

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626639>

Обзорная статья



Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа

Ю.А. Куприянов¹⁻³, А.В. Зайцев¹, А.Н. Берников¹, Л.А. Ходырева², Д.Ю. Пушкарь^{1, 3}¹ Российский университет медицины, Москва, Россия;² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;³ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлен систематический обзор и метаанализ данных исследований по эффективности применения лекарственного препарата Вобэнзим в терапии хронического бактериального простатита. Цель работы — оценить эффективность препарата Вобэнзим в комплексной терапии хронического бактериального простатита. В анализ включены рандомизированные и нерандомизированные контролируемые исследования эффективности препарата в комплексной терапии заболевания. Поиск проводили в базах данных CENTRAL, PubMed, ICTRP, eLibrary, ClinicalTrials.gov., Google Scholar, КиберЛенинка, поисковых систем, с использованием рекомендаций Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Статистическую гетерогенность оценивали с помощью критерия Кокрана и визуально при построении «forest plots». Использовалась модель случайных эффектов и модель фиксированного эффекта. Были проанализированы работы, опубликованные за все время, выявлены 712 публикаций, из которых 9 полностью соответствовали заявленным критериям, все исследования были нерандомизированными контролируемые. В окончательный анализ вошли результаты лечения 1292 пациентов. По данным метаанализа удалось установить превосходство комплексной терапии, включающей Вобэнзим, над терапией без данного препарата по всем исследуемым параметрам: эрадикация возбудителя, снижение количества баллов по шкале качества жизни (QoL), увеличение линейной скорости кровотока в венах и пиковой систолической скорости кровотока в артериях предстательной железы, максимальной скорости потока мочи, уменьшение количества баллов подшкалы «Боль» (разница 5 баллов) и количества баллов подшкалы «Качество жизни» опросника NIH-CPSI. Применение терапии, включающей Вобэнзим, у пациентов с хроническим простатитом приводит к большему увеличению числа CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, фагоцитарной активности лимфоцитов, уровня комплимента СН-100 и иммуноглобулинов М, G, А. Проведенный систематический обзор и метаанализ выявили объективное статистически достоверное положительное влияние препарата Вобэнзим в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом, что связано с его патогенетической направленностью в отношении этой группы пациентов.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит; Вобэнзим; метанализ.

Как цитировать

Куприянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., Ходырева Л.А., Пушкарь Д.Ю. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа // Урологические ведомости. 2024. Т. 14. № 1. С. 51–64. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626639>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626639>

Review Article

Effectiveness of Wobenzym in combined therapy of chronic bacterial prostatitis. Results of systematic review and meta-analysis

Yuriy A. Kupriyanov^{1–3}, Andrey V. Zaitsev¹, Alexander N. Bernikov¹, Lyubov A. Khodyreva², Dmitry Yu. Pushkar^{1, 3}

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

² Research Institute of Health Care Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

³ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

A systematic review and meta-analysis of research data on the effectiveness of the drug Wobenzym in the treatment of chronic bacterial prostatitis was performed. The aim of this study to evaluate the effectiveness of Wobenzym in the complex therapy of chronic bacterial prostatitis. The analysis included randomized and non-randomized controlled studies of the effectiveness of Wobenzim in the complex therapy of chronic bacterial prostatitis. The search was carried out in the databases CENTRAL, PubMed, ICTRP, eLibrary, ClinicalTrials.gov., Google Scholar, CyberLeninka, search engines. The meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Statistical heterogeneity was assessed using the Cochran test and visually when constructing forest plots. A random effects model and a fixed effect model were used. Works published over the entire period were analyzed, 712 publications were identified, of which 9 fully met the stated criteria, all studies were non-randomized controlled. The final analysis included the results of 1292 patients. According to the meta-analysis, it was possible to establish the superiority of complex therapy including Wobenzym compared to therapy without Wobenzym in all studied parameters: eradication of the pathogen, decrease in the number of points on the Quality of Life (QoL) scale, an increase in the linear speed of blood flow in the veins and peak systolic blood flow velocity in the arteries of the prostate gland, maximum urine flow rate, reduction in the number of points of the NIH-CPSI "Pain" subscale (difference 5 points) and NIH-CPSI "Quality of Life" subscale. The use of therapy including Wobenzym in patients with chronic prostatitis leads to a greater increase in the number of CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes, phagocytic activity of lymphocytes, the level of complement CH-100 and immunoglobulins M, G, A. A systematic review/meta-analysis revealed an objective, statistically significant, positive effect of the drug Wobenzym in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis, which is associated with its pathogenetic orientation in relation to this group of patients.

Keywords: chronic bacterial prostatitis; Wobenzym; meta-analysis.

To cite this article

Kupriyanov YuA, Zaitsev AV, Bernikov AN, Khodyreva LA, Pushkar DYU. Effectiveness of Wobenzym in combined therapy of chronic bacterial prostatitis. Results of systematic review and meta-analysis. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(1):51–64. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved626639>

Received: 13.02.2024

Accepted: 25.02.2024

Published: 29.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит широко распространен среди мужчин молодого и среднего возраста [1, 2]. Заболеваемость хроническим простатитом в мире колеблется от 2,2 до 9,7 % [2, 3]. На протяжении последних лет наблюдается прогрессирующее увеличение частоты заболевания [4–6]. В основе возникновения и прогрессирования хронического воспалительного процесса в предстательной железе лежит комплекс патологических реакций: анатомо-физиологические особенности органа, наличие патогенного микроорганизма, который обладает способностью к адгезии, образованию биопленок, микроциркуляторные нарушения, формирование фиброза [7, 8].

Основные жалобы пациентов в период обострения хронического бактериального простатита (ХБП) — боли, сексуальные нарушения, расстройства мочеиспускания, психоэмоциональные нарушения [9, 10]. Современные подходы к лечению ХБП основаны на проведении комплексной терапии. В первую очередь показано применение антибактериальных препаратов. Европейская ассоциация урологов в 2023 г. рекомендовала применение фторхинолонов, несмотря на высокий уровень резистентности к ним уропатогенов. Фторхинолоны рекомендуются в качестве препаратов первой линии при эмпирическом лечении ХБП из-за их благоприятных фармакокинетических свойств, в целом хорошего профиля безопасности и антибактериальной активности против грамотрицательных микроорганизмов [11]. Рекомендуется комбинация антибактериальных препаратов с различными экстрактами трав, альтернативными лекарственными препаратами, обладающими патогенетической направленностью [12, 13]. Однако у многих пациентов сохраняются жалобы даже после окончания лечения [14], что часто связано с отсутствием эрадикации возбудителя ХБП [9], нарушениями иммунного ответа и течения локального воспалительного процесса с образованием соединительнотканых фиброзных элементов в ткани простаты.

Таким образом, распространенность ХБП, рецидивирующее или затяжное течение воспалительного процесса, рост резистентности уропатогенной флоры являются основой для поиска лекарственных препаратов, улучшающих исход терапии, с возможностью длительного их применения в комбинированном лечении и последующей профилактике рецидивов заболевания.

