

FIBROZA PROSTATEI – ASPECTE CONTEMPORANE DE TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

PROSTATE FIBROUSIS – CONTEMPORARY ASPECTS OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS

Colța Artur, Vladanov Ivan, Pleșacov Alexei, Golovco Chiril, Mitiglo Grigori, Scutelnic Ghenadie, Ghicavii Vitalii

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Global increase in the resistance level of microorganisms to antibacterial drugs is a serious problem in the treatment of UTI and bacterial prostatitis, which requires the search for alternative strategies and new approaches to facilitate treatment efficacy and prevent complications. Antibiotic administration is not sufficient to influence all pathophysiological stages of inflammation development. Studies on the morphological changes of prostate tissue in various forms of Recurrent Prostatitis indicate that the inflammatory process goes through a series of stages: alterative, exudative, and proliferative. The completion of the productive stage of inflammation is followed by the formation of multiple sclerosis or local fibrosis. The sclerotic process of the prostate requires complex treatment for both the connective tissue formed and the immune-inflammatory process that contributes to its formation. Proliferation of connective tissue in RP restricts access of drugs to prostate gland tissues. Pathogenetic therapy with classical hyaluronidase drugs has been shown to be ineffective due to the rapid inactivation of their action in the final stages of connective tissue formation.

Key-words: Prostate fibrosis, prostate sclerosis, prostatitis, LUTS

Rezumat

Creșterea globală a nivelului de rezistență a microorganismelor la medicamentele antibacteriene reprezintă o problemă serioasă în tratamentul infecției tractului urinar (ITU) și al prostatitei bacteriene, ceea ce necesită căutarea unor strategii alternative și noi abordări pentru facilitarea eficacității tratamentului și prevenirii complicațiilor. Administrarea antibioticelor nu este suficientă pentru a influența toate etapele patofiziologice ale dezvoltării inflamației. Studiile privind modificările morfologice ale țesutului prostatic în diferite forme de prostatită cronică (PC) indică faptul că procesul inflamator trece printr-o serie de etape: alterativă, exsudativă și proliferativă. Finalizarea etapei productive a inflamației este urmată de formarea sclerozei sau fibrozei focale (multiple). Procesul sclerotic al prostatei necesită un tratament complex atât pentru țesutul conjunctiv format, cât și pentru procesul imunoinflamator, care contribuie la formarea acestuia. Proliferarea țesutului conjunctiv în PC restricționează accesul medicamentelor la țesuturile glandei prostatice. Terapia patogenetică cu medicamente clasice de hialuronidază s-a dovedit a fi ineficientă din motivul inactivării rapide a acțiunii lor doar în etapele finale ale formării țesutului conjunctiv.

Cuvinte-cheie: Fibroza prostatei, Scleroza prostatei, Prostatita, LUTS

Introducere

În ultimii ani în știința medicală s-au produs schimbări esențiale referitoare la datele epidemiologice, metodele de diagnostic și tratament al prostatitei bacteriene (PB). Ca rezultat, un nou model de clasificare a PB, acceptat la nivel mondial, a fost aprobat ca standardul de aur în literatura contemporană. În baza clasificării respective (Institutului Național de Sănătate (NIH)) prostatita este un sindrom extrem de comun care afectează 2-10% dintre bărbați [1; 9; 12] și este clasificată acum într-o serie complexă de simptome (categoria I-IV), care variază foarte mult în prezentarea clinică și răspunsul la tratament. De exemplu, prostatita bacteriană acută (categoria I) și prostatita bacteriană cronică (categoria II) sunt caracterizate prin infecții uropatogene ale glandei prostatice care răspund bine la tratamentul antimicrobian. Sindromul de prostatită cronică/durere cronică pelviană (categoria III), care reprezintă 90%-95% din cazurile de prostatită, are o etiologie necunoscută și este marcat de un șir de simptome intense urinare și ejaculatorii fără rezultate ale terapiei eficiente.

