по поводу ДГПЖ. *Урология*. 2018;(1):53-61.
Pushkar D.Y., Bernikov A.N., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Al-Shukri S.K., Amdii R.E., Aboyan I.A., Shiranov K.A., Medvedev V.L., Efremov M.E. Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms after TURP for benign prostatic hyperplasia. *Urologia*. - 2018;(1):53-61. (In Russian).
DOI: 10.18565/urology.2018.1.53-61
11. Wong L, Hutson PR, Bushman W. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis. *Prostate*. 2015;75(1):23-32.
DOI: 10.1002/pros.22886
12. Chen J, Dong W, Gao X, Li X, Cheng Z, Hai B, Pang Z. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for patients with prostate volume less than 100 mL or 100 g. *Transl Androl Urol*. 2022;11(4):407-420.
DOI: 10.21037/tau-21-1005
13. Park JK, Kim JY, You JH, Choi BR, Kam SC, Kim MK, Jeong YB, Shin YS. Effect of preoperative urethral dilatation on preventing urethral stricture after holmium laser enucleation of the prostate: A randomized controlled study. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(11):E357-E360.
DOI: 10.5489/cuaj.5781
14. Tasci AI, Ilbey YO, Tugcu V, Cicekler O, Cevik C, Zoroglu F. Transurethral resection of the prostate with monopolar resectoscope: single-surgeon experience and long-term results of after 3589 procedures. *Urology*. 2011;78(5):1151-1155.
DOI: 10.1016/j.urology.2011.04.072
15. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol*. 2006;50(5):969-979; discussion 980.
DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.042
16. Котов С.В., Болотов А.Д., Беломытцев С.В., Суренков Д.Н., Воробьева А.В. Мультицентровое рандомизированное исследование эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаз®) у мужчин после трансуретральной резекции предстательной железы. *Урология*. 2021;(3):61-69.
Kotov S.V., Bolotov A.D., Belomytsev S.V., Surenkov D.N., Vorobyova A.V. Multicenter randomized study of bovyaluronidase azoximer (Longidaza®) in men after transurethral resection of the prostate. *Urologia*. 2021;(3):61-69. (In Russian).
DOI: 10.18565/urology.2021.3.61-69
17. Котов С.В., Гуспанов Р.И., Юсуфов А.Г., Семенов М.К., Абдулхалыгов Э.Х., Ирицян М.М., Сурвилло И.И. Стриктуры уретры после трансуретральных вмешательств: особенности лечения и гистологические аспекты. *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(1):10-15.
Kotov S.V., Guspanov R.I., Yusufov A.G., Semenov M.K., Abdulkhalygov E.Kh., Iritsyan M.M., Survillo I.I. Urethral Strictures after Transurethral Surgery: Treatment and Histological Issues. *Creative surgery and oncology*. 2020;10(1):10-15. (In Russian).
DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-10-15
18. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Проблемы репродукции*. 2009;15(3):36-44.
Burlev V.A., Dubinskaja E.D., Gasparov A.S. Peritoneal'nye spajki: ot patogeneza do profilaktiki. *Problemy reprodukcii*. 2009;15(3):36-44. (In Russian).
eLIBRARY ID: 13418204; EDN: LHQKDR
19. Paradis ME, Couture P, Gigueux I, Marin J, Vohl MC, Lamarche B. Impact of systemic enzyme supplementation on low-grade inflammation in humans. *PharmaNutrition*. 2015;3(3):83-88.
DOI: 10.1016/j.phanu.2015.04.004
20. Шатунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(6):83-88.
Shatunova E.P., Lineva O.I., Kaganova M.A. Immune profile and treatment optimization in patients with chronic salpingo-oophoritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(6):83-88. (In Russian).
DOI: 10.17116/rosakush201616683-88
21. Адамян Л.В., Козаченко А.В., Кондратович Л.М. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;19(6):7-13.
Adamyan L.V., Kozachenko A.V., Kondratovich L.M. Peritoneal adhesions: the history of research, classification and pathogenesis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;19(6):7-13. (In Russian).
eLIBRARY ID: 21369797; EDN: RZQNGR
22. Минаев С.В. Использование ферментных препаратов в детской абдоминальной хирургии: Автореферат дис. ... доктора. мед. наук. Санкт-Петербург; 2004. Ссылка активна на 09.04.2024.
Minaev S.V. The use of enzyme preparations in pediatric

- abdominal surgery [dissertation]. St. Petersburg; 2004. (In Russian). Accessed April 09, 2024.
<https://medical-diss.com/docreader/248368/a?#?page=1>
23. Бурлев В.А. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: воспалительный стресс. *Проблемы репродукции*. 2015;21(1):15-25.
Burlev V.A. Pelvic peritoneum and peritoneal adhesions: inflammatory stress. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(1):15-25. (In Russian).
DOI: 10.17116/repro20152115-25
24. Lauer D, Müller R, Cott C, Otto A, Naumann M, Birkenmeier G. Modulation of growth factor binding properties of alpha2-macroglobulin by enzyme therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47 Suppl:S4-9.
DOI: 10.1007/s002800170002
25. Rapoport C. The use of trypsin in the therapy of tuberculous lymphadenitis and tuberculous fistulae. *Dis Chest*. 1958;34(2):154-161.
PMID: 13561883
26. Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К. Заславская Н.В., Артеменко К.Л. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004;49(12):9-13.
Tets V.V., Knorring G.Yu., Artemenko N.K., Zaslavskaya N.V., Artemenko K.L. Vliyanie ékzogennikh proteoticheskikh fermentov na bakterii [Impact of exogenic proteolytic enzymes on bacteria]. *Antibiot Khimioter*. 2004;49(12):9-13. (In Russian).
PMID: 16050494
27. Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие*. 2007;(5):36-41.
Tkachuk V.N., Luk'janov A.E. Mesto sistemnoj jenzimoterapii v kompleksnom lechenii bol'nyh hronicheski prostatitom. *Vrachebnoe soslovie*. 2007;(5):36-41. (In Russian).
28. Лоран О.Б., Пушкар' Д.Ю., Сегал А.С. Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита. *Фарматека*. 2002; 10(61):69-76.
Loran O.B., Pushkar' D.Yu., Segal A.S., Judovskij S.O. Our understanding of chronic prostatitis. *Farmateka*. 2002; 10(61):69-76. (In Russian).
eLIBRARY ID: 21925714; EDN: SLUUXW
29. Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(5-6):70-77.
Khryanin A.A. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):70-77. (In Russian).
DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77
30. Михайлов И.Б., Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2012;(1):15-19.
Mikhailov I.B., Sternin Yu.I. Izbrannye voprosy klinicheskoi farmakologii sistemnoi enzimoterapii. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012;(1):15-19. (In Russian).
DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19

Сведения об авторах

Сергей Владиславович Котов — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ»; руководитель Университетской клиники урологии, онкоурологии и андрологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
urokotov@mail.ru

Сергей Александрович Пульбере — д-р мед. наук, доцент; профессор кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>
pulpiv@mail.ru

Анвар Гаджиевич Юсуфов — канд. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>
anvar.yusufov@mail.ru

Андрей Дмитриевич Болотов — канд. мед. наук; врач-уролог отделения урологии ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ»; ассистент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-8142-9495>
adbolotov@gmail.com

Information about the authors

Sergey V. Kotov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1; Head, University Clinic of Urology, Oncourology and Andrology, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
urokotov@mail.ru

Sergey A. Pulbere — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Head, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>
pulpiv@mail.ru

Anvar G. Yusufov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Head, Urology Division, "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Centre
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>
anvar.yusufov@mail.ru

Andrey D. Bolotov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8142-9495>
adbolotov@gmail.com

Ренат Иватуллаевич Гуспанов — канд. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ»; врач-онколог 4-го онкологического отделения (онкоурологии) ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

uroguspanov@yandex.ru

Антон Павлович Семёнов — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6661-8570>

semenovap.uro@yandex.ru

Даниил Андреевич Богданов — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6847-5684>

dancjaaa@gmail.com

Renat I. Guspanov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1; Oncologist, Oncology (Oncourology) Division No. 4, "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

uroguspanov@yandex.ru

Anton P. Semenov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6661-8570>

semenovap.uro@yandex.ru

Daniil A. Bogdanov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6847-5684>

dancjaaa@gmail.com