Для достижения успеха в лечении пациентов с ХБП в качестве вспомогательной/альтернативной терапии используются препараты, которые направлены либо на отдельные составляющие, либо комплексно влияют на многие звенья патогенеза. К таким препаратам относится препарат Вобэнзим, который представляет собой комбинацию высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. Он включает панкреатин, папаин, бромелаин, трипсин, липазу, амилазу, химотрипсин

и рутозида тригидрат. Вобэнзим, согласно инструкции, обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным, противовоспалительным и вторично-анальгезирующим действием¹. Сочетание комбинаций энзимов потенцирует действие антибактериальных препаратов [15]. Это достигается за счет способности препарата Вобэнзим улучшать доставку этиотропных препаратов к очагу инфекции, увеличивать доступность рецепторного аппарата клетки-носителя и возбудителя, снижать кислотность среды в очаге воспаления, изменять свойства микробных биопленок [16]. Энзимы повышают фагоцитарную и цитотоксическую активность иммуноцитов (моноцитов/макрофагов, естественных киллерных клеток, Т-лимфоцитов). Лечебное действие препарата Вобэнзим реализуется через влияние на воспалительный процесс, иммунитет, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз² [17]. Определение эффективности препарата в терапии ХБП является актуальным вопросом, требующим дополнительных исследований.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

До настоящего времени не были опубликованы результаты метаанализа эффективности препарата Вобэнзим при ХБП. Поэтому сохраняются важные вопросы: как он влияет на частоту эрадикации возбудителя? Как влияет на симптомы и качество жизни пациентов с ХБП? Как изменяется состояние кровотока и скорость потока мочи при его включении в комплексную терапию ХБП?

Цель исследования состоит в оценке эффективности препарата Вобэнзим в комплексной терапии ХБП.

В обзор мы включили рандомизированные и нерандомизированные контролируемые исследования эффективности препарата в комплексной терапии ХБП. В исследование вошли пациенты с ХБП, независимо от возраста, расы или социального статуса. Мы сравнили комплексную терапию ХБП, включающую Вобэнзим, и терапию, не включающую Вобэнзим. Были определены конечные точки.

Первичная конечная точка:

1. Частота эрадикации возбудителя после терапии.

Вторичные конечные точки:

1. Изменение баллов по шкале оценки качества жизни (Quality of Life, QoL) после лечения.

2. Изменение данных ультразвукового исследования предстательной железы (пиковая систолическая скорость кровотока в артериях, линейная скорость кровотока в венах) после лечения.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим ЛП-№(002667)-(РГ-РУ) от 30.06.2023. <https://grls.minzdrav.gov.ru/Instrlmg/2023/07/13/1495064/c9c87bad-c031-41fb-b6eb-1fe76b5d97fd.pdf>

² Там же.

3. Изменение максимальной скорости потока мочи после лечения.

4. Изменение количества баллов по Шкале симптомов хронического простатита Национального института здоровья (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) после терапии (подшкалы «Боль» и «Качество жизни»).

5. Изменение показателей иммунограммы после терапии.

Поиск в электронных базах данных

Поиск проводили в следующих базах данных: PubMed (<https://www.nlm.nih.gov>), с использованием поисковых слов: «clinical trial», «humans», «Wobenzym», «prostatitis»; Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, in the Cochrane Library, <https://www.cochranelibrary.com/central>), Регистр текущих исследований Национальных институтов здравоохранения (National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, www.clinicaltrials.gov), Международная платформа регистрации клинических испытаний (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP, <https://www.who.int/ictpr/en/>) с использованием поисковых слов: «Wobenzym»; Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>) с использованием поисковых слов: «clinical trial», «Wobenzym», «prostatitis», «исследование», «Вобэнзим», «простатит»; eLibrary.ru (<http://elibrary.ru>), с использованием поисковых слов: «Вобэнзим», «простатит»; КиберЛенинка (<http://cyberleninka.ru>), с использованием поисковых слов: «clinical trial», «Wobenzym», «prostatitis», «исследование», «Вобэнзим», «простатит»; «Серая зона» (данные поисковых систем) с использованием поисковых слов: «clinical trial», «Wobenzym», «prostatitis», «исследование», «Вобэнзим», «простатит».

Оценка гетерогенности исследований

Степень неоднородности оценивали визуально при построении «forest plots». Произведена также

количественная оценка с расчетом критерия хи-квадрат (порог $p < 0,10$), I^2 , τ^2 . Использована следующая интерпретация неоднородности для значений I^2 : 0–25 % — нет неоднородности; 25–50 % — низкая; 50–75 % — умеренная; более 75 % — высокая.

Оценка систематической ошибки

Риск систематической ошибки оценен с использованием рекомендаций Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins J., 2021) [18] для рандомизированных и нерандомизированных исследований. Оценку проводили на основе рекомендаций Кокрейновского сообщества [19] с помощью валидированного опросника О.Ю. Ребровой и соавт. (2015) [20]. Визуализация данных проведена с помощью приложения robbvis [21]. Мы классифицировали риск смещений как «низкий», «высокий» или «неясный» для каждого исследования в отдельности и для всех исследований в совокупности. Любые разногласия, возникавшие на любом этапе, решались путем обсуждения.

Синтез данных

Для синтеза данных использовано консервативное допущение, что во всех работах авторы предоставили данные в формате SE, с последующим переводом для расчетов в стандартное отклонение (standard deviation, SD) по формуле $SD = SE \times \sqrt{n}$, где n — количество пациентов в группе. Анализ выполнен с помощью языка программирования R и среды разработки RStudio (версия R).

Обобщение и интерпретация результатов

Мы использовали подход GRADE для интерпретации результатов [22].

Результаты поиска

В результате поиска и отбора исследований, соответствующих критериям включения, из 712 статей в анализ было выбрано 9 (рис. 1).

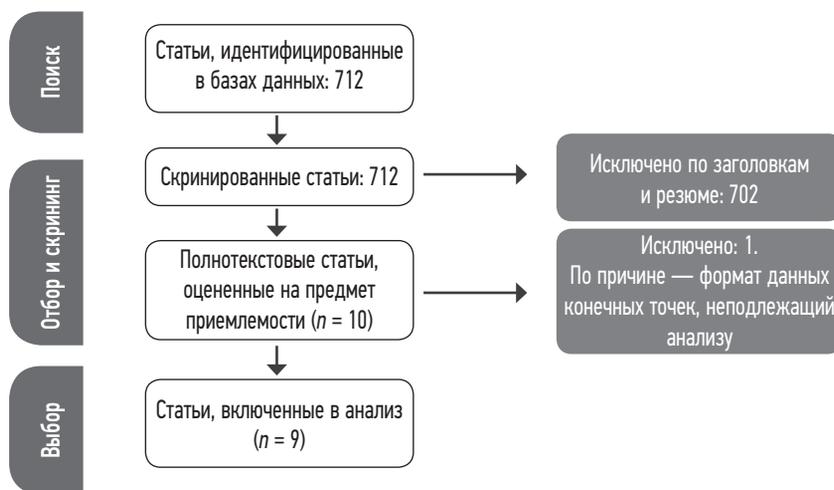


Рис. 1. Блок-схема PRISMA [23]

Fig. 1. Block diagram PRISMA [23]

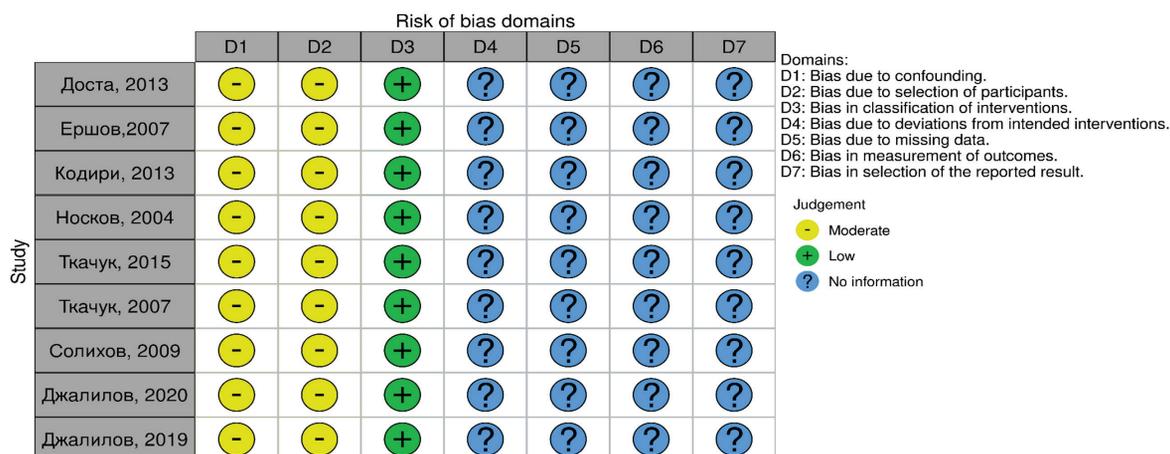


Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки по исследованиям. D1 — предвзятость из-за смешения; D2 — предвзятость в отборе участников исследования; D3 — предвзятость в классификации вмешательств; D4 — смещение из-за отклонений от запланированных вмешательств; D5 — систематическая ошибка из-за отсутствия данных; D6 — систематическая ошибка при измерении результатов; D7 — систематическая ошибка при выборе сообщаемого результата; Low — низкий; Moderate — умеренный; No information — нет информации