Prostatita inflamatorie asimptomatică (categoria IV) este o constatare accidentală cu semnificație clinică necunoscută [5; 9; 17]. Simptomele, care apar drept urmare a afecțiunilor

tractului urinar inferior (simptomele aparatului urinar inferior, denumite LUTS), și durerile pelviene cronice la bărbați datorită afecțiunilor prostatei, au întotdeauna ca rezultat afectarea semnificativă a calității vieții pacientului. Aceste simptome pot fi divizate în simptome ale fazei de umplere (imperiozitate, urinare frecventă) și simptome ale fazei de golire (dificultate de inițiere a micțiunii, efort la urinare, jet slab și/sau întrerupt, driblingul terminal, senzația de golire incompletă; Collins M., 1999). Aproximativ 60% dintre bărbații cu vârsta peste 50 de ani sunt afectați de aceste simptome asociate cu boala prostatică [18; 23; 24]. De menționat că simptomele LUTS devin mai frecvente la bărbați pe măsura alipirii unui proces inflamator la prostată. Din acest motiv, LUTS poate apărea, de asemenea, la bărbații tineri, deși cauza simptomelor poate fi diferită.

Un studiu a arătat că aproximativ unul din 14 (7%) bărbați în cei 40 de ani și aproape unul din trei (29%) bărbați peste 70 de ani, raportează simptomele LUTS moderate până la severe [10]. Un alt studiu ce include pacienți cu vârsta cuprinsă între 35 și 80 de ani, a constatat că simptomele de stocare au fost de două ori mai frecvente decât simptomele de golire (28% față de 13%) [12]. Deoarece în plan global, aproximativ 50-60% dintre bărbații cu prostatită cronică suferă de tulburări ale tractului

urinar inferior (LUTS), cercetările au arătat, că modernizarea clasificării pacienților cu prostatită este o modalitate eficientă de a selecta rațional terapia și de a maximiza impactul asupra reducerii simptomelor, și de a îmbunătăți calitatea vieții [31].

Conform clasificării există mai multe categorii de prostatită, fiecare având propriul profil clinic în ceea ce privește tipurile de simptome caracteristice (durere, golire, disurie). Ca rezultat, se pot caracteriza tipurile de simptome identificate în prostatită. În general, investigarea unei baze de date internaționale a prostatitelor a arătat că până la 50% dintre bărbați pe lângă acuze de dureri aveau și concomitent LUTS urinar și zone de fibroză. Cele mai frecvente zone de iradiere a durerilor au fost în perineu (63,3% dintre pacienți) și testicule (57,6%). Alte zone frecvent raportate au fost durerea ejaculatorie (44,7%), disuria (43,3%), zona pubiană (42,3%) și vârful penisului (32,4%). Variabilele care au fost asociate cu o calitate redusă a vieții în acest studiu au fost creșterea severității și frecvenței durerii [26]. Prin urmare, LUTS și prostatita cronică cu elemente de fibroză sunt două comorbidități foarte prevalente atât la bărbatul de vârstă medie cât și la cel vârstnic, iar fibroza prostatei, care poate apărea în prostata bărbatului după 40 de ani se poate însoți sau nu cu LUTS [8; 20; 22]. Fibroza ca rezultat al inflamației prostatei și colului vezicii urinare este o stare patologică întâlnită din ce în ce mai frecvent la bărbații în vârstă. După 60 de ani, mai mult de 50% dintre bărbați pot avea sechele microscopice ale fibrozei și peste 40% dintre bărbați vor avea simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) [36]. Mulți factori de risc pot duce la progresia LUTS, de exemplu, volumul prostatei, sindromul metabolic și evident inflamația [7;11; 39]. În special, inflamația prostatei este un constituent în curs de dezvoltare al hiperplaziei benigne de prostate (HBP) și cancerului de prostată [29]. Fibroza prostatică declanșează obstrucția evacuatorie a vezicii urinare și această obstrucție îngreunează eliminarea urinei. Mai multe modificări structurale și funcționale, de exemplu, predispoziția de collagen și fibroza mușchiului detrusor, sunt considerate parțial ca un răspuns compensator pozitiv care tinde spre depășirea rezistenței la contracțiile vezicii urinare [19;35]. Pentru a preveni aceste dereglări ireversibile, intervenția endoscopică este o alegere inevitabilă a tratamentului, cu excepția cazului în care pacientul ignoră cateterizarea incomodă [4]. Cu toate acestea, pacienții cu volume normale sau chiar mici de prostată acuză la un grad similar de LUTS la fel ca pacienții cu HBP, care nu prezintă aceste acuze.

Conform datelor din literatură, prostatita cronică este una dintre cele mai frecvente boli urologice ale bărbaților de 30-40 de ani [13]. Tema prostatitelor este permanent actuală în materialele conferințelor internaționale, deoarece particularitatea acestei tulburări inflamatorii este greu de controlat, iar rata de recurență este de peste 20-30% [37]. Totodată, se presupune că prostatita cronică este una dintre cauzele evidente ale HBP în sine și simptomele sale se suprapun în multe cazuri la pacienții cu HBP. În consecință [21], este greu să se diferențieze prostatita de HBP și să se aprecieze gravitatea acestor simptome. Implicarea prostatitei bacteriene în procesul declanșării complicațiilor HBP se observă în mai mult de 90% din cazuri, în prezența unei infecții a tractului urinar [29]. Ca rezultat, prostatita bacteriană acută poate să apară spontan sau poate fi o complicație a unor proceduri invazive, în special a biopsiei transrectale a prostatei sau a rezecției transuretrale (TURP) [19].

Creșterea globală a nivelului de rezistență a microorganismelor la medicamentele antibacteriene reprezintă o problemă serioasă

în tratamentul ITU și de prostatitei bacteriene, ceea ce necesită căutarea unor strategii alternative și noi abordări pentru facilitarea eficacității tratamentului și prevenirii complicațiilor. Administrarea antibioticelor nu este suficientă pentru a influența toate etapele patofiziologice ale dezvoltării inflamației, ulterior va fi nevoie de un studiu suplimentar despre sistemele biologice și interacțiunea microorganismelor și macroorganismelor. Prostatita bacteriană cronică se caracterizează prin două aspecte principale: infecții urinare recurente și persistența predominantă a bacteriilor gram-negative în secrețiile prostatice. *E. coli* joacă un rol semnificativ printre agenții patogeni principali ai PB, pe când ceilalți reprezentanți ai familiei Enterobacteriaceae și *Pseudomonas* spp. se întâlnesc mult mai rar. Rolul cocilor gram-pozitivi, cum ar fi *Ureaplasma urealyticum* și *Chlamydia trachomatis* este încă discutabil, deoarece sunt considerate microorganisme patogene doar în baza unui răspuns imun specific [30].

De-a lungul anilor, continuă să fie studiată influența fibrozei prostatice asupra funcției prostatei, fertilității masculine și a tulburărilor funcționale urinare la bărbați. Fibroza țesutului glandei nu este doar un rezultat al unei inflamații cronice, dar și al hipoxiei, stresului oxidativ și ischemiei cronice [27]. Studiile privind modificările morfologice ale țesutului prostatic în diferite forme de PC indică faptul că procesul inflamator trece printr-o serie de etape: alterativă, exsudativă și proliferativă. Finalizarea etapei productive a inflamației este urmată de formarea sclerozei sau fibrozei focale (multiple) [38]. Sunt necesare studii suplimentare pentru prevenirea fibrozei prostatice ca urmare a unei inflamații, deoarece acest proces este unul dintre principalii factori în patogeneza dereglărilor urinare (LUTS).

Un număr de studii au demonstrat că depunerea excesivă de collagen și fibroză în țesutul prostatic poate afecta funcția uretrei la bărbați și duce la apariția LUTS. Studiul realizat de J. Ma și colegii în 2012 a demonstrat că biopsiile tisulare de prostată la bărbații cu LUTS moderat /pronunțat au o rigiditate mecanică mai înaltă și un conținut de collagen semnificativ mai mare decât la bărbații fără sau cu semne ușoare de LUTS [16]. Mai târziu, în 2013, F. Cantiello și colegii au raportat un conținut mai mare de collagen în țesutul prostatic inflammat, comparativ cu grupul de control [3]. Inflamația bacteriană a prostatei este asociată cu creșterea sintezei de collagen, fapt ce denotă creșterea expresiei genelor sale și determinarea conținutului [3H] – hidroxiprolinei, radiomarcate [33]. În cadrul unui experiment, L. Wong și colaboratorii au demonstrat o creștere a conținutului [3H] – hidroxiprolinei în țesutul prostatic infectat, la o zi după ultima determinare al acestuia, fapt ce reflectă sinteza de collagen de novo. Perioada de înjumătățire a collagenului sintetizat într-un țesut prostatic infectat cu *E. coli* este de 13,7 zile, deci este relativ mai puțin stabil și tinde spre o transformare mai rapidă. Rezoluția inflamației bacteriene cronice în prostată pe fondalul unei terapii antibacteriene duce la o scădere a conținutului de [3H] -hidroxiprolină, deși acest indice nu atinge pe deplin nivelul inițial. Depunerile de collagen, induse de inflamația bacteriană cronică în prostată, regresează parțial după oprirea procesului inflamator. Dezvoltarea fibrozei, datorită depunerilor excesive de collagen, în mod tradițional este considerată progresivă, ireversibilă și în etapa finală al bolii inflamatorii; totuși, studiile experimentale și clinice au demonstrat un potențial de regresie a procesului fibrotic prin eliminarea cauzelor bolii și al efectului enzimatic asupra acestui proces, cu ajutorul collagenazei care

facilitează degradarea colagenului [34]. Aceste date confirmă necesitatea unei abordări complexe și integre în tratamentul prostatitei bacteriene și pentru prevenirea fibrozei prostatei la bărbați. Este cunoscut faptul că procesul sclerotic, adică cel productiv, din țesutul conjunctiv este de regulă rezultatul unei inflamații imune de hipersensibilitate de tip întârziat. Una din elementele cheie în formarea inflamației productive în țesutul conjunctiv este stimularea funcției fibroblastelor de către citokinele macrofage. Unul dintre principalii factori de risc pentru dezvoltarea complicațiilor infecțioase este creșterea rezistenței microorganismelor la antibiotice, în special ciprofloxacina, care se administrează acestor pacienți în scop de profilaxie. În ultimii ani, s-au efectuat o serie de studii pentru evaluarea riscului de apariție a complicațiilor infecțioase și inflamatorii după TURP [14; 15; 21; 32; 37]. Un studiu retrospectiv efectuat în Canada a arătat că, dintre 75.190 de bărbați, riscul de spitalizare în decurs de 30 de zile după TURP a crescut de la 1% în a. 1996 la 4,1% în a. 2005 [22]. Un studiu similar realizat în Statele Unite, a arătat un risc de 6,9% [14]. În studiul prospectiv European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, dintr-un număr total de 9 mii de pacienți, au fost spitalizați 4,9%, iar febra a fost observată în 0,8% din cazuri [15]. Un studiu multicentric internațional privind incidența complicațiilor după TURP efectuat în perioada 2010-2011, a relevat prezența complicațiilor infecțioase la 3,5% dintre pacienți [32]. T. Cai și colegii (2016) au monitorizat 1109 pacienți după TURP, dintre care 72 (6,5%) au dezvoltat simptomele ale ITU, iar 11 (0,9%) - urosepsis [12]. La 73,6% de cazuri cu simptome ale UTI, s-au detectat microorganisme rezistente la fluorochinolon, prin urmare, 62 (12,9%) din 477 pacienți tratați cu ciprofloxacina au prezentat simptome de ITU. În același timp, numai 10 din 632 (1,6%) de cazuri din grupul de pacienți, care au administrat fosfomicina pentru TURP, ($p < 0,001$) au manifestat simptome de ITU. Potrivit autorilor acestui studiu, fosfomicina poate fi o

terapie cu antibiotice de alternativă atractivă pentru profilaxia perioperatorie în cazul TURP, datorită nivelului scăzut al rezistenței bacteriene la medicament, fără a manifesta rezistență încrucișată sau paralelă la alte antibiotice frecvent utilizate.

Concluzii

Prin urmare, este evident faptul că procesul sclerotic al prostatei necesită un tratament complex atât pentru țesutul conjunctiv format, cât și pentru procesul imunoinflamator, care contribuie la formarea acestuia. Pătrunderea parțială a medicamentelor în glanda prostatică, cât și prezența inflamației focale la pacienții cu PC afectează negativ rezultatul tratamentului. Cauzele acestui fenomen sunt asociate cu persistența fazelor exsudative și proliferative ale inflamației, ceea ce duce la hiperplazia țesutului conjunctiv pe fundalul procesului sclerotic. Proliferarea țesutului conjunctiv în PC restricționează accesul medicamentelor la țesuturile glandei prostatice. Datorită faptului că organismul încearcă să izoleze focarul inflamației, aceasta împiedică penetrarea medicamentelor în locul în care acestea sunt cele mai necesare. Încercările de a inhiba inflamația și de a reține dezvoltarea cicatricilor cu ajutorul glucocorticoizilor, precum și de a regresa focarele sclerozei cu ajutorul terapiei enzimatică, este necesar să se țină cont că utilizarea glucocorticoizilor poate duce la unele complicații grave. Furnizarea preparatelor enzimatică la focarul inflamației, pentru a asigura stabilitatea activității, poate fi destul de dificilă. Terapia patogenetică cu medicamente clasice de hialuronidază (Lidază, Ronidază, Hialidase etc.) s-a dovedit a fi ineficientă din motivul inactivării rapide a acțiunii lor doar în etapele finale ale formării țesutului conjunctiv. Prin urmare, problema acțiunii eficiente asupra procesului de fibroză constă în stabilizarea enzimei hialuronidazei și în inhibarea sintezei factorilor stimulatori (citokinelor) prin fibroblaste macrofage, acestea din urmă având un nivel înalt în organism.

