

REZULTATELE STUDIULUI MULTICENTRIC A PATOLOGIEI PROSTATEI ÎN UNELE LOCALITĂȚI ALE REPUBLICII MOLDOVA

Prof. A.Tănase¹, Prof. E.Ceban¹, Dr. P. Banov¹, Conf. A.Oprea¹, Dr. D.Tănase², Dr.A.Galescu², Dr. E.Vasiliev³, Dr. S.Pleşco⁴, Dr. V.Rusanovschi⁵, Dr. Gh.Tricolici⁶, Dr. A. Pasescic⁷, Dr. Lucia Gudima⁸

1- IP USMF "Nicolae Testemițanu"

2- IMSP Spitalul Clinic Republican

3- IMSP Spitalul Republican ACSR

4- IMSP SR Cahul

5- IMSP SR Edineț

6- IMSP SR Drochia

7- IMSP SR Orhei

8- Compania farmaceutică Berline-Chemie Menarini, Reprezentanța în R.Moldova

Rezumat

În lucrare sunt analizate rezultatele unui studiu multicentric a patologiei prostatei efectuat în baza screening-ului la bărbați din 7 localități ale R. Moldova. Conform protocolului adoptat au fost examinați 508 pacienți cu vârsta medie de $63,3 \pm 9,1$ ani. Au fost studiate structura patologiilor depistate (adenom de prostată (HBP), cancer de prostată (CP), prostatită), particularitățile clinice ale HBP, incidența CP, metodele de tratament recomandate în dependență de rezultatele screening-ului. Cea mai frecventă patologie a constituit HBP - 425 cazuri, sau 83,7%, în 8 cazuri (1,6%) a fost diagnosticat CP, iar prostatita cronică la 62 (12,2%) pacienți. Majoritatea pacienților cu HBP - 76,8% au primit indicații pentru tratament conservator, 9,1% din pacienți pentru prostatită cronică; tratamentul chirurgical a fost indicat la 30 pacienți (5,9%) pentru HBP, iar tratament specializat pentru CP s-a indicat la 3 pacienți (0,6%). La 12 pacienți a fost necesar de efectuat o serie de investigații suplimentare pentru diferențierea diagnosticului dintre adenom și cancer de prostată.

Summary

The results of multicentric study of prostate pathology in some localities of Republic of Moldova

In article were analyzed the results of a multicenter screening study of the prostate pathology in men from 7 regions of R. of Moldova. According to the adopted protocol were examined 508 patients with a mean age of $63,3 \pm 9,1$ years. The structure of the identified pathologies (benign prostatic hyperplasia (BPH), prostate cancer (PC), prostatitis, the clinical features of BPH, the incidence of PC, the recommended treatment methods depending on the results of the screening were studied. The most frequent pathology was BPH - 425 cases or 83,7%, PC was diagnosed in 8 patients (1,6%) and chronic prostatitis in 62 (12,2%) patients. Most of the patients with BPH - 76,8% received indications for conservative treatment, 9,1% of patients received treatment for chronic prostatitis. Surgical treatment was indicated in 30 patients (5,9%) with BPH and specialized treatment for PC was indicated in 3 patients (0,6%). In 12 patients it was necessary to perform a number of additional investigations for differential diagnosis of adenoma and prostate cancer.

Introducere

În ultimii ani, calitatea vieții bărbaților vârstnici depinde de patru condiții patologice non-maligne: bolile cardiovasculare, hiperplazia benignă de prostată (HBP), disfuncția erectilă, depresia și una malignă - cancerul de prostată (CP). Aceste maladii sunt des numite boli de îmbătrânire a bărbaților ("aging male"), prevalența cărora crește cu vârsta exponențial și necesită utilizarea abordului multi-disciplinar pentru alegerea corectă a strategiei și tacticii de tratament. Numai această cale poate duce la realizarea conceptului de "successful aging", care a apărut la începutul secolului al XXI cu scopul de a împiedica involuția vârstnică prematură și pentru a menține activitățile sociale și de creație ridicate a persoanelor în vârstă [1, 2].

Patologia prostatei este una din principalele afecțiuni gerontologice la bărbați, iar HBP și CP sau adenocarcinomul de prostată reprezintă cauzele frecvente de deces a bărbaților de vârstă înaintată [3].

