

# Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение и профилактику

А.В.Зайцев<sup>✉1</sup>, Д.Ю.Пушкарь<sup>1</sup>, Л.А.Ходырева<sup>2</sup>, А.А.Дударева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы. 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

Лечение хронического бактериального простатита остается трудной задачей в связи с недостаточной способностью антибактериальных препаратов проникать в предстательную железу, а также ростом резистентности уропатогенов к ним. Продолжается диагностический поиск возможных возбудителей хронического простатита (ХП). Взаимосвязь между ХП и нарушением фертильности остается спорным вопросом. Фиброз предстательной железы влияет на развитие расстройств мочеиспускания/симптомов нижних мочевых путей и результаты оперативных вмешательств. Результаты экспериментальных исследований показали потенциальную возможность регресса фиброза при устранении причины заболевания и ферментативного воздействия на этот процесс с помощью коллагеназы, способствующих деградации коллагена. Представлены результаты проведенных ранее рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований по оценке безопасности, переносимости и эффективности антифибротического препарата Лонгидаза® в комплексной терапии больных ХП.

**Ключевые слова:** хронический простатит, фиброз предстательной железы, антифибротическая терапия, Лонгидаза.

✉msmsu@msmsu.ru

**Для цитирования:** Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение и профилактику. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 14–18.

## Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis

A.V.Zaitsev<sup>✉1</sup>, D.Yu.Pushkar<sup>1</sup>, L.A.Khodyreva<sup>2</sup>, A.A.Dudareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Health of Moscow. 115184, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Tatarskaia, d. 30

Treatments of chronic bacterial prostatitis (CP) remain difficult problem. Bacterial prostatitis is a disease entity diagnosed clinically and by evidence of inflammation and infection localized to the prostate. Risk factors for UTI in men include urological interventions, such as transrectal prostate biopsy. Ensuing infections after prostate biopsy, such as UTI and bacterial prostatitis, are increasing due to increasing rates of fluoroquinolone resistance. The increasing global antibiotic resistance also significantly affects management of UTI in men, and therefore calls for alternative strategies. Prostatic inflammation has been suggested to contribute to the etiology of lower urinary tract symptoms (LUTS) by inducing fibrosis. Several studies have shown that prostatic fibrosis is strongly associated with impaired urethral function and LUTS severity. Fibrosis resulting from excessive deposition of collagen is traditionally recognized as a progressive irreversible condition and an end stage of inflammatory diseases; however, there is compelling evidence in both animal and human studies to support that the development of fibrosis could potentially be a reversible process. Prostate inflammation may induce fibrotic changes in periurethral prostatic tissues, promote urethral stiffness and LUTS. Patients experiencing CP and prostate-related LUTS could benefit from anti-inflammatory therapies, especially used in combination with the currently prescribed enzyme treatment with Longidaza. Treatment results showed that Longidaza is highly effective in bacterial and abacterial CP. Longidaza addition to standard therapeutic methods significantly reduced the disease symptoms and regression of inflammatory-proliferative alterations in the prostate.

**Key words:** chronic prostatitis, prostatic fibrosis, enzyme treatment, Longidaza.

✉msmsu@msmsu.ru

**For citation:** Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 14–18.

Появление симптомов, обусловленных поражением нижних мочевыводящих путей (симптомы нижних мочевых путей – СНМП), и хронической тазовой боли у мужчин вследствие заболеваний предстательной железы (ПЖ) всегда приводит к значительному нарушению качества жизни. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность СНМП, связанных с заболеваниями ПЖ, сравнима с частотой встречаемости ишемической болезни сердца и сахарного диабета. По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в 2014 г. зарегистрированы 1 365 538 больных с заболеваниями ПЖ, в 275 228 случаях диагноз был установлен впервые в жизни, при этом отмечено 517 новых случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения [1]. По результатам эпидемиологического исследования EpiLUTS, проведенного в США, Великобритании и Швеции, установлено, что 72,3% мужчин старше 40 лет отмечали СНМП «иногда» и 47,9% – «часто». Симптомы, связанные с воспалением в ПЖ, отечественные и зарубежные авторы выявляли в разные периоды жизни у 35–50% мужчин [2–4].