Bibliografie

1. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:78–86. doi: 10.1001/jama.2010.1913. [PubMed]
2. Cai T, Tiscione D, Malossini G et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Fosfomicin trometamol is an attractive strategy. Poster 267, EAU16, Munich.
3. Cantiello F, Cicione A, Salonia A et al. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study. *Urology* 2013; 81 (5): 1018–23.
4. Center MM et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079.
5. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*. 1993;150:85–89. [PubMed]
6. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: results of a national survey of physician visits. *Urology*. 1999;53:921–925. [PubMed]
7. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CI et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009;104: 352–60.
8. Fall M, Baranowski AP, Eneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU guideline on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010;57:35–48. [PubMed]
9. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flowrate. *JUrol*. 1995;153:1510–1515. [PubMed]
10. Haidinger G, Temml C, Schatzl G, Brössner C, Roehlich M, Schmidbauer CP, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms in elderly men. For the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Eur Urol*. 2000;37:413–420. [PubMed]
11. Krieger JN, Lee SW, Jeon J et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl. 1): S85–S90.
12. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*. 1999;162:369–75. doi: 10.1016/S0022-5347 (05)68562-X. [PubMed]
13. Loeb S et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64: 876.
14. Loeb S, Carter HB, Berndt SI et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011; 186: 1830–4.
15. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012; 61: 1110–4.
16. Ma J, Gharaee-Kermani M, Kunju L et al. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2012; 188 (4): 1375–81.

17. McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt TJ. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis; a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;133:367–381. [PubMed]
18. Meares EM, Jr Prostatitis. *Med Clin North Am.* 1991;75:405–424. [PubMed]
19. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A. et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol* 2006; 24:45–50.
20. Miron V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol.* 2007;51:57–66. [PubMed]
21. Nam RK, Saskin R, Lee Y et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183: 963–8.
22. Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 2001;165:1539–1544. [PubMed]
23. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol.* 2007;54:1379–1384. [PubMed]
24. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:306–15. doi: 10.5489/cuaj.11211. [PubMed]
25. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD009071.
26. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology.* 2010;75:1249–53. doi: 10.1016/j.urology.2010.01.021. [PubMed]
27. Thurmond P, Jing-Hua Yang, Yedan Li et al. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol* 2015; 56 (3): 187–96. doi:10.4111/kju. 2015.56.3.187.
28. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in international prostate symptom score, prostate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostate hyperplasia followed longitudinally. *Int J Urol.* 2007;14:321–324. [PubMed]
29. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 2):89–93.
30. Wagenlehner F et al. Urinary tract infections in men. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 97–101.
31. Wagenlehner F, van Till O, Magri V, et al. National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI) symptom evaluation in patients with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome – A multinational study in 1,563 patients. Presented at AUA 2012, abstract #1082.
32. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013; 63: 521–7.
33. Wong L, Hutson PR, Bushman W. Prostatic Inflammation Induces Fibrosis in a Mouse Model of Chronic Bacterial Infection. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100770.
34. 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.
35. Yoon BI, Kim S, Han DS et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother* 2012; 18: 444–50.
36. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть II, III. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.
37. Зайцев А.В, Раснер П.И, Говоров А.В., Курджиев М.А. Современный взгляд на антибактериальную профилактику при трансректальной биопсии предстательной железы в условиях роста резистентности микрофлоры. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 30–4.
38. Кудрявцев Ю.В, Чумаков А.М. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите. Материалы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита». Курск, 2000; с. 81–2.
39. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю, Сегал А.С, Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита. *Фарматека.* 2002; 10: 69–75.