La bărbații cu vârsta de peste 50 ani, mai mult de două treimi (68%) au confirmare histologică de HBP [4], iar la vârsta de 70 ani este confirmată creșterea volumului tumorii. La circa 43% dint bărbați sunt schimbări de prostată palpabile clinic [5]. Prevalența HBP crește dramatic odată cu vârsta [4], de multe

ori duce la obstrucția fluxului urinar. Din cauza obstrucției urinare și simptomelor cauzate de această obstrucție, un bărbat în vârstă de 50 de ani are o probabilitate de 20-25% de a solicita o intervenție chirurgicală pentru HBP [4]. Intervențiile chirurgicale pentru HBP sunt procedeele chirurgicale cel mai frecvent efectuate la bărbați, iar costul total pentru tratamentul chirurgical doar în SUA depășește 1 miliard de dolari pe an.

Incidența și mortalitatea de CP sunt în permanentă creștere. Actualmente incidența CP este mai mare de cât a cancerului pulmonar, ca cel mai frecvent cancer diagnosticat la bărbați și este a doua cauza a deceselor provocate de cancer la sexul masculin [6,7]. Dintre toate tumorile, prevalența CP crește cel mai rapid odată cu vârsta. În Republica Moldova, în 2007 morbiditatea prin CP a constituit 12,9 la 100 mii, mortalitatea fiind 5,8 cazuri la 100 mii populație de sex masculin [8]. Adenocarcinomul de prostată în Republica Moldova ocupă locul 8 în structura tumorilor maligne. Incidența CP în cadrul structurii îmbolnăvirilor populației de sex masculin din Republica Moldova, este în continuă creștere. Astfel, în anul 2008, aceasta a constituit 14,1 0/0000, în anul 2010 - 16,8 0/0000, în anul 2012 - 18,9 0/0000 și deja în 2013 - incidența CP a constituit 22,6 (la 100.000 locuitori de sex masculin).

Timp de 6 ani, în perioada 2008-2012, numărul de îmbolnăviri primar diagnosticate a crescut de la 242 la 388 de cazuri. Vârsta medie a pacienților cu carcinom de prostată în Moldova este de 69 de ani. Prevalența cancerului de prostată în Republica Moldova în anul 2012 a constituit 75,2 0/0000.

Prostatita cronică este una dintre bolile des răspândite cu manifestările prin diverse simptome urologice. Adesea există publicații, indicând o incidență extrem de mare de prostatită cronică. A fost demonstrat, că prostatita duce la o reducere semnificativă a calității vieții bărbaților de vârstă aptă de muncă: influența prostatitei cronice este comparabilă cu angină, boala Crohn sau infarctul miocardic [9,10]. Conform datelor Asociației Americane de Urologie (AUA), incidența prostatitei cronice variază între 35 și 98% [10,11] și de la 40 la 70% din barbatii în vârstă reproductivă [12]. Totodată, prevalența confirmată a prostatitei cronice este de numai aproximativ 11%. Incidența prostatitei cronice, conform unui studiu populațional publicat, a fost de 9% [13].

Conform datelor lui Верткин А.Л. și coaut., 2007 [14], în baza materialului de 100 autopsii morfopatologice – schimbări patologice în prostată s-a depistat în 94 % cazuri. În majoritatea cazurilor a fost depistată HBP (64%), CP a fost depistat în 7% din cazuri. În toate cazurile de CP a fost diagnosticat morfologic și hiperplazia glandulară a prostatei. La 13 % din autopsii a fost depistată prostatita cronică, la 10% - atrofia prostatei.

Așa dar, în pofida faptului că sunt efectuate și descrise mai multe studii științifice ce vizează maladiile prostatei, atât incidența cât și prevalența lor este în creștere permanentă. Cu toate acestea, un program de screening pentru patologiile de prostată nu a fost încă acceptat, deoarece beneficiile "cost-eficacitate" și de "supraviețuire pe termen lung" nu s-au confirmat.

Scop și obiective

Scopul - studierea patologiei prostatei la bărbați în baza efectuării screening-ului în unele localități ale R.Moldova. În baza scopului au fost determinate următoarele obiective:

1. Structura patologiilor prostatei depistate (adenom de prostată, cancer, ect.);
2. Particularitățile clinice ale HBP la persoanele investigate.
3. Incidența CP în lotul studiat;
4. Metodele de tratament recomandate în dependență de re-