Более чем в 90% случаев при наличии инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и фебрильной лихорадки у муж-

чин наблюдается вовлечение в воспалительный процесс ПЖ [5]. Острый бактериальный простатит может развиваться спонтанно или быть осложнением ряда инвазивных манипуляций, прежде всего трансректальной биопсии ПЖ (ТРБПЖ) [6]. Примерно у 10% больных, перенесших острый бактериальный простатит, в дальнейшем имеет место хронический бактериальный простатит (ХБП), в 10% случаев развивается хронический простатит (ХП)/синдром хронической тазовой боли [7].

В мире ежегодно регистрируется более 1,1 млн новых случаев рака ПЖ и 300 тыс. смертей, вызванных этим заболеванием. Для выявления рака ПЖ в Европе и США каждый год выполняется более 1 млн ТРБПЖ [8, 9]. Ряд исследований последних лет был посвящен оценке риска развития инфекционно-воспалительных осложнений после ТРБПЖ [10–14]. Ретроспективное исследование, проведенное в Канаде, показало, что среди 75 190 мужчин риск госпитализации в течение 30 дней после ТРБПЖ вырос с 1% в 1996 г. до 4,1% в 2005 г., при этом в 72% – в связи с инфекционными осложнениями [11]. В похожем исследовании в США этот риск составил 6,9% [12]. В проспективном исследовании European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer среди 9 тыс. больных госпитализация потребова-

лась в 4,9%, а лихорадка наблюдалась в 0,8% случаев [13]. Международное многоцентровое исследование частоты осложнений после ТРБПЖ, проведенное в 2010–2011 гг., выявило наличие инфекционных осложнений у 3,5% больных [14].

Одним из основных факторов риска развития инфекционных осложнений является растущая резистентность микроорганизмов к антибиотикам, прежде всего к ципрофлоксацину, который назначается для профилактики этим больным. Резистентность штаммов *Escherichia coli*, выделенных из прямой кишки перед биопсией ПЖ, достигает 22% [15]. Предлагается таргетная антибактериальная профилактика, основанная на результатах обязательного бактериологического исследования проб из прямой кишки перед ТРБПЖ. Разумной альтернативой может быть применение антибиотиков других фармакологических групп с низким уровнем резистентности уропатогенов к ним, например фосфомицина трометамола, который ранее с этой целью не назначался. T.Cai и соавт. (2016 г.) наблюдали 1109 больных, перенесших ТРБПЖ, у 72 (6,5%) из них развилась симптоматическая ИМП, из них у 11 (0,9%) – уросепсис [16]. В 73,6% при наличии ИМП выявлены уропатогены, резистентные к фторхинолонам, поэтому у 62 (12,9%) из 477 больных, получавших ципрофлоксацин, отмечены симптомы ИМП. В то же время в группе больных, которым при ТРБПЖ был назначен фосфомицина трометамол, ИМП наблюдалась лишь у 10 из 632 (1,6%) больных ( $p < 0,001$ ). По мнению авторов этого исследования, фосфомицин может быть привлекательным альтернативным антибиотиком для периоперативной профилактики при ТРБПЖ в связи с низким уровнем бактериальной резистентности к препарату без перекрестной или параллельной резистентности к другим часто используемым антибиотикам.

### Терапия ХП

ХБП характеризуется двумя основными признаками: рецидивирующими ИМП и персистенцией преимущественно грамотрицательных бактерий в секрете ПЖ. Среди возбудителей ХБП наибольшую роль играет *E. coli*, гораздо реже встречаются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp. Роль грамположительных кокков, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* до сих пор подвергается сомнению, так как только на основании обнаружения специфического иммунного ответа можно считать выделенный микроорганизм непосредственным патогеном [17].