Fig. 2. Assessing the risk of bias across studies. D1 — confounding bias; D2 — selection bias, D3 — intervention classification bias; D4 — intervention bias; D5 — missing data bias; D6 — bias when measuring results; D7 — systematic error in selecting the reported result

Мы не оценили ни одно из исследований как подверженное высокому риску предвзятости во всех областях (рис. 2).

с 2004 по 2020 гг. Характеристика исследований приведена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обзор было включено 9 нерандомизированных исследований, включивших 1292 пациента с ХБП. Исследования были опубликованы на русском языке в период

Частота эрадикации возбудителя после терапии

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Доста Н.И.(2013) [15], Ершов Е.В. (2007) [25], Носков Н.Ю. (2004) [27], Ткачук В.Н. (2015) [28], Ткачук В.Н. (2007) [29] (табл. 2).

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований

Table 1. Main characteristics of included studies

Автор, год	Патология	Рандомизация	Участники, n	Средний возраст	Основная группа		Контрольная группа	
					n	терапия	n	терапия
Джалилов Х.Н. (2020) [24]	ХБП	нет	84	67,5	44	Препараты, улучшающие микроциркуляцию и гемодинамику в предстательной железе, антибиотики, полиоксидоний, Вобэнзим	40	Препараты, улучшающие микроциркуляцию и гемодинамику в предстательной железе, антибиотики
Доста Н.И. (2013) [15]	ХБП	нет	35	21,0 ± 7,9	20	Антибиотики, Вобэнзим	15	Антибиотики
Ершов Е.В. (2007) [25]	ХБП	нет	239	25,6 ± 3,5	66	Антибиотики, Вобэнзим	40	Антибиотики
Кодири Т.Р. (2013) [26]	ХБП	нет	68	–	28	Антибиотики, Вобэнзим	40	Антибиотики
Носков Н.Ю. (2004) [27]	ХБП	нет	110	–	70	Антибиотики, Вобэнзим	40	Антибиотики
Ткачук В.Н. (2015) [28]	ХБП	нет	250	28,6 ± 4,5	210	Антибиотики, Вобэнзим	40	Антибиотики
Ткачук В.Н. (2007) [29]	ХБП	нет	237	28,3 ± 2,9	70	Антибиотики, Вобэнзим	65	Антибиотики
Солихов Д.Н. (2009) [30]	ХБП	нет	135	33,5 ± 4,6	70	Антибиотики, Вобэнзим	65	Антибиотики
Джалилов Х.Н. (2019) [31]	ХБП	нет	134	–	67	Антибиотики, Вобэнзим	67	Антибиотики

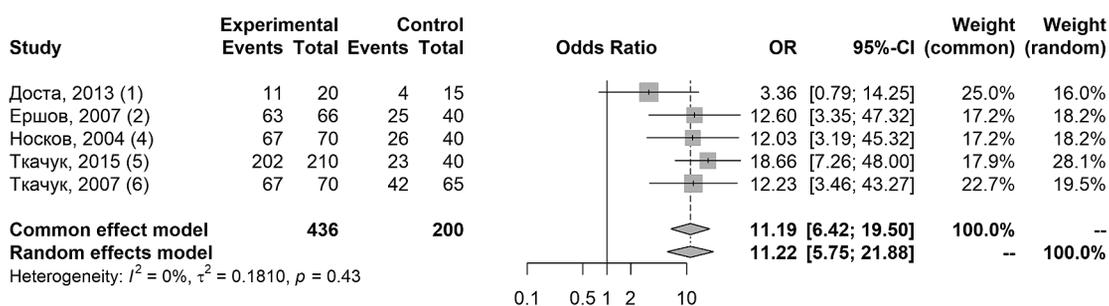
Таблица 2. Результаты исследований по эрадикации уропатогенов**Table 2.** Results of studies on eradication of uropathogens

Автор, год	Основная группа			Контрольная группа		
	n	высеваемость уропатогенов, %		n	высеваемость уропатогенов, %	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
Доста Н.И. (2013) [15]	20	100	47	15	100	73,0
Ершов Е.В. (2007) [25]	66	100	4,5	40	100	37,5
Носков Н.Ю. (2004) [27]	70	100	4,3	40	100	35
Ткачук В.Н. (2015) [28]	210	100	3,8	40	100	44,5
Ткачук В.Н. (2007) [29]	70	100	4,3	65	100	35,3

Таблица 3. Частота эрадикации и отношение шансов эрадикации уропатогенов по каждому исследованию**Table 3.** Eradication rates and eradication odds ratios of uropathogens for each study

Исследование	Основная группа		Контрольная группа		ОШ	95 % ДИ	
	n	события	n	события		нижняя граница	верхняя граница
Доста Н.И. (2013) [15]	20	11	15	4	3,36	0,79	14,25
Ершов Е.В. (2007) [25]	66	63	40	25	12,60	3,35	47,32
Носков Н.Ю. (2004) [27]	70	67	40	26	12,03	3,19	45,32
Ткачук В.Н. (2015) [28]	210	202	40	23	18,66	7,26	48,00
Ткачук В.Н. (2007) [29]	70	67	65	42	12,23	3,46	43,27

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

**Рис. 3.** Метаанализ частоты эрадикации возбудителей после терапии, включающей Вобэнзим**Fig. 3.** Meta-analysis of the frequency of eradication of pathogens after therapy including Wobenzym

Согласно полученным данным, неоднородность отсутствует ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0,18$ и $0,005$, $p > 0,10$). При этом 95 % доверительный интервал (ДИ) объединенного отношения шансов (ОШ), рассчитанный как для модели фиксированных эффектов, так и для модели случайных эффектов, не пересекает значение 1 (табл. 3, рис. 3).

Таким образом, применение терапии, включающей препарат Вобэнзим у пациентов с ХБП, статистически достоверно чаще приводит к эрадикации возбудителя по сравнению со стандартной терапией. ОШ модели фиксированных эффектов составляет 11,19 (95 % ДИ 6,42–19,50; $p = 0,00$), ОШ модели случайных эффектов составляет 11,22 (95 % ДИ 5,75–21,88; $p = 0,00$).

Изменение баллов по шкале QoL после лечения препаратом Вобэнзим

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Доста Н.И. (2013) [15], Джалилов Х.Н. (2020) [24], Джалилов Х.Н. (2019) [31] (табл. 4).

Согласно полученным данным, имеется низкая неоднородность данных ($I^2 = 32\%$), $\tau^2 = 0,17$, $p > 0,10$. При этом 95 % ДИ объединенной разности средних значений снижения баллов по шкале QoL, рассчитанный как для модели фиксированных, так и для модели случайных эффектов, не пересекает нулевое значение, что свидетельствует о положительном эффекте лечения на качество жизни больных (рис. 4).

Таким образом, применение терапии, включающей Вобэнзим, у пациентов с ХБП, статистически достоверно снижает количество баллов по шкале QoL по сравнению

с терапией без него, что означает улучшение качества жизни данных пациентов. Разница средних значений (MD) в модели фиксированных эффектов составляет $-2,02$ (95 % ДИ $-2,44...-1,59$; $p = 0,00$); в модели случайных эффектов равна $-1,82$ (95 % ДИ $-2,54...-1,11$; $p = 0,00$).

Изменение линейной скорости кровотока в венах предстательной железы после лечения

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Ершов Е.В. (2007) [25], Ткачук В.Н. (2015) [28] (табл. 5).

Согласно полученным результатам, имеется низкая неоднородность данных ($I^2 = 42\%$), $\tau^2 = 0,17$, $p > 0,10$. При этом 95 % ДИ объединенной разности средних, рассчитанный как для модели фиксированных, так и для модели случайных эффектов, не пересекает нулевое значение (рис. 5).

Таблица 4. Показатели качества жизни по шкале QoL по данным исследований

Table 4. Quality of life indicators on the QoL scale according to research data

Исследование	Основная группа			Контрольная группа			MD	95 % ДИ	
	n	M	SD	n	M	SD		нижняя граница	верхняя граница
Джалилов Х.Н. (2019) [31]	44	1,8	1,33	40	4,0	0,89	-2,2	-2,68	-1,72
Джалилов Х.Н. (2020) [24]	51	2,7	2,14	51	4,2	3,57	-1,5	-2,64	-0,36
Доста Н.И. (2013) [15]	20	1,0	3,13	15	2,0	1,55	-1,0	-2,58	0,58

Примечание. Здесь и в табл. 5–9: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; MD — разница средних; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5. Показатели линейной скорости кровотока в венах предстательной железы по данным исследований, см/с

Table 5. Indicators of linear blood flow velocity in the veins of the prostate gland according to research data, cm/s

Исследование	Основная группа			Контрольная группа			MD	95 % ДИ	
	n	M	SD	n	M	SD		нижняя граница	верхняя граница
Ершов Е.В. (2007) [25]	66	4,92	1,54	40	3,98	1,01	0,94	0,45	1,43
Ткачук В.Н. (2015) [28]	210	4,91	4,49	40	3,12	3,23	1,79	0,62	2,96

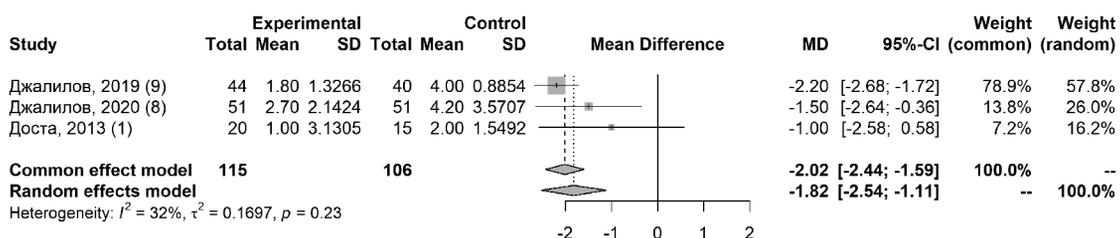


Рис. 4. Метаанализ изменения баллов по шкале QoL после лечения

Fig. 4. Meta-analysis of changes in QoL scores after treatment

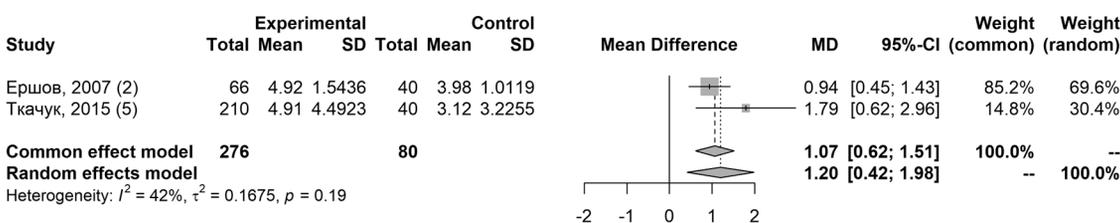


Рис. 5. Метаанализ изменения линейной скорости кровотока в венах предстательной железы после лечения

Fig. 5. Meta-analysis of changes in the linear velocity of blood flow in the veins of the prostate gland after treatment

Таким образом, применение терапии, включающей Вобэнзим у пациентов с ХБП, статистически достоверно увеличивает линейную скорость кровотока в венах предстательной железы более чем в 1 см/с по сравнению с терапией без него. Разница средних значений (*MD*) в модели фиксированных эффектов составляет 1,07 (95 % ДИ 0,62–1,51; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов равна 1,20 (95 % ДИ 0,42–1,68; $p = 0,00$).

Изменение пиковой систолической скорости кровотока в артериях предстательной железы после лечения

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Ершов Е.В. (2007) [25], Ткачук В.Н. (2007) [29], Ткачук В.Н. (2015) [28] (табл. 6).

Согласно полученным результатам, неоднородность данных отсутствует ($I^2 = 0\%$), $\tau^2 = 0,06$, $p > 0,10$. При этом 95 % ДИ объединенной разности средних, рассчитанный как для модели фиксированных, так и для модели случайных эффектов, не пересекает нулевое значение (рис. 6).

Таким образом, применение терапии, включающей Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно

увеличивает пиковую систолическую скорость кровотока в артериях предстательной железы по сравнению с терапией без препарата. Разница между группами составляет 3,5 см/с, то есть у больных, принимавших Вобэнзим, величина пиковой систолической скорости была практически на 30 % выше, чем в контроле. Разница средних значений (*MD*) в модели фиксированных эффектов составляет 3,48 (95 % ДИ 2,67–4,29; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов равна 3,48 (95 % ДИ 2,62–4,34; $p = 0,00$).

Изменение максимальной скорости потока мочи после лечения

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Кодир Т.Р. (2013) [28], Солихов Д.Н. (2009) [30], Джалилов Х.Н. (2019) [31] (табл. 7).

Согласно полученным результатам, неоднородность данных отсутствует ($I^2 = 0\%$), $\tau^2 = 0,0005$, $p > 0,10$. При этом 95 % ДИ объединенной разности средних, рассчитанный как для модели фиксированных, так и для модели случайных эффектов, не пересекает нулевое значение (рис. 7).

Таблица 6. Показатели пиковой систолической скорости кровотока в артериях предстательной железы по данным исследований, см/с

Table 6. Indicators of peak systolic blood flow velocity in the arteries of the prostate gland according to research data, cm/s

Исследование	Основная группа			Контрольная группа			<i>MD</i>	95 % ДИ	
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		нижняя граница	верхняя граница
Ершов Е.В. (2007) [25]	66	13,92	2,84	40	10,62	3,42	3,30	2,04	4,56
Ткачук В.Н. (2007) [29]	70	13,02	3,01	65	10,06	6,77	2,96	1,17	4,75
Ткачук В.Н. (2015) [28]	210	14,02	5,65	40	10,06	3,42	3,96	2,65	5,27

Таблица 7. Показатели максимальной скорости потока мочи по данным исследований, мл/с

Table 7. Indicators of maximum urine flow rate according to research data, mL/s

Исследование	Основная группа			Контрольная группа			<i>MD</i>	95 % ДИ	
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		нижняя граница	верхняя граница
Джалилов Х.Н. (2019) [31]	44	19,0	8,62	40	13,1	7,59	5,9	2,43	9,37
Кодир Т.Р. (2013) [28]	28	19,5	6,35	40	13,2	10,75	6,3	2,22	10,38
Солихов Д.Н. (2009) [30]	70	19,0	10,88	65	13,1	9,67	5,9	2,43	9,37