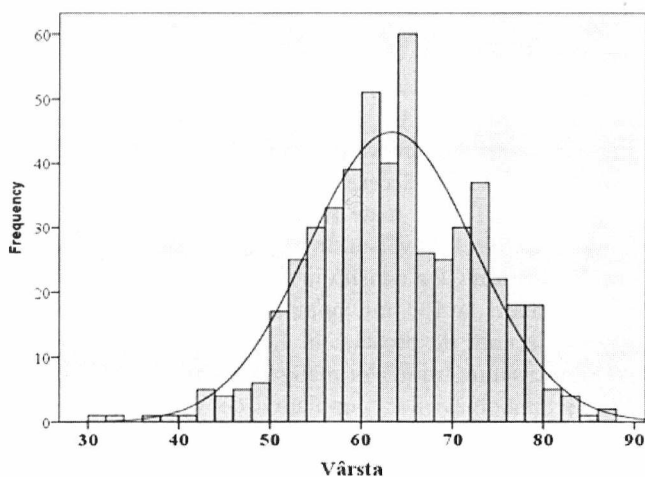


Figura 1. Repartizarea pacienților conform vârstei

zultatele screening-ului.

Material și metode

Studiul screening a fost efectuat în perioada anilor 2012-2014 în 7 regiuni ale R.Moldova, inclusiv în or. Chișinău.

În studiu au fost incluși bărbați din diferite localități ale țării, care au exprimat acordul de a participa la investigațiile propuse, din grupul de vîrsta de risc de a dezvolta un adenom sau cancer de prostată.

Toți pacienții care au participat la studiu au fost investigați standart, conform protocolului studiului screening, care a inclus colectarea următoarelor date:

1. Acuzele urologice
2. IPSS și QoL
3. Examenul obiectiv urologic
4. Tușeul Rectal
5. TRUS prostatei, inclusiv urina reziduală
6. PSA

La necesitate (pentru precizarea sau confirmarea diagnosticului) ulterior au fost indicate și efectuate investigații suplimentare conform concluziei medicului urolog (biopsia prostatei, RMN, etc.). În baza rezultatelor efectuate, sa recomandat tratamentul indicat în dependență de patologia depistată.

A fost elaborat un chestionar standard, care a inclus toate datele clinice obținute. Chestionarele inediplinite pentru fiecare pacient au fost introduse în format electronic. Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a utilizat programul SPSS (versiunea 20.0). A fost folosită statistica descriptivă. Datele parametrice sunt prezentate după formula Mean ± Standart Deviation, nonparametrice – n (%) sau Confidence Interval 90%. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții

În total în studiul screening au fost examinate rezultatele investigațiilor la 508 pacienți.

Vîrsta pacienților care au participat în studiu a variat între 31 și 87 ani, cu o medie ce a constituit 63,3±9,1 ani. Repartizarea pacienților conform vîrstei este prezentată în figura 1.

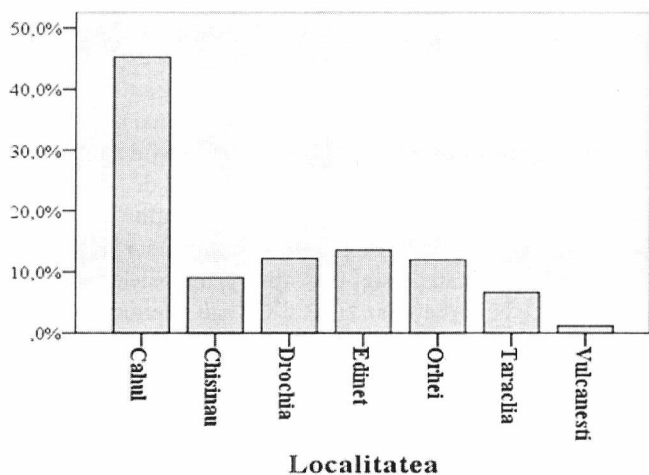


Figura 2. Repartizarea pacienților investigați după localitate

Din fig.1 se observă, că în studiu au participat persoane de diferite vârste, începând cu 31 și până la 87 ani, totuși majoritatea persoanelor au avut vârste cuprinse între 50 și 80 de ani ce corespunde cu vîrsta medie de diagnosticare a tumorilor de prostată.

Repartizarea pacienților investigați în conformitate cu localitatea este prezentată în fig.2. Majoritatea pacienților 230 (45,3%) au avut locul de baștină în raionul Cahul, din raionul Edineț 69 pacienți (13,6%), raionul Drochia 62 pacienți (12,2%), raionul Orhei 61 pacienți (12,0%), din municipiul Chișinău 46 pacienți (9,1%), din Taraclia 34 pacienți (6,7%) și din Vulcănești 6 pacienți (1,2%). În total din centrul Moldovei (Chișinău, Orhei) au fost examinați 107 pacienți (21,1%), din nordul Moldovei (Drochia, Edineț) au fost 131 pacienți (25,8%) și din sudul Moldovei (Cahul, Taraclia, Vulcănești) au fost 270 pacienți (53,2%). Aceste rezultate nu prezintă date statistice

relevante (incidență sau prevalență) din motive, că screeningul nu a fost efectuat la toată populația localității, ci doar ca urmare a adresării benevole în conformitate cu anunțurile efectuate anterior. Evident, că în municipiul Chișinău există mai mulți pacienți care sunt la evidența specialiștilor în policlinicele de sector.