В клинических исследованиях по лечению ХБП предпочтительно всегда отдавалось фторхинолонам. Кохрейновским центром опубликован обзор микробиологической и клинической эффективности применения различных фторхинолонов у этой группы больных [18]. Вместе с тем эти исследования были проведены в то время, когда уровень резистентности уропатогенов к фторхинолонам был низким. Оптимальная продолжительность курса лечения этими препаратами не была определена. Альтернативными препаратами являлись котримоксазол,  $\beta$ -лактамы и тетрациклины, однако окончательной доказательности не представлено. У некоторых больных ХБП, у которых выделены облигатные внутриклеточные микроорганизмы, такие как *C. trachomatis*, наблюдалась более высокая микробиологическая и клиническая эффективность макролидов по сравнению с фторхинолонами.

Проблемы терапии бактериального простатита связаны с биологическим статусом микроорганизма, ростом резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, с одной стороны, и с барьером, препятствующим проникновению многих антибиотиков в ПЖ, – с другой. Только некоторые препараты в достаточной мере способны проникать в секрет ПЖ.

На протяжении многих лет продолжает изучаться влияние фиброза ПЖ на ее функцию, мужскую фертильность и расстройства мочеиспускания у мужчин. Фиброз ткани железы является не только результатом хронического воспаления в ней, но и гипоксии, оксидативного стресса и хронической ишемии [19]. Исследования морфологических изменений в ткани ПЖ при разных формах ХП показывают, что воспалительный процесс проходит ряд стадий: альтеративную, экссудативную и пролиферативную. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага склероза [20].

Необходимо дальнейшее изучение и профилактика фиброза ПЖ в результате воспаления, поскольку этот процесс является одним из основных факторов в патогенезе развития нарушений мочеиспускания (СНМП). Ряд исследований доказал, что избыточное отложение коллагена и фиброз в ПЖ нарушают функцию уретры у мужчин и приводят к появлению СНМП. Исследование J.Ма и соавт. (2012 г.) продемонстрировало, что ткань биоптатов ПЖ мужчин с умеренными/выраженными СНМП имеет большую механическую ригидность и значительно более высокое содержание коллагена, чем у мужчин с отсутствием или легкими СНМП [21]. В дальнейшем F.Cantiello и соавт. (2013 г.) показали более высокое содержание коллагена в ткани ПЖ при ее воспалении по сравнению с контрольной группой [22].

Бактериальное воспаление в ПЖ связано с усиленным синтезом коллагена, что подтверждается повышением экспрессии его генов и определением содержания введенного радиоактивно меченного [ $^3\text{H}$ ]-hydroxyproline [23]. L.Wong и соавт. (2015 г.) в эксперименте показали, что повышение содержания [ $^3\text{H}$ ]-hydroxyproline в инфицированной ПЖ наблюдается через 1 день после последнего определения. Это отражает синтез коллагена de novo. Коллаген, синтезированный в инфицированной *E. coli* ПЖ, имеет период полураспада 13,7 дня, таким образом, он является относительно менее стабильным и имеет тенденцию к быстрой трансформации. Разрешение хронического бактериального воспаления в простате на фоне антибактериальной терапии приводит к снижению содержания [ $^3\text{H}$ ]-hydroxyproline, однако этот показатель не полностью достигает исходного уровня. Депонирование коллагена, индуцированное хроническим бактериальным воспалением в ПЖ, частично регрессирует после купирования воспалительного процесса. Развитие фиброза в результате чрезмерного депонирования коллагена традиционно рассматривается как прогрессирующее, необратимое состояние и терминальная стадия воспалительного заболевания; однако экспериментальными и клиническими исследованиями была доказана потенциальная возможность регресса фиброзного процесса при устранении причины заболевания и ферментативного воздействия на этот процесс с помощью коллагеназ, способствующих деградации коллагена [24]. Эти данные подтверждают необходимость обоснованного комплексного подхода к лечению бактериального простатита и профилактике фиброза в ПЖ у мужчин.