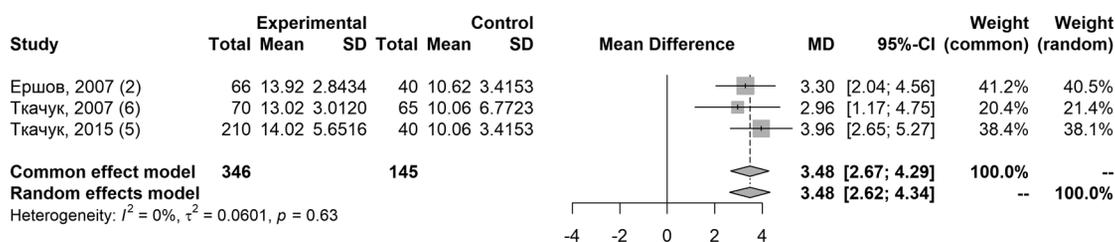


Рис. 6. Метаанализ изменения пиковой систолической скорости кровотока в артериях предстательной железы после лечения
Fig. 6. Meta-analysis of changes in peak systolic blood flow velocity in the prostate arteries after treatment

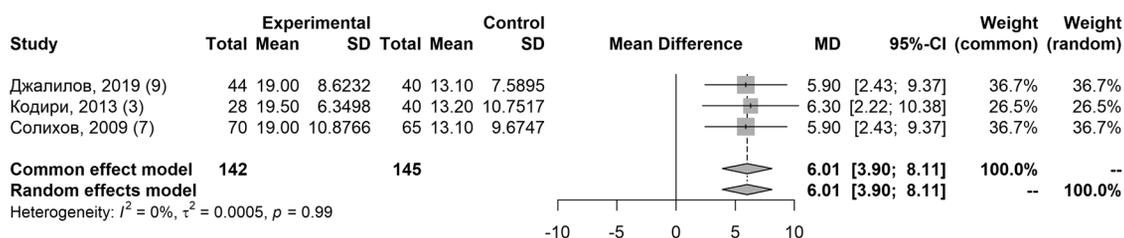


Рис. 7. Метаанализ изменения максимальной скорости потока мочи после лечения
Fig. 7. Meta-analysis of changes in maximum urine flow rate after treatment

Таким образом, применение терапии, включающей Во-бэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно увеличивает максимальную скорость потока мочи по сравнению с терапией без него. Разница средних значений (*MD*) в модели фиксированных эффектов составляет 6,01 (95 % ДИ 3,9–8,11; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов равна 6,01 (95 % ДИ 3,9–8,11; $p = 0,00$).

Изменение баллов подшкалы «Боль» NIH-CPSI после лечения

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Доста Н.И. (2013) [15], Ткачук В.Н. (2015) [28] (табл. 8).

Согласно полученным результатам, имеется умеренная неоднородность данных ($I^2 = 64\%$), $\tau^2 = 4,87$, $p = 0,10$. При этом 95 % ДИ объединенной разности средних, рассчитанный как для модели фиксированных, так и для модели случайных эффектов, не пересекает нулевое значение (рис. 8).

Таким образом, применение терапии, включающей Во-бэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно уменьшает количество баллов подшкалы «Боль» NIH-CPSI по сравнению с терапией без него. Разница между группами составила 5 баллов. Разница средних значений (*MD*) в модели фиксированных эффектов составляет -5,17 (95 % ДИ -7,33...-3,0; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов равна -4,60 (95 % ДИ -8,45...-0,76; $p = 0,02$).

Изменение баллов подшкалы «Качество жизни» NIH-CPSI после лечения

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме в следующих статьях: Доста Н.И. (2013) [15], Ткачук В.Н. (2015) [28] (табл. 9).

Согласно полученным результатам, имеется умеренная неоднородность данных ($I^2 = 73\%$), $\tau^2 = 1,86$, $p < 0,10$. При этом 95 % ДИ объединенной разности средних, рассчитанный как для модели фиксированных, так и для

Таблица 8. Показатели баллов подшкалы «Боль» NIH-CPSI по данным исследований

Table 8. NIH-CPSI Pain Subscale Scores according to research data

Исследование	Основная группа			Контрольная группа			MD	95 % ДИ	
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		нижняя граница	верхняя граница
Доста Н.И. (2013) [15]	20	5,9	8,50	15	8,1	3,49	-2,2	-6,32	1,92
Ткачук В.Н. (2015) [28]	210	2,1	7,25	40	8,4	7,59	-6,3	-8,85	-3,75

Таблица 9. Показатели баллов подшкалы «Качество жизни» NIH-CPSI по данным исследований

Table 9. NIH-CPSI Quality of Life Subscale Scores according to research data

Исследование	Основная группа			Контрольная группа			MD	95 % ДИ	
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		нижняя граница	верхняя граница
Доста Н.И. (2013) [15]	20	2,0	4,02	15	3,0	1,94	-1,0	-3,02	1,02
Ткачук В.Н. (2015) [28]	210	3,1	5,80	40	6,5	3,79	-3,4	-4,81	-1,99

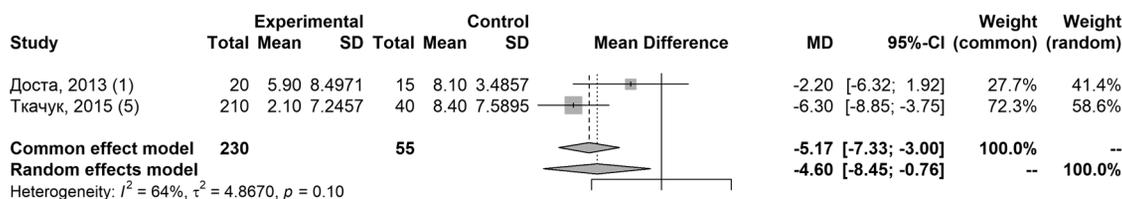


Рис. 8. Метаанализ изменения баллов подшкалы «Боль» NIH-CPSI после лечения
Fig. 8. Meta-analysis of changes in NIH-CPSI Pain subscale scores after treatment

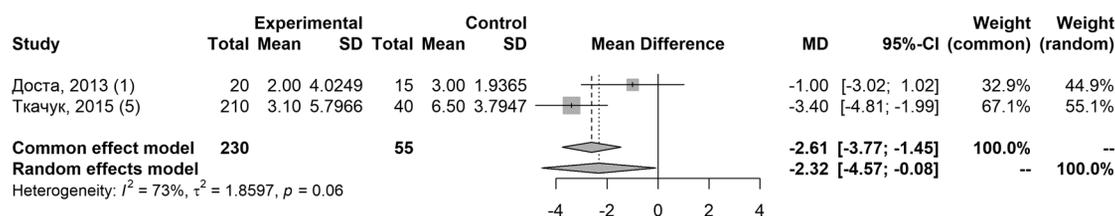


Рис. 9. Метаанализ изменения баллов подшкалы «Качество жизни» NIH-CPSI после лечения

Fig. 9. Meta-analysis of change in NIH-CPSI Quality of Life subscale scores after treatment

Таблица 10. Показатели иммунограммы у больных по данным исследования Н.Ю. Носкова (2004) [27]

Table 10. Immunogram parameters according to the study by N.Yu. Noskov (2004) [27]

Иммунологические показатели	До лечения	После лечения			
		Основная группа		Контрольная группа	
		$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	82,9 ± 9,4	69,4 ± 8,8	<0,01	79,5 ± 10,1	0,1
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	24,1 ± 3,8	41,6 ± 8,8	<0,01	35,4 ± 7,1	<0,05
CD8 ⁺ -лимфоциты, %	18,1 ± 2,4	24,8 ± 3,5	<0,01	20,5 ± 1,7	<0,05
CD22 ⁺ -лимфоциты, %	14,3 ± 0,9	23,6 ± 2,4	<0,01	19,4 ± 3,3	<0,05
Индукцированная ФГА-активность лимфоцитов, имп/мин	4310 ± 106	7231 ± 80	<0,01	4935 ± 215	<0,05
Уровень комплемента СН-100, усл. ед.	98,5 ± 5,3	169,8 ± 8,4	<0,01	109,1 ± 5,1	<0,05
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	0,05 ± 0,008	0,07 ± 0,005	<0,05	0,06 ± 0,009	<0,05
CD4/CD8, усл. ед.	1,33 ± 0,3	1,68 ± 0,5	<0,01	1,73 ± 0,4	<0,01
IgM, г/л	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,3	<0,01	0,6 ± 0,3	<0,05
IgG, г/л	6,0 ± 0,4	10,3 ± 0,4	<0,01	8,3 ± 1,1	<0,05
IgA, г/л	2,2 ± 0,6	3,4 ± 0,7	<0,01	2,6 ± 0,5	<0,05

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; MD — разница средних; ДИ — доверительный интервал; ФГА — фитогемагглютинин.

модели случайных эффектов, не пересекает нулевое значение (рис. 9).

Таким образом, применение терапии, включающей Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно уменьшает количество баллов подшкалы «Качество жизни» NIH-CPSI по сравнению с терапией без него. Разница между группами 2 балла. Разница средних значений (MD) в модели фиксированных эффектов составляет $-2,61$ (95 % ДИ $-3,77...-1,45$; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов равна $-2,32$ (95 % ДИ $-4,57...-0,08$; $p = 0,04$).

Изменение показателей иммунограммы после лечения

Указанный показатель был предоставлен в необходимой форме только в статье Носкова Н.Ю. (2004) [27] (табл. 10).

После проведенного лечения у пациентов обеих групп зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей иммунограммы. Однако в основной группе отмечено большее увеличение числа CD4⁺,

CD8⁺-лимфоцитов, активности лимфоцитов, уровня комплемента СН-100 и иммуноглобулинов М, G, А [29].

В исследовании В.Н. Ткачука и соавт. (2015) [28] также приведены результаты иммунологического исследования. У больных основной группы, в комплексное лечение которых был включен Вобэнзим, существенно раньше наступало улучшение всех иммунологических показателей. До лечения у больных ХБП были выявлены иммунодефицитные состояния, характеризующиеся нарушением Т-клеточного звена иммунитета и снижением функциональной активности фагоцитов. После лечения у пациентов основной группы было выявлено увеличение числа Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ с $35,6 \pm 2,9$ до $49,3 \pm 2,7$ % ($p < 0,01$), числа Т-клеток с фенотипом CD4⁺ с $17,9 \pm 2,1$ до $32,4 \pm 1,9$ % ($p < 0,01$), В-лимфоцитов (CD22⁺) с $14,3 \pm 0,9$ до $20,5 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$), увеличение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров с $1,1 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и повышение функциональной активности лимфоцитов с 4338 ± 209 до 7396 ± 346 имп/мин ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

Мы обнаружили 9 нерандомизированных клинических исследований эффективности комбинированной терапии, включающей препарат Вобэнзим, больных ХБП в сравнении со стандартной терапией.

По данным метаанализа выявлено:

1. Большинство исследователей в своих работах показали, что применение терапии, включающей Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно чаще приводит к эрадикации возбудителя по сравнению с терапией без препарата. ОШ в модели фиксированных эффектов равна 11,19 (95 % ДИ 6,42–19,50; $p = 0,00$), ОШ в модели случайных эффектов 11,22 (95 % ДИ 5,75–21,88; $p = 0,00$).

2. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно снижает количество баллов по шкале QoL по сравнению с терапией без препарата. Исследования продемонстрировали статистически достоверную разницу между группами в 2 балла. MD в модели фиксированных эффектов составила $-2,02$ (95 % ДИ $-2,44...-1,59$; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов — $-1,82$ (95 % ДИ $-2,54...-1,11$; $p = 0,00$).

3. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно, более чем на 1 см/с, увеличивает линейную скорость кровотока в венах предстательной железы по сравнению с терапией без препарата. Исследования продемонстрировали статистически достоверные данные, характеризующие улучшение кровообращения в предстательной железе. MD в модели фиксированных эффектов равна 1,07 (95 % ДИ 0,62–1,51; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов — 1,20 (95 % ДИ 0,42–1,68; $p = 0,00$). Результат достоверный, статистически значимая разница между группами.

4. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно увеличивает пиковую систолическую скорость кровотока в артериях предстательной железы по сравнению с терапией без препарата. Разница между группами составляет 3,5 см/с. MD в модели фиксированных эффектов равна 3,48 (95 % ДИ 2,67–4,29; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов — 3,48 (95 % ДИ 2,62–4,34; $p = 0,00$).

5. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно увеличивает максимальную скорость потока мочи по сравнению с терапией без препарата. MD в модели фиксированных эффектов составила 6,01 (95 % ДИ 3,9–8,11; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов — 6,01 (95 % ДИ 3,9–8,11; $p = 0,00$).

6. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно уменьшает количество баллов подшкалы «Боль» NIH-CPSI по сравнению с терапией без препарата. Разница между группами составила 5 баллов. MD в модели фиксированных эффектов составила $-5,17$ (95 % ДИ $-7,33...-3,0$; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов — $-4,60$ (95 % ДИ $-8,45...-0,76$; $p = 0,02$).

7. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП статистически достоверно уменьшает количество баллов подшкалы «Качество жизни» NIH-CPSI по сравнению с терапией без препарата. Результат имеет статистическую достоверность, однако присутствует высокая неоднородность данных. Разница между группами 2 балла. Высокая неоднородность объясняется малым числом включенных исследований. MD в модели фиксированных эффектов равна $-2,61$ (95 % ДИ $-3,77...-1,45$; $p = 0,00$), в модели случайных эффектов — $-2,32$ (95 % ДИ $-4,57...-0,08$; $p = 0,04$).

8. Терапия, включающая Вобэнзим, у пациентов с ХБП приводит к большему увеличению числа CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, функциональной активности лимфоцитов, уровня комплимента СН-100 и иммуноглобуллинов М, G, А.

Общая полнота и применимость доказательств

Во всех исследованиях была использована примерно одна схема приема препарата Вобэнзим и сопоставимая длительность курсов. Возраст участников исследований находился в широком диапазоне (от молодого до старческого), что позволяет перенести результаты, полученные при исследованиях, на популяцию, получающую Вобэнзим в реальной практике.

Качество доказательств

Мы не оценили ни одно из исследований, как подверженное высокому риску предвзятости во всех областях. Для большинства областей риска предвзятости риск был оценен как «неясный».

Риск смещений во время проведения обзора

Мы выполнили извлечение данных без каких-либо ограничений.

Совпадение и разногласия с другими исследованиями и обзорами

В открытых источниках нами не найдено других систематических обзоров эффективности препарата Вобэнзим в комплексной терапии ХБП.

Коммерческое влияние

Ни в одном исследовании не было заявлено об имеющемся конфликте интересов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный систематический обзор/метаанализ выявил доказательства положительного влияния включения препарата Вобэнзим в комплексную терапию ХБП. Назначение комплексной терапии, включающей Вобэнзим, по сравнению с терапией без него в 11 раз увеличивает частоту эрадикации возбудителя, что важно для лечения инфекционно-воспалительного процесса в предстательной железе и связано с патогенетическим противовоспалительным эффектом,

антибиопленочным воздействием препарата и влиянием его на подвижность и адгезию возбудителя. Кроме того, комплексная терапия с препаратом Вобэнзим улучшает кровоснабжение предстательной железы, о чем свидетельствует улучшение микроциркуляции в артериальном и венозном русле ткани простаты, что связано, по всей видимости, с положительным влиянием препарата на ход воспалительного процесса, на изменение, улучшение реологических свойств крови и сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз.

Включение препарата Вобэнзим в схему терапии хронического простатита способствует увеличению максимальной скорости потока мочи, улучшению мочеиспускания, что обусловлено уменьшением отека ткани простаты. Терапия с препаратом Вобэнзим уменьшает выраженность симптомов простатита, что подтверждается снижением количества баллов по подшкалам «Боль» и снижением количества баллов по подшкале «Качество жизни» NIH-CPSI и шкале QoL. Эти данные свидетельствуют о купировании/уменьшении симптомов заболевания и улучшении качества жизни пациентов с ХБП в исследуемой группе.

Включение Вобэнзима в терапию хронического простатита стимулирует иммунную защиту, что подтверждается большим увеличением CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов, функциональной активности лимфоцитов, уровня комплимента СН-100 и иммуноглобулинов М, G, А по сравнению с данными группы пациентов, в лечении у которых Вобэнзим не применяли.

Учитывая вышеизложенное, объективное статистически достоверное, положительное влияние препарата Вобэнзим в комплексной терапии пациентов с ХБП связано с его патогенетической направленностью в отношении этой группы пациентов.

С целью формирования доказательной базы, получения более надежных результатов рекомендовано проведение рандомизированных слепых исследований, имеющих сходные конечные точки и сроки их контроля в группах пациентов с ХБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Суворов С.А., Толстоколов С.А. Оптимизация терапии больных хроническим уретрогенным простатитом // *Universum: Медицина и фармакология*. 2019. № 9. С. 10–12. EDN: SXUBHX
2. Vermassen T., Van Praet C., Poelaert F., et al. Diagnostic accuracy of urinary prostate protein glycosylation profiling in prostatitis diagnosis // *Biochem Med (Zagreb)*. 2015. Vol. 25, N. 3. P. 439–449. doi: 10.11613/BM.2015.045
3. Kwan A.C.F., Beahm N.P. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 56, N. 4. ID 106106. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106
4. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Котенко Д.В., и др. Особенности симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин Московского региона. Результаты эпидемиологического исследования // *Урология*. 2018. № 3. С. 20–29. EDN: UVCSAJ doi: 10.18565/urology.2018.3.20-28
5. Suskind A.M., Berry S.H., Ewing B.A., et al. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарность. Авторы выражают благодарность научному агентству Sciencefiles за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Ю.А. Куприянов — сбор данных; А.В. Зайцев — обзор публикаций; А.Н. Берников — анализ данных; Л.А. Ходырева — написание текста статьи; Д.Ю. Пушкарь — концепция исследования, научное редактирование, научное руководство.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgements. The authors are grateful to a scientific agency Sciencefiles for assistance in the advanced statistical processing during the drafting of an article.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: Yu.A. Kupriyanov — data collection; A.V. Zaitsev — review of publications; A.N. Bernikov — data analysis; L.A. Khodyreva — writing the text of the manuscript; D.Yu. Pushkar — research concept, scientific editing, scientific guidance.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: Results of the RAND Interstitial cystitis epidemiology male study // *J Urol*. 2013. Vol. 189, N. 1. P. 141–145. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.088

6. Панченко И.А., Бруснев А.Б., Гармаш О.Н., и др. Служба репродуктивного мужского здоровья на примере краевого специализированного центра // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019. № 2. С. 20–25. EDN: QARIIS doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-20-24

7. Shoskes D.A., Nickel J.C., Rackley R.R., Pontari M.A. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009. Vol. 12, N. 2. P. 177–183. doi: 10.1038/pcan.2008.42

8. Филимонов П.Н., Кульчавена Е.В. Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом // *РМЖ*. 2019. Т. 27, № 2. С. 39–41. EDN: UDLZTH

9. Bouillier K, Zayet S, Lalloz P.E., et al. Efficacy and safety of oral fosfomycin-trometamol in male urinary tract infections with multi-drug-resistant enterobacterales // *Antibiotics (Basel)*. 2022. Vol. 11, N. 2. ID198. doi: 10.3390/antibiotics11020198
10. Шорманов И.С., Соловьев А.С. Патогенетические механизмы болевого синдрома при хроническом бактериальном простатите // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016. № 3. С. 96–101. EDN: YHTWRP
11. Smelov V., Perekalina T., Artemenko N., et al. Chlamydia trachomatis survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) in patients with chronic prostatitis syndrome // *Andrologia*. 2005. Vol. 37, N. 2–3. P. 61–64. doi: 10.1111/j.1439-0272.2005.00654.x
12. uroweb.org [Электронный ресурс]. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. Режим доступа: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
13. Wagenlehner F.M.E., Naber K.G. Prostatitis: the role of antibiotic treatment // *World J Urol*. 2003. Vol. 21, N. 2. P. 105–108. doi: 10.1007/s00345-003-0333-4
14. Hu M., Wazir J., Ullah R., et al. Phytotherapy and physical therapy in the management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome // *Int Urol Nephrol*. 2019. Vol. 51, N. 7. P. 1081–1088. doi: 10.1007/s11255-019-02161-x
15. Доста Н.И., Севостьянов Н.С. Эффективность применения энзимотерапии в комплексном лечении хронического бактериального простатита // *Медицинские новости*. 2013. № 12. С. 72–76. EDN: RRSUBL
16. Стернин Ю.И., Тец В.В., Кнорринг Г.Ю. Современные возможности оптимизации антибактериальной терапии // *Главный врач Юга России*. 2010. № 3. С. 17–20. EDN: XGIAJY
17. Михайлов И.Б., Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии // *Архивъ внутренней медицины*. 2012. № 1. С. 15–19. EDN: RPEMEH doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19
18. Higgins J., Thomas J., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Режим доступа: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
19. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Cochrane book series / edit by J.P.T. Higgins, S. Green*. Chichester, England: Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2008. 649 p. doi: 10.1002/9780470712184
20. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.П. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015. № 1. С. 9–17. EDN: RYRKUT
21. sites.google.com [Электронный ресурс]. Risk of bias tools — robvis (visualization tool). Режим доступа: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/robvis-visualization-tool>
22. gdt.gradepro.org [Электронный ресурс]. GRADE handbook. Режим доступа: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
23. www.prisma-statement.org [Электронный ресурс]. PRISMA flow diagram. Режим доступа: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
24. Джалилов Х.Н., Арбулиев К.М., Джалилова Д.Н., Гусниев Н.М. Совершенствование медико-социальной реабилитации пациентов пожилого возраста и старше с хроническим бактериальным простатитом // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 2. С. 115–120. EDN: CRWPEB doi: 10.25694/URMJ.2020.02.28
25. Ершов Е.В. Оценка кровообращения в предстательной железе у больных хроническим простатитом // *Нефрология*. 2007. Т. 11, № 1. С. 103–107. EDN: HZGOLV
26. Кодири Т.Р., Сайдуллоев Л., Сайфуллоев К.У., и др. Эффективность Вобэнзима при лечении хронического простатита // *Научно-практический журнал ТИППМК*. 2013. № 2. С. 160–161. EDN: RHMRQZ
27. Носков Н.Ю. Применение Вобэнзима в комплексной терапии больных хроническим простатитом // *Нефрология*. 2004. Т. 8, № 3. С. 84–86. EDN: JUKPJL doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-3-84-86
28. Ткачук В.Н., Аль-Шукри А.С., Ткачук И.Н., Стернин Ю.И. Результаты 10-летнего исследования эффективности протеолитических энзимов у больных хроническим простатитом // *Урологические ведомости*. 2015. Т. 5, № 2. С. 5–9. EDN: UKKJOV doi: 10.17816/uroved525-9
29. Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э., Носков Н.Ю. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом // *Врачебное сословие*. 2007. № 5. С. 36–41.
30. Солихов Д.Н. Вобэнзим в лечении хронического бактериального простатита // *ДАН Республики Таджикистан*. 2009. Т. 52, № 5. С. 400–402.
31. Джалилов Х.Н., Арбулиев К.М., Саидов М.С., и др. К вопросу об использовании препаратов с полимодальным действием в комплексной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с рецидивирующим хроническим бактериальным простатитом // *Уральский медицинский журнал*. 2019. № 15. С. 154–160. EDN: PZVUCB doi: 10.25694/URMJ.2019.15.32