Rezultatele acuzelor prezentate de pacienții investigați sunt prezentate în fig. 3.

În majoritatea cazurilor pacienții au prezentat mai multe acuze (mai mult de o acuză). Conform rezultatelor investigate (fig.3), au predominat: polakiuria – în 72,4% (368) cazuri, nicturia – în 67,1% (341) cazuri și disuria – la 50,2% (255) din pacienți. Acuze mai rar intilnite au fost: jet urinar slab la 76 pacienți (14,8%), strangurie la 43 pacienți (8,5%), senzație de golire incompletă la 28 pacienți (5,5%) și imperiozitate mictională la 10 pacienți (2,0%).

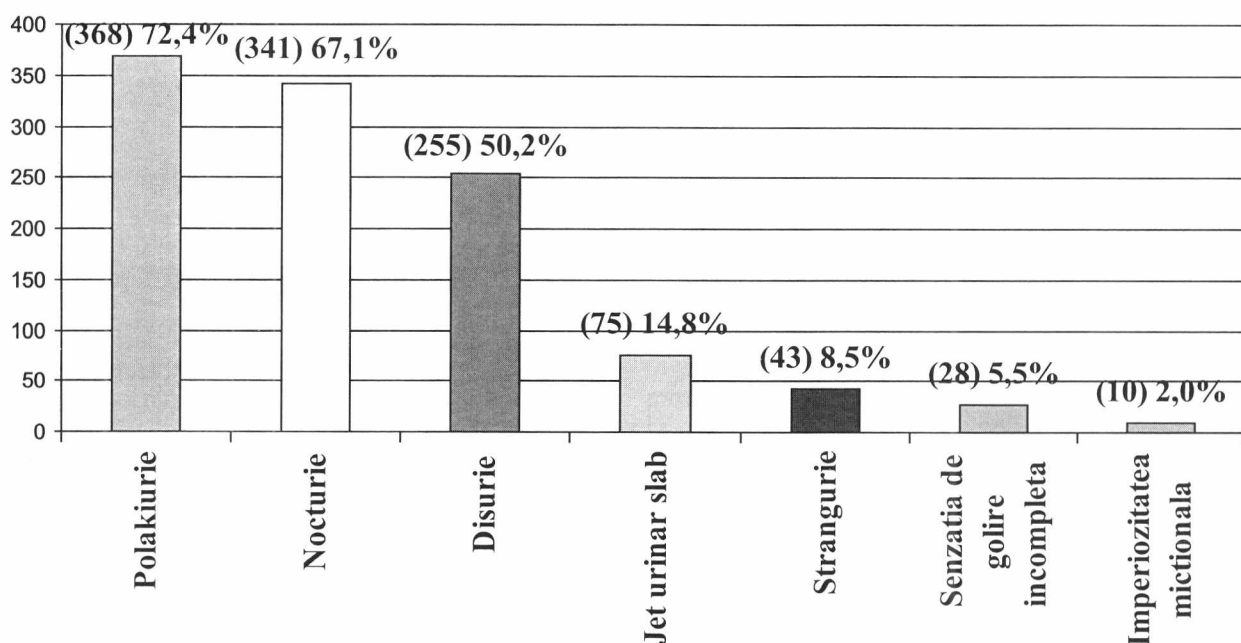


Figura 3. Structura și frecvența acuzelor la pacienții investigați

Scorul IPSS la pacienți investigați a fost în medie 13,86 (mediana 13; Confidence Interval 90% - 4 - 25). Repartizarea

pacienților conform gradului simptomaticii IPSS este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1.
Scorul IPSS la pacienții investigați

Gradul IPSS	n	%
Mild (1-7)	119	23,4
Moderate (8-19)	266	52,4
Severe (20-35)	123	24,2
Total:		100,0