Известно, что склеротический, т.е. продуктивный, процесс в соединительной ткани чаще всего является следствием иммунного воспаления по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса воспаления в соединительной ткани является стимуляция функции фибробластов макрофагальными цитокинами. Следовательно, очевидно, что для лечения склеротического процесса в ПЖ необходимо комплексное воздействие как на сформировавшуюся соединительную ткань, так и на иммуновоспалительный процесс, вызывающий ее формирование.

Недостаточное проникновение препаратов в ПЖ, очаг воспаления у больных ХП отрицательно сказывается на

результатах лечения. Причины этого феномена связывают с персистенцией экссудативной и пролиферативной фаз воспаления, что ведет к гиперплазии соединительной ткани на фоне склерозирования. Пролиферация соединительной ткани при ХП ограничивает доступ лекарственных препаратов к тканям ПЖ. Попытка организма изолировать очаг воспаления становится препятствием на пути проникновения лекарственных средств туда, где они больше всего нужны.

Предпринимались попытки подавлять воспаление и задерживать развитие рубцов глюкокортикоидами, а размягчать очаги склероза с помощью энзимотерапии. Но применение глюкокортикоидов чревато развитием тяжелых осложнений. Ферментные же препараты не просто доставить в очаг воспаления и обеспечить там стабильность их энзиматической активности. Так, казалось бы, патогенетическая терапия классическими препаратами гиалуронидазы (Лидаза, Ронидаза, Гиалидаза и т.д.) оказалась малоэффективной по причине быстрой инактивации их действия лишь на завершающих стадиях образования соединительной ткани. Проблема эффективного воздействия на фиброзный процесс лежит на пути стабилизации фермента гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами фибробласт-стимулирующих факторов (цитокинов) при их высоком уровне в организме.

### Результаты исследований

Боле 10 лет в клинической практике в России с целью профилактики и лечения фиброза разной локализации успешно применяется отечественный комплексный лекарственный препарат Лонгидаза® (ООО «НПО ПетроваксФарм»), представляющий собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем (активированным производным азоксимера бромида – N-оксидом полиэтиленпиперазина). Лонгидаза® – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, но терапевтический эффект Лонгидазы как ферментного препарата значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. присвоила препарату Лонгидаза® международное непатентованное наименование, Лонгидаза® зарегистрирована под МНН бовгиалуронидазаазоксимер (bovhyaluronidase-azoximer) [29].

В 2004–2005 гг. в урологической клинике ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России было проведено слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности препарата Лонгидаза® (Лонгидаза® лиофилизат) в комплексной терапии больных ХП (II фаза) [25].

В исследовании препарата Лонгидаза® лиофилизат были включены 56 больных хроническим неспецифическим простатитом, которые были разделены случайным обра-

зом на 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам: основная и контрольная. Возраст пациентов составлял от 19 до 48 лет (средний возраст 38,4 года). Основная группа: 28 пациентов (6 пациентов с ХБП – категория II и 22 пациента с хроническим абактериальным простатитом – категория IIIA), получавших Лонгидазу 3000 МЕ для инъекций. Лечение препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ в основной группе больных продолжалось в течение 50 дней (одна инъекция внутримышечно в 2 мл 0,5% раствора новокаина через 5 дней, №10). Контрольная группа: 28 пациентов, получавших стандартную терапию. Все пациенты получали сопутствующую (стандартную) терапию в соответствии тяжестью основного заболевания (в том числе антимикробную). Пациенты, участвующие в исследовании, не получали других ферментных и иммуномодулирующих препаратов.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с положительной динамикой клинических и лабораторных показателей, параметров иммунного статуса больных, а также ультрасонографической картины. Для оценки динамики клинической картины была применена шкала суммарной оценки симптомов ХП (О.Б.Лоран, А.С.Сегал, 2001) [26]. В результате лечения наблюдалась существенная положительная динамика среднего суммарного индекса симптоматики и индекса качества жизни у пациентов основной группы: балл клинического индекса ХП (КИХП) уменьшился в основной группе на 25 баллов, в контрольной группе это уменьшение составило 14 баллов. Индекс симптомов ХП в основной группе уменьшился на 18 баллов, при стандартной терапии – на 10 баллов. Отмечено достоверное повышение показателя фагоцитарной активности в основной группе, снижение содержания иммуноглобулина М по сравнению с показателями до лечения. Количество лейкоцитов в секрете уменьшилось в основной группе с  $1,8 \pm 0,5$  до  $0,9 \pm 0,7$  млн/мл, в контрольной – с  $1,7 \pm 0,6$  до  $1,3 \pm 0,5$  млн/мл. Эффективность лечения в группе, получавшей Лонгидазу, в зависимости от активности воспалительного процесса составила от 76 до 84% (82,1%), а в контрольной группе – 71,4% (см. таблицу). При применении препарата не отмечено местных и общих побочных, а также аллергических реакций. Препарат Лонгидаза® повышает эффективность комплексной терапии больных ХП (в сочетании с антибиотиками или после устранения микробного агента) и абактериальном простатите с целью достижения регресса воспалительных изменений, оказывая положительное влияние на клинико-лабораторные, иммунологические и ультрасонографические показатели [27].