REFERENCES

1. Suvorov S, Tolstokorov S. Optimization of therapy of patients with chronic uretrogenic prostatitis. *Universum: Medicine and pharmacology*. 2019;(9):10–12. EDN: SXUBHX
2. Vermassen T, Van Praet C, Poelaert F, et al. Diagnostic accuracy of urinary prostate protein glycosylation profiling in prostatitis diagnosis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(3):439–449. doi: 10.11613/BM.2015.045
3. Kwan ACF, Beahm NP. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(4):106106. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106
4. Pushkar DYU, Rasner PI, Kotenko DV, et al. Specific features of lower urinary tract symptoms in men living in the Moscow Region. Results of the epidemiological study. *Urologiia*. 2018;(3):20–29. EDN: UVCSAJ doi: 10.18565/urology.2018.3.20-28
5. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, et al. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: Results of the RAND Interstitial cystitis epidemiology male study. *J Urol*. 2013;189(1):141–145. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.088
6. Panchenko IA, Brusnev AB, Garmash ON, et al. Men's reproductive service based on the regional specialized center. *Experimental and clinical urology*. 2019;(2):20–25. EDN: QARIIS doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-20-24
7. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):177–183. doi: 10.1038/pcan.2008.42

8. Filimonov PN, Kulchavenya EV. Consequences of excessive fibrosis formation in patients with chronic prostatitis. *RMJ*. 2019;27(2):39–41. EDN: UDLZTH
9. Bouillier K, Zayet S, Lalloz PE, et al. Efficacy and safety of oral fosfomycin-trometamol in male urinary tract infections with multi-drug-resistant enterobacteriales. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):198. doi: 10.3390/antibiotics11020198
10. Shormanov IS, Solov'ev AS. Pathogenic mechanisms of pain in chronic bacterial prostatitis. *Experimental and clinical urology*. 2016;(3):96–101. EDN: YHTWRP
11. Smelov V, Perekalina T, Artemenko N, et al. Chlamydia trachomatis survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) in patients with chronic prostatitis syndrome. *Andrologia*. 2005;37(2–3):61–64. doi: 10.1111/j.1439-0272.2005.00654.x
12. uroweb.org [Internet]. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
13. Wagenlehner FME, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. *World J Urol*. 2003;21(2):105–108. doi: 10.1007/s00345-003-0333-4
14. Hu M, Wazir J, Ullah R, et al. Phytotherapy and physical therapy in the management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(7):1081–1088. doi: 10.1007/s11255-019-02161-x
15. Dosta NI, Sevostianov NS. Efficiency of application enzymotherapy in complex treatment of a chronic bacterial prostatitis. *Medical News*. 2013;(12):72–76. EDN: RRSUBL
16. Sternin YI, Tetz BB, Knorring GYu. Modern possibilities of optimization of antibacterial therapy. *Glavnyi vrach uga Russia*. 2010;(3):17–20. EDN: XGIAJY (In Russ.)
17. Mikhailov IB, Sternin Yul. Selected issues of clinical pharmacology of systemic enzymotherapy. *Archive of Internal Medicine*. 2012;(1):15–19. EDN: RPEMEH doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19
18. Higgins J, Thomas J, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
19. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Cochrane book series*. Chichester, England: Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2008. 649 p. doi: 10.1002/9780470712184
20. Rebrova OYu, Fedyeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of the cochrane questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2015;(1):9–17. EDN: RYRKUT
21. sites.google.com [Internet]. Risk of bias tools — robvis (visualization tool). Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbias-tool/welcome/robvis-visualization-tool>
22. gdt.gradepro.org [Internet]. GRADE handbook. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
23. www.prisma-statement.org [Internet]. PRISMA flow diagram. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
24. Dzhililov HN, Arbuliev KM, Dzhililova DN, Gusniev NM. Improving medical and social rehabilitation of elderly patients and older with chronic bacterial prostatitis. *Ural Medical Journal*. 2020;(2):115–120. EDN: CRWPEB doi: 10.25694/URMJ.2020.02.28
25. Ershov EV. Evaluation of prostate blood circulation in patients with chronic prostatitis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2007;11(1):103–107. EDN: HZGOLV
26. Kodiri TR, Saydulloev L, Sayfulloev KU, et al. Efficacy of vobenzyme in the treatment of chronic prostatitis. *Scientific and Practical Journal of TIPPMC*. 2013;(2):160–161. EDN: RHMQRZ (In Russ.)
27. Noskov NYu. Use of vobenzyme in complex therapy of patients with chronic prostatitis. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2004;8(3):84–86. EDN: JUKPJL doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-3-84-86
28. Tkachuk VN, Al-Shukri AS, Tkachuk IN, Sternin YI. The results of a 10-year efficacy study of proteolytic enzymes in patients with chronic prostatitis. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2015;5(2):5–9. EDN: UKKJOV doi: 10.17816/uroved525-9
29. Tkachuk VN, Lukyanov AE, Noskov NY. Place of systemic enzymotherapy in complex treatment of patients with chronic prostatitis. *Physician's estate*. 2007;(5):36–41. (In Russ.)
30. Solihov DN. Vobenzyme in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *DAN of the Republic of Tajikistan*. 2009;52(5):400–402. (In Russ.)
31. Dzhililov KhN, Arbuliev KM, Saidov MS, et al. To the question of the use of drugs with a polymodal effect in the complex treatment of elderly and senile patients with recurrent chronic bacterial prostatitis. *Ural Medical Journal*. 2019;(15):154–160. EDN: PZVUCB doi: 10.25694/URMJ.2019.15.32

ОБ АВТОРАХ

Юрий Александрович Куприянов, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5807-7591; eLibrary SPIN: 5203-9824; e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru

Андрей Владимирович Зайцев, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-2387-2361; eLibrary SPIN: 6223-5408; Scopus Author ID: 7201772210; e-mail: zaitcevandrew@mail.ru

Александр Николаевич Берников, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8361-585X; eLibrary SPIN: 9288-4518; e-mail: bernikov@mac.com

***Любовь Александровна Ходырева**, д-р мед. наук; адрес: Россия, 115080, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; ORCID: 0000-0002-0751-4982; Scopus Author ID: 6602548630; eLibrary SPIN: 3565-5366; e-mail: khodyreva60@mail.ru

Дмитрий Юрьевич Пушкар, академик РАН, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6096-5723; Scopus Author ID: 24171496100; eLibrary SPIN: 8221-8306; e-mail: pushkardm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Yuriy A. Kupriyanov, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5807-7591; eLibrary SPIN: 5203-9824; e-mail: dr.kupriyanov@mail.ru

Andrey V. Zaitsev, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-2387-2361; eLibrary SPIN: 6223-5408; Scopus Author ID: 7201772210; e-mail: zaitcevandrew@mail.ru

Alexander N. Bernikov, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8361-585X; eLibrary SPIN: 9288-4518; e-mail: bernikov@mac.com

***Lyubov A. Khodyreva**, Dr. Sci. (Medicine); address: 9 Sharikopodshipnikovskaya st., Moscow, 115080, Russia; ORCID: 0000-0002-0751-4982; Scopus Author ID: 6602548630; eLibrary SPIN: 3565-5366; e-mail: khodyreva60@mail.ru

Dmitry Yu. Pushkar, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-6096-5723; Scopus Author ID: 24171496100; eLibrary SPIN: 8221-8306; e-mail: pushkardm@mail.ru