Indeplinirea chestionarului IPSS a fost efectuat de sinestătător, de către toți pacienții participanți în studiu. Majoritatea pacienților 266 (52,4%) au avut scorul IPSS între 8 și 19, ce corespunde gradului moderat de gravitate a simptomaticii dereglării micției; 119 pacienți (23,4%) au avut scorul IPSS între 1 și 7 ce corespunde gradului scăzut de gravitate a simptomaticii dereglării micției; 123 pacienți

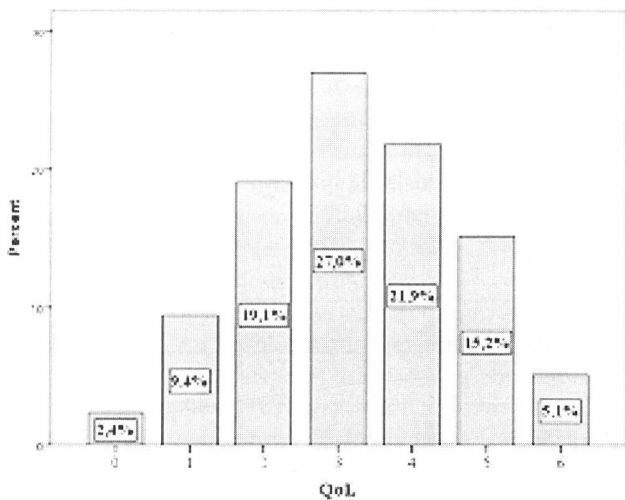


Figura 5. Rezultatele QoL la pacienții participați în studiul

Tabelul 2.

Corelarea indicilor IPSS cu QoL

		IPSS	QoL
Spearman's rho	IPSS	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	.
		N	508
	QoL	Correlation Coefficient	0,645**
		Sig. (2-tailed)	0,000
		N	508
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).			

Volumul prostatei a variat între 12 și 160 ml cu media 33,7±16,8 ml (Confidence Interval 90% 15,7 – 62 ml). Distribuția pacienților conform volumului de prostată este prezentat în fig. 6.

Tabelul 5.

Repartizarea pacienților conform volumului prostatei

Volumul prostatei, ml	n	%
până 25 ml, norma	143	28,1
până 40 ml, moderat mărit	142	28,0
până 80 ml, tratament prin TUR-P	87	17,1
peste 80 ml, tratament deschis	6	1,2
Total:	378	74,4
Missing System	130	25,6
Total:	508	100,0

În conformitate cu rezultatele expuse în Tabela 5, la majoritatea pacienților volumul prostatei a fost în limitele

(24,3%) au avut scorul IPSS între 20 și 35 ce corespunde gradului sever de gravitate a simptomaticii dereglării micției.

Repartizarea pacienților investigați conform indicelui de calitate a vieții (QoL) este prezentat în fig.5. Indice QoL între 3 și 6 a fost la 351 (69,1%) pacienți, și a corelat direct cu gradul de dereglare a micției (Spearman $r = 0,645$; $p < 0,001$).

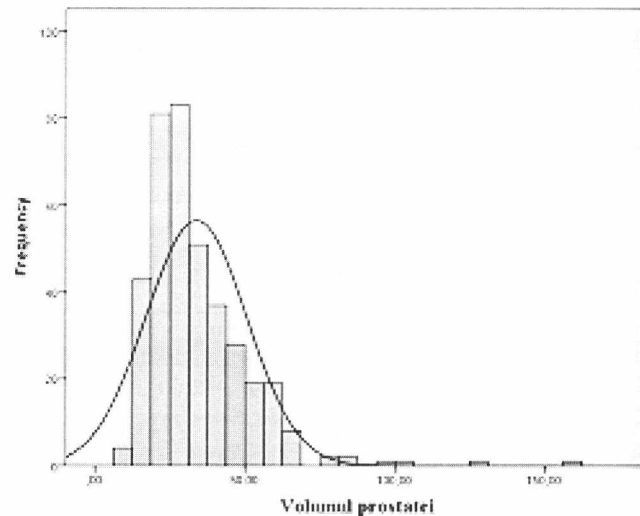


Figura 6. Prezentarea grafică a frecvenței volumului prostatei (ml)

normei - ≤ 25 ml la 28,1% (143) din pacienți sau moderat crescut - ≤ 40 ml la 28% (142) din cazuri. La 87 pacienți (17,1%) volumul prostatei a fost până la 80 ml (indicații pentru TUR-P), iar la 6 pacienți (1,2%) cu un volum mai > de 89 ml s-a indicat operația deschisă. Totuși la 130 (25,6%) pacienți nu a fost determinat volumul prostatei.

Urina reziduală până la 15 ml a fost depistată în 307 (60,4%) cazuri, iar între 15 și 90 ml - la 152 pacienți (29,9%). Pacienților din aceste 2 loturi s-a recomandat tratament medicamentos. Volumul urinei reziduale peste 90 ml a fost depistat în 49 (9,6%) cazuri, aceștia constituind pacienții care au necesat tratament chirurgical.

Tabelul 6.

Urina reziduală (ml) în lotul pacienților examinați

Urina reziduala, ml	n	%
0-15 ml	307	60,4
15-90 ml	152	29,9
peste 90 ml	49	9,6
Total:	508	100,0

Schimbările în ecostructura prostatei conform datelor ecografiei transrectale a prostatei (TRUS) sunt prezentate în fig.7.

La o parte din pacienți s-au depistat mai multe modificări în ecostructura prostatei. La circa 70% din pacienții examinați, conform datelor TRUS s-au depistat noduli adenomatoși 355 (69,9%), urmate de ecogenitate neomogenă în 166 (32,9%) cazuri; la 41 pacienți (8,1%) - calcinate multiple, la 33 pacienți (6,5%) - calcinate unice și doar la 2 pacienți (0,4%) s-a diagnosticat chist al prostatei.

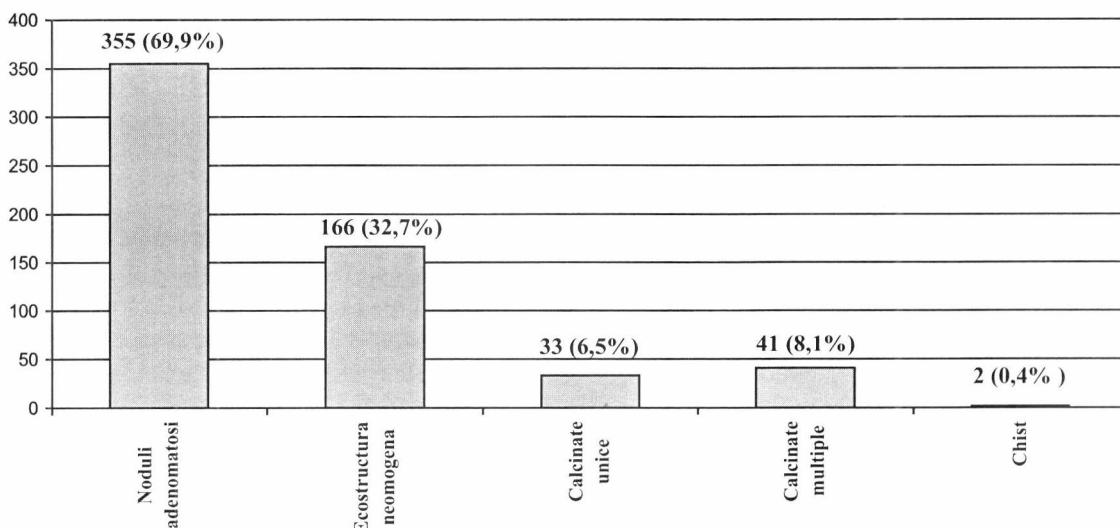


Figura 7. Rezultatele TRUS a prostatei

Rezultatele antigenului specific al prostatei (PSA) sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele analizei PSA

PSA total (ng/ml)	n	%
0-4 ng/ml	463	91,1
4-10 ng/ml	28	5,5
>10 ng/ml	17	3,3
Total:	508	100,0

PSA în mediu a constituit 2,5 ng/ml (mediana 1,1; 90% CI = 0,11 - 6,64 ng/ml).

La 463 (91,1%) din pacienții PSA a fost în limita valorilor normale. La 28 (5,5%) pacienți PSA a variat între 4 și 10 ng/ml (au necesitat PSA repetat). La 17 (3,3%) pacienți au fost diagnosticate valori PSA peste 10 ng/ml (Au fost recomandate investigații suplimentare, inclusiv biopsia prostatei).

Astfel, în urma investigațiilor efectuate conform protocolului studiului, repartizarea pacienților conform diagnosticului preventiv a fost următoarea (tabelul 8):

În 8 cazuri (1,6%) a fost diagnosticat CP. Prostatita cronică a fost diagnosticată la 62 (12,2%) pacienți. Cea mai frecventă patologie a constituit HBP - 425 cazuri, sau 83,7%. Adenom de gradul I la 187 (36,8%) pacienți, gradul II - la 202 (39,8%) pacienți. Aceste 2 loturi de pacienți au necesitat tratament medicamentos. La 36 (7,1 %) din pacienți a fost diagnosticat HBP de gradul III și a fost recomandat tratament chirurgical.

Tabelul 8. Structura și frecvența patologiilor prostatei conform diagnosticului preventiv

Diagnoza	n	Frecvența (%)
Urologic sanatos	13	2,6
Adenom de prostata Gr. I	187	36,8
Adenom de prostata Gr. II	202	39,8
Adenom de prostata Gr. III	36	7,1
Cancer de Prostata	8	1,6
Prostatită cronică	62	12,2

Total:	508	100,0
---------------	------------	--------------

În 2 (0,4%) cazuri a fost diagnosticată formațiune de volum a vezicii urinare, în 3 (0,6%) cazuri suspectată strictură de uretră.

Analiza rezultatelor clinice efectuate sugerează faptul că circa 10% din pacienții investigați au necesitat tratament chirurgical specializat în condiții de spital în cel mai scurt timp. Repartizarea pacienților conform recomandărilor primite este prezentată în tabelul 9.

Tabelul 9. Recomandările tratamentului indicat în conformitate cu rezultatele studiului

Recomandări	n	%
Evidență în dinamică la medicul urolog	16	3,1
Investigații suplimentare pentru HBP	12	2,4
Investigații suplimentare pentru CP suspectat	11	2,2
Tratament chirurgical programat pentru HBP	30	5,9
Tratament conservator pentru HPB	390	76,8
Tratament medicamentos pentru Prostatită Cronică	46	9,1
Tratament specializat pentru Cancer de Prostata	3	0,6
Total:	508	100,0

În urma investigațiilor efectuate au fost prescrise următoarele recomandări: majoritatea pacienților au primit indicații pentru tratament conservator 390 (76,8%) pentru HBP, iar 46 (9,1%) pacienți pentru prostatită cronică; tratament chirurgical a fost indicat la 30 pacienți (5,9%) pentru HBP, iar tratament specializat pentru CP s-a indicat la 3 pacienți (0,6%). La 23 pacienți a fost necesar de efectuat o serie de investigații suplimentare pentru diferențierea diagnosticului dintre adenom și cancer de prostată, respectiv 12 (2,4%) și 11 (2,2%) pacienți.

Concluzii

1. Majoritatea pacienților incluși în studiu au avut vârsta de 50-80 ani, cu o medie de 63,3±9,1 ani. Această dependență corespunde cu vârsta medie de diagnosticare a tumorilor de

prostată.

2. Cele mai frecvente acuze înregistrate la pacienții cu patologia prostatei au fost: polakiuria – în 72,4%, noctură – în 67,1% și disuria la 50,2% din pacienți. Acuzele au influențat în mod direct asupra scorului IPSS. Majoritatea pacienților (52,4%) au avut scorul IPSS de la 8 la 19, ce corespunde gradului Moderat de gravitate a simptomaticei dereglării micției, la 24,3% din pacienți sa înregistrat un scor de 20 și 35, ce corespunde gradului Sever de gravitatea a simptomaticei dereglării micției, iar la 23,4% din pacienți scorul IPSS a fost 1-7, ce corespunde gradului Săzut de gravitate a simptomaticei dereglării micției. Acești indici au influențat asupra indicelui de Calitate a Vieții (QoL): în 69,1% acest indice a fost între 3 și 6 și a corelat direct cu gradul de dereglare a micției.

3. Ecografia transrectală a prostatei a permis de a stabili: noduli adenomatoși în 69,9%, ecostructură neomogenă în 32,7%, calcinate multiple în 8,1%, calcinate unice în 6,5%. În 2 (0,4%) cazuri a fost diagnosticată formațiune de volum a vezicii urinare, în 3 (0,6%) cazuri –suspecție la strictură de uretră. Volumul prostatei ecografic a fost în limitele normei (≤ 25 ml) la 28,1% din pacienți; moderat crescut (≤ 40 ml) la 28% din pacienți; la 87 pacienți (17,1%) volumul prostatei a fost pînă la 80 ml, iar la 6 pacienți (1,2%) un volum mai > de 89 ml. Urina reziduală pînă la 15 ml a fost depistată în 60,4% cazuri, între 15 și 90 ml în 29,9% cazuri, iar un volum peste 90 ml a fost depistat în 9,6% cazuri.

4. Concentrația totală a antigenului specific al prostatei (PSA), în mediu a constituit 2,5 ng/ml. La 463 (91,1%) din pacienți PSA a fost în limita valorilor normale. La 28 (5,5%)

pacienți PSA a variat între 4 și 10 ng/ml. La 17 (3,3%) pacienți au fost diagnosticate valori PSA peste 10 ng/ml (au fost recomandate investigații suplimentare, inclusiv biopsia prostatei).

5. Repartizarea pacienților conform diagnosticului preventiv a fost următoarea: cea mai frecventă patologie a constituit HBP - 425 cazuri, sau 83,7%, inclusiv de gradul I la 187 (36,8%) pacienți, gradul II – la 202 (39,8%) pacienți și gradul III la 36 (7,1 %) pacienți. În 8 cazuri (1,6%) a fost diagnosticat CP. Prostatita cronică a fost diagnosticată la 62 (12,2%) pacienți. În 2 (0,4%) cazuri a fost diagnosticată formațiune de volum a vezicii urinare, în 3 (0,6%) cazuri - strictură de uretră.

6. În urma investigațiilor efectuate au fost prescrise următoarele recomandări: majoritatea pacienților cu HBP au primit indicații pentru tratament conservator - 390 (76,8%), iar 46 (9,1%) pacienți pentru prostatită cronică; tratamentul chirurgical a fost indicat la 30 pacienți (5,9%) pentru HBP, iar tratament specializat pentru CP s-a indicat la 3 pacienți (0,6%). La 12 (2,4%) pacienți a fost necesar de efectuat o serie de investigații suplimentare pentru HBP, iar la 11 (2,2%) pacienți, pentru confirmarea cancerului de prostată (biopsia prostatei, PSA liber, etc.).

7. Screenin-gul multicentric la bărbații ce suferă de diverse dereglări de micțiune, permite de a stabili cele mai frecvente și grave patologii ale prostatei – HBP și CP. Confirmarea diagnosticului prin metode elementare neinvazive și accesibile populației contribuie la indicarea tratamentului adecvat etiopatogenetic, fapt ce va diminua atât incidența complicațiilor posibile, cât și a letalității.

Bibliografie:

- ZAKARIA L., ANASTASIADIS A.G., SABSIGH R. Common conditions of the aging male: Erectile dysfunction, benign prostatic hyperplasia, cardiovascular disease and depression. June 2001, Volume 33, Issue 2, pp 283-292.
- BRAUN M.H., SOMMER F., HAUPT G., et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? (Results of the "Cologne Male Survey"). *Eur. Urol.* 2003;44:588.
- KLEIN E. A., PLATZ E. A., THOMPSON I. A. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer in Cambell-walsh *Urology* 2007, 3:2854-2873.
- BENY SJ, COFFEY DS, WALSH PC, EWING LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1994, 132:474-479.
- BIRKHOFF JD: Natural history of benign prostatic hypertrophy. In Hinman F Jr (ed): "Benign Prostatic Hypertrophy." New York: Springer-Verlag, 2003, pp 5-9.
- KIRBY R. Treatment options for early prostate cancer. *Urology* 1998 Dec;52(6):948-62.
- CARTER B. H., DONALD C.S. The prostate: An increasing medical problem. *The Prostate.* 1990, 16:39-48
- CEBAN E., TĂNASE A., RUDIC V. Eficacitatea administrării preparatului bior pacienților cu suspiciu de patologie prostatică. *Arta Medica.* 2009 Nr. 5 (38), p. 55-61.
- WENNINGER K., HEIMAN J.R., ROTHMAN I., et al. Sickness Impact of Chronic Nonbacterial Prostatitis and its Correlates. *The Journal of Urology* 1996, Volume 155, Issue 3, 965 - 968
- DI SILVERIO F., GENTILE V., DE MATTEIS A., et.al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003, 43, 164-175
- ARMSTRONG J.S, RAJASEKARAN M., HELLSTROM W.J. et al. Antioxidant potential of human serum albumin: role in the recovery of high quality human spermatozoa for assisted reproductive technology. *Journal of Andrology* 1998, 19:412-419.
- DOMINIGUE G. J., HELLSTROM W. J. Prostatitis. *Clin. Microbiol. Rev.* October 1998. vol. 11 no. 4 p. 604-613
- ROBERTS R.O., LIEBER M.M., BOSTWICK D.G., JACOBSEN S.J. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology.* 1997;49:809-821.
- ВЕРТКИН А.Л., РОДЮКОМА И.С., ГАЛКИН И.В., АРИНИНА Е.Н. Не просто простата: проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пожилых. *Фарматека.* 2009. № 9. С. 50-55.