В.П.Авдошин и соавт. (2008 г.) провели сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по применению препарата Лонгидаза® (Лонгидаза® суппозитории) у больных ХП [28]. Основная группа (n=25) получала помимо стандартной терапии препарат Лонгидаза® 3000 МЕ в виде ректальных свечей в количестве 20 свечей на курс (по 1 свече через день №10, затем по 1 свече через 2 дня №10), который составил 49 дней. Наблюдалось уменьшение КИХП с  $27 \pm 9$  до  $13 \pm 6$  в основной группе в сравнении с уменьшением КИХП с  $25 \pm 8$  до  $19 \pm 6$  в группе сравнения. В группе, получавшей антисклеротическую терапию, отмечалось уменьшение фиброза ПЖ, обогащение сосудистого ри-

Показатели эффективности препарата Лонгидаза® у пациентов с ХП

Показатель	Основная группа (n=28). Стандартная терапия + Лонгидаза® внутримышечно	Группа сравнения (n=28). Стандартная терапия + плацебо
КИХП до лечения/после лечения	33/8	31/17
Эффективность, %	82,1	71,4
Отсутствие эффекта, %	17,8	28,5
Отличный и хороший результат, %	57	32

сунка (сосудистая плотность до лечения –  $0,92 \pm 0,03 \text{ см}^2$ , после –  $1,49 \pm 0,04 \text{ см}^2$ ), повышение скорости потока крови в сосудах ПЖ по данным доплерографического ультразвукового исследования (средняя линейная скорость до лечения –  $5,87 \pm 0,41 \text{ см/с}$ , после –  $7,21 \pm 0,43 \text{ см/с}$ ).

Достижимый эффект применения препарата в комплексном лечении ХП можно связать с противовоспалительной активностью Лонгидазы на всех этапах гиперплазии соединительной ткани и формирования рубца, а также облегчением проникновения антибактериальных средств в пораженную ткань.

Использование препарата Лонгидаза® на фоне стандартной терапии достоверно способствует исчезновению или уменьшению симптомов заболевания, регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в ПЖ и снижает частоту рецидивов ХП. С учетом современного понимания патогенеза и патоморфологии ХП целесообразно применять Лонгидазу не только в терапии этого заболевания, но и с целью профилактики фиброзных изменений в ПЖ.

Глобальное увеличение уровня резистентности уропатогенов к антибактериальным препаратам представляет серьезную проблему в лечении ИМП и бактериального простатита, что требует поиска альтернативных стратегий и новых подходов в целях повышения эффективности терапии и профилактики осложнений. Только применение антибиотиков не способно воздействовать на все патофизиологические звенья развития воспаления, важную роль в будущем будет играть дальнейшее изучение биологических систем, взаимодействия микро- и макроорганизмов.

#### Литература/References

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть II, III. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. / *Zabolevaemost' v zroslogo naseleniia Rossii v 2014 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II, III. FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniia» Minzdrava Rossii.* [in Russian]
2. 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.
3. Krieger JN, Lee SW, Jeon J et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl. 1): S85–S90.
4. Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита. *Фарматека*. 2002; 10: 69–75. / *Loran O.B., Pushkar D.Iu., Segal A.S., Iudovskii S.O. Nashe ponimanie khronicheskogo prostatita. Farmateka*. 2002; 10: 69–75. [in Russian]
5. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 2): 89–93.
6. Millan-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A et al. Acute bacterial prostatitis: twodifferent sub-categories according to a previous manipulation of the lowerurinary tract. *World J Urol* 2006; 24: 45–50.
7. Yoon BI, Kim S, Han DS et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent andmanage chronic infection? *J Infect Chemother* 2012; 18: 444–50.
8. Center MM et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079.
9. Loeb S et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64: 876.
10. 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. / *Zaitsev A.V., Rasner P.I., Govorov A.V., Kurdzhiev M.A. Sovremenniy vzgliad na antibakterial'nuiu profilaktiku pri transrektal'noi biopsii*

*predstatel'noi zhelezy v usloviakh rosta rezistentnosti mikroflory. Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 1: 30–4. [in Russian]

11. 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.
12. Loeb S, Carter HB, Berndt SI et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011; 186: 1830–4.
13. 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.
14. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P et al. Infective complications afterprostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and a prospective multinational multicentre prostatebiopsy study. *Eur Urol* 2013; 63: 521–7.
15. Steensels D, Slabbaert K, De Wever L et al. Fluoroquinolone-resistant E. coli in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostatebiopsy: should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 575–81.
16. Cai T, Tiscione D, Malossini G et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Fosfomycin trometamol is an attractive strategy. *Poster* 267, EAUI6, Munich.
17. Wagenlehner F et al. Urinary tract infections in men. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 97–101.
18. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD009071.
19. 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.
20. 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. / *Kudriavtsev Iu.V., Chumakov A.M. Morfologicheskie izmeneniia v predstatel'noi zheleze pri khronicheskom prostatite. Materialy konferentsii «Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia khronicheskogo prostatita».* Kursk, 2000; s. 81–2. [in Russian]
21. 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.
22. 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.
23. Wong I, Hutson PR, Bushman W. Prostatic Inflammation Induces Fibrosis in a Mouse Model of Chronic Bacterial Infection. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100770.
24. Wong I, 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.
25. Пушкар Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в лечении хронического простатита. *Урология*. 2006; 6: 26–8. / *Pushkar D.Iu., Zaitsev A.V., Segal A.C. Longidaza v lechenii khronicheskogo prostatita. Urologiia*. 2006; 6: 26–8. [in Russian]
26. Лоран О.Б., Сегал А.С. Система комплексной оценки симптомов хронического простатита (COC-ХП). *Урология*. 2001; 5. / *Loran O.B., Segal A.S. Urologiia*. 2001; 5. Sistema kompleksnoi otsenki simptomov khronicheskogo prostatita (SOS-KhP). [in Russian]
27. Ходырева Л.А., Дударева А.А., Карпов В.К. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2014; 32 (3): 24–7. / *Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Karpov V.K. Longidaza v kompleksnoi terapii khronicheskogo prostatita. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia i nefrologiia*. 2014; 32 (3): 24–7. [in Russian]
28. Авдошин В.П., Андриухин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии в комплексном лечении хронического простатита. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (4): 114–7. / *Avdoshin V.P., Andriukhin M.I., Mikhailikov T.G. Opyt primeneniia fermentnoi terapii v kompleksnom lechenii khronicheskogo prostatita. Consilium Medicum*. 2008; 10 (4): 114–7. [in Russian]
29. WHO Drug Information 2015; 29: 3.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зайцев Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: mmsu@mmsu.ru  
**Пушкар Дмитрий Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: mmsu@mmsu.ru  
**Ходырева Любовь Алексеевна** – д-р мед. наук, зав. отд. ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. E-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru  
**Дударева Анна Анатольевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. E-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru