

**Скрипкин Евгений Николаевич**

**КОМПЛЕКСНАЯ БИОТЕРАПИЯ**

**ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.51 - Восстановительная медицина

14.00.40 - Урология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

в форме научного доклада

Москва 2009

Работа выполнена в НИИ Биотерапевтической Онкологии и Медицины РАЕН на базе дневных стационаров "Альянс Мед Ко", и "Эдис Мед Ко".

**Научный руководитель:**

**Лаптев Владимир Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, директор НИИ Биотерапевтической Онкологии и Медицины, г. Москва.

**Официальные оппоненты:**

**Киселевский Михаил Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточного иммунитета НИИ Экспериментальной Диагностики и Терапии Опухолей ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва.

**Абдумаликов Равшан Абдумуминович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, профессор кафедры гомеопатии ИДПО РУДН, г. Москва.

**Ведущее учреждение:**

Российская академия медико-социальной реабилитации, г. Москва.

Защита состоится 23 сентября 2009 г. в 15.30 на заседании диссертационного совета Д.001.014.51 по адресу:  
123007 Москва 5-Магистральная 14 стр 1 аудитория 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

Института регенеративной биомедицины РАЕН.

Диссертация в форме научного доклада разослана 21 августа 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Горбунов А.Э.

## **Оглавление**

Глава 1. ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 2. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СРЕДСТВ И МЕТОДОВ БИОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	11
Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	20
Глава 4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
Глава 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДУЕМЫХ.....	38
Глава 6. МЕТОДЫ И СРЕДСТВА БИОТЕРАПИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	46
<b>6.1</b> ГОРМОНОВОССТАНАВИТЕЛЬНАЯ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ БИОТЕРАПИЯ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	46
<b>6.2</b> АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОЙ БИОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА И АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	54
ВЫВОДЫ.....	58
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	60
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	60
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	67

## Глава 1. ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Заболевания предстательной железы и сопряженные с ними нарушения ее функций относятся к одним из самых распространенных заболеваний у мужчин [Ткачук В.Н. и др., 1989]. Так, хронический простатит считается самым частым заболеванием мужских половых органов [Руководство по андрологии, 1990; Неймарк А.И. и др., 1995]. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы может быть выявлена у 80% мужчин в возрасте старше 70 лет [Самсонов В.А., 1985]. Рак предстательной железы является наиболее частой (29,2%) опухолью урогенитальной системы и занимает второе место в структуре этой патологии после рака легкого [Клиническая онкология, 1971; Маринбах Е.Б., 1980; Самсонов В.А., 1985; Общая онкология, 1989].

Пролиферативные заболевания предстательной железы представляют собой одну из важнейших проблем современной практической и теоретической онкологии, так как многие из них являются фоновыми и предраковыми состояниями. Предрак – это патологическое состояние, характеризующееся существованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов, которое предшествует развитию злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью в нее переходит.

Выделяют следующие, наиболее типичные фоновые и предраковые состояния:

1. Хронические пролиферативные воспаления. Наиболее известным фоновым, а в некоторых случаях и предраковым состоянием этого типа является хронический простатит, в основе которого лежит хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся пролиферацией, дистрофией и атрофией.

2. Гиперпластические процессы. Длительно существующие в органах очаги гиперплазии, то есть разрастания клеток тканей, но без явлений клеточного и тканевого атипизма, также нередко бывают

предраковым состоянием. Из наиболее распространенных процессов этого типа необходимо отметить доброкачественную гиперплазию предстательной железы.

Хронические пролиферативные воспаления, опухолевые и опухолеподобные заболевания предстательной железы являются актуальной проблемой современной медицинской науки.

Хронический простатит (ХП) занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний у мужчин [Камалов А.А. и Дорофеев С.Д., 2003; Ткачук В.Н., 2006; Krieger J.N. et al., 2008]. За последнее время проблема этой патологии приобрела особую актуальность в связи с существенным увеличением его частоты, обусловленным рядом медицинских, экологических и социальных причин [Лоран О.В. и Сегал А.С., 2001; Schaeffer A. et al., 2003; Weidner W. et al., 2008]. По данным различных авторов, хроническим воспалением предстательной железы страдают порядка 20 – 50 % мужчин [Камалов А.А., 2004, Щеплев П.А., 2005]. Значительную роль в заболеваемости ХП играет образ жизни современного человека (гиподинамия, иммунодефицит, несоблюдение правил половой гигиены и др.) [Аполихин О.И. и др., 2002; Krieger J.N. et al., 2002]. Кроме того, ХП негативно влияет на течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы [Kumar V., 2000; Manikandan R. et al., 2004; Daniels N.A. et al., 2005;]. Сочетание указанных заболеваний способствуют сдавлению предстательной железой задней уретры, и, как следствие, вероятность развития хронической или острой задержки мочи. Опасность воспаления предстательной железы также в том, что это может значительно нарушать функцию органа, обеспечивающую мужскую фертильность [Князькин И.В. и соавт., 2003; Braun M. et al., 2000], что, в итоге, приводит к бесплодию, и тем самым снижению рождаемости и ухудшению демографических показателей [Галиуллин А.Н. и Лобкарев О.А., 1997; Nickel J.C. et al., 2001; Zheum S. et al., 2004].

Первоначально хронический простатит считался сугубо инфекционным заболеванием и рассматривался как исход острого простатита при несвоевременном его лечении (Belfield W.T. et al., 1893; Drummond A.C. et al., 1941; Cooper H.J. et al., 1946 и др.) или ослаблении резистентности организма больного (Cumming R.E. et al., 1938; Roberts R.O. et al., 1997; Alexader R.W. et al., 1997). Новый виток развития бактериальной теории простатита начался после появления данных о роли хламидий, микоплазм и уреаплазм в возникновении некоторых болезней органов мочеполовой системы (Молочков В.А., Ильин И.И., 1998; Деревянко И.И. с соавт., 2000; KrhenI. et al., 2002; Guercini F. et al., 2002). Со временем появились работы, посвященные изучению роли нарушений местного кровообращения, иммунодефицитных состояний, андрогенной недостаточности, расстройств нервной вегетативной системы в патогенезе хронического простатита. Исследователи вернулись к изучению асептического простатита. Возросший в последние годы среди исследователей в различных областях медицины интерес к процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ) нашел свое отражение в развитии новой концепции патогенеза хронического простатита. Появились работы о роли свободнорадикального окисления в развитии хронического воспаления в предстательной железе (Волчегорский И.А. и др., 1997; Суворов С.А., 1999; Тарасов Н.И. и др., 1999; Серегин С.П. и др., 2000). Развитие клинической иммунологии и активное исследование показателей иммунитета у больных хроническим простатитом способствовало возникновению аутоиммунной теории хронического простатита (Alexander R.V. et al., 1997; Donadio A.C. et al., 1997). Современное состояние проблемы таково, что большинство практикующих урологов пришло к заключению, что в подавляющем большинстве случаев хронический простатит имеет абактериальное происхождение. Появились термины «простатодиния», «синдром хронической тазовой боли», «простатоз» и даже «асимптоматический воспалительный простатит», «невоспалительный

простатит», что является терминологически неправильным (Drach G.W. et al., 1978; Meares E.M., Barbalias G.A. 1983; Krieger J.N. et al., 1996; Тиктинский О.Л. и др., 2002; Аполихин О.И. и др., 2002; Chiappino G., Pisani E., 2002; Щеплев П.А., 2004 и мн.др.). И до настоящего времени проблема этиологии и патогенеза, а значит — и диагностики и лечения хронического простатита далека от разрешения.

Доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы — это заболевания второй половины жизни мужчины. Так, доброкачественная гиперплазия предстательной железы выявляется у 40% мужчин в возрасте 50-60 лет (Hsing A.W., 2006), а при скрининге рака предстательной железы эта патология обнаруживается у 10% пятидесятилетних мужчин (Parker S.L. et al., 1996; Трапезников Н.Н. с соавт., 2001). При аутопсии гистологические признаки доброкачественной гиперплазии выявляются у 90% мужчин старше 80 лет, а очаги малигнизации — у 75% мужчин этой же возрастной группы (Sakr W.A. et al., 1993). По различным оценкам, к 80-летнему возрасту каждый 4-й мужчина будет нуждаться в лечении по поводу гиперплазии предстательной железы (Ries L.A.G. et al., 2007). А в связи с увеличением средней продолжительности жизни в последующие 30 лет заболеваемость раком предстательной железы увеличится вдвое (Tomatis L., 1990; Muir C.S. et al. 1991; Crawford E.D. et al., 2007). В настоящее время нет единой теории этиологии и патогенеза развития аденомы предстательной железы. Однако если объединить работы отечественных и зарубежных ученых, то можно констатировать, что наибольшее распространение должна бы получить теория «гормонального дисбаланса», напрямую связанная с возрастными изменениями, происходящими в организме мужчин, шагнувших за черту пятого десятка лет. Согласно данной теории эстрагенно-андрогенного дисбаланса, опухоль предстательной железы должна развиваться постепенно из периуретральных (парапредстательных) желез и приводить к увеличению предстательной железы и гиперплазии железистого

эпителия. Однако стройность данной теории весьма противоречива, так как одни авторы больше высказываются в пользу значения в развитии аденомы за счет эстрагенов, другие - андрогенов; есть мнения и о том, что гиперплазия начинается с краниальной зоны собственно предстательной железы и лишь потом поражает периуретральные железы (Ключарев Б.В., 1947; Шабад Л.М., 1949; Коноплев В.П., 1953; Дунаевский Л.И., 1959 и др.). Нельзя считать полностью изученной в патогенезе развития аденомы предстательной железы и роль гонадотропинов гипофиза и вегетативных центров гипоталамуса. Весьма интересна и слабо изучена на сегодняшний день и роль биомикроэлемента цинка в возможном развитии аденомы предстательной железы за счет участия в регуляции обмена тестостерона (J.Larul et al., 1985). Не меньший интерес в патогенезе развития аденомы предстательной железы играет и не так давно изучаемый простатический специфический антиген (Murphy I.P., 1995). Основная масса данного антигена синтезируется в клетках железистого эпителия простаты и далее экскретируется через протоки в простатическую часть уретры, смешиваясь с компонентами семенной жидкости при эякуляции или секреции. В настоящее время обнаружены различия в структуре РНК-транскриптов и простатического специфического антигена в нормальной и патологически измененной ткани простаты. Вероятное биологическое значение продукции простатического специфического антигена в простате может быть следующим. Во-первых, высокая протеолитическая активность сока простаты и смешанной семенной жидкости, обусловленная, в основном, данным антигеном, обеспечивает после эякуляции расщепление высокомолекулярного белка семенной жидкости - семиногелина. Это снижает вязкость семенной жидкости и, возможно, повышает подвижность сперматозоидов, хотя последнее не доказано. Во-вторых, происходит протеолиз фибронектина, входящего в состав семенной жидкости, и, возможно, являющегося ингибитором факторов роста клеток простаты. В-третьих, известно, что в стромальных клетках простаты образуются



инсулиноподобные факторы роста (ИПФР), которые действуют паракринно на соседние эпителиальные клетки, имеющие соответствующие рецепторы, и стимулируют их размножение. Митогенный эффект ИПФР ограничивают особые белки, связывающие ИПФР. В семенной жидкости человека найдено несколько таких белков. Данные белки, находясь в стромальных клетках, вероятно, уменьшают митогенную активность ИПФР в отношении эпителиальных клеток простаты. Активный простатический специфический антиген в ткани простаты катализирует протеолиз вышеуказанных особых белков и, таким образом, усиливает пролиферацию этих клеток. Следовательно, простатический специфический антиген, косвенно активируя ИПФР, может регулировать и ускорять размножение эпителиальных клеток как в здоровой, так и в патологически измененной предстательной железе. Очень важен и до конца не выяснен вопрос о взаимоотношениях в норме и при патологии между простатическим специфическим антигеном, андрогенами, пептидными факторами роста, а также рецепторами андрогенов и факторов роста. В этом плане целесообразно получить сравнительные данные об изменении содержания этих компонентов в ткани простаты или в ее секрете в норме и на стадиях развития аденомы предстательной железы.

В настоящее время также установлено, что в стромальных клетках простаты из тестостерона синтезируется дигидротестостерон - ДТС (фермент - 5-альфа-редуктаза типа 2), который, усиливая транскрипцию в этих же клетках, индуцирует в них синтез разных пептидных факторов роста (ПФР), в том числе (ИПФР), их рецепторов и 5-альфа-редуктазы. Образовавшиеся ПФР и ДТС действуют аутокринно на стромальную клетку, а также паракринным путем достигают эпителиальных клеток простаты, усиливая в них синтез РНК, белков, в том числе ПФР и простатического специфического антигена. Все это в совокупности приводит к ускоренной пролиферации эпителиальных клеток. С возрастом у мужчин выработка ДТС

в предстательной железе увеличивается, что до сих пор не получило убедительного объяснения. Повышенное содержание ДТС в простате, вызванное возрастными или другими факторами, может быть одним из пусковых механизмов доброкачественных или злокачественных гиперпластических процессов (Зезеров Е.Г., 1998).

В современной литературе имеется достаточно много информации о структурных особенностях предстательной железы при пролиферативных заболеваниях, а в практической урологии существуют определенные стандарты лечения пациентов с описанной выше патологией (Велиев Е.И., 2008; Петров С.Б. с соавт., 2008). Однако на сегодняшний день вопрос выбора терапии для конкретного пациента не утратил актуальности. Необходимо иметь в виду, что эффективность и безопасность целого ряда альтернативных методов, призванных заменить традиционные методы лечения хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы не может считаться доказанной. А при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать, что она может быть весьма продолжительной, а нередко и пожизненной. Гиперплазия предстательной железы является наиболее частой формой морфологического предрака простаты. Европейская ассоциация урологов подразделяет лечебную тактику при АПЖ на: активное наблюдение за пациентом; консервативную терапию; оперативное лечение, “золотым стандартом” которого в настоящее время признана трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР) (Reynard S., Abrams P., 1992), а также малоинвазивные манипуляции, такие как баллонная дилатация, стентирование уретры, трансуретральная микроволновая термотерапия, трансуретральная игольчатая абляция, трансректальная микроволновая гипертермия, трансректальная фокусированная ультразвуковая термоабляция, экстракорпоральная пиротерапия, различные методики с использованием лазерных технологий, деструкция тканей с

радиочастотными волнами и т. д. (Maderbacher S., Alivizatos G., Nordling J. et al., 2004). Ни один из вышеперечисленных методов не превзошел по эффективности трансуретральную электрорезекцию предстательной железы (ТУР). При изучении ближайших и отдаленных результатов ТУР предстательной железы было установлено, что при использовании данного метода у 1-18% пациентов отмечаются осложнения и неудачи. Это интра- и послеоперационные кровотечения, водная интоксикация организма ("ТУР синдром"), склероз шейки мочевого пузыря, недержание мочи, стриктуры уретры, ретроградная эякуляция и др. (Лопаткин Н.А. и соавт., 1984; Мартов А.Г., 1995).

В связи с этим постоянно ведется поиск новых методов лечения АПЖ, способных снизить риск возникновения осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с отягощенным соматическим статусом.

## **Глава 2. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СРЕДСТВ И МЕТОДОВ БИОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

Совершенствование этиопатогенетического подхода к терапии пролиферативных заболеваний предстательной железы, выбор метаболически нейтральных препаратов и поиск новых схем лечения являются актуальной проблемой современной урологии.

Влияние на инфекционный фактор и микробную интоксикацию является важным звеном патогенетической терапии пролиферативных заболеваний в урологии, особенно при хронических пролиферативных воспалениях. Среди множества антибактериальных препаратов, используемых для этих целей, наиболее обоснованными являются **гомеопатизированные микробные вакцины** фирмы САНУМ–Кельбек (Германия), которые подавляют очаги воспаления, благодаря элиминации микробных токсинов из тканей, стимуляции выработки эндогенных

интерферонов и активации противоинфекционного иммунитета. Активируя противомикробный иммунитет, они подавляют жизнедеятельность патогенных микробов, реверсируя их в более низкие непатогенные формы. Такая «антибиотическая терапия» вопреки общепринятому понятию ортодоксальной медицины не является «антибиозом», а представляет собой регрессирующее развитие соответствующей бактерии в непатогенную (начальную) форму, когда сама бактерия остается живой, а изменяется ее поверхностная структура. При такой вакцинотерапии не образуются антигенные или токсические продукты распада бактерий, как при бактерицидном антибиозе, а возникают симбиотические непатогенные бактерии (Schneider P., 2001; Heidl R., 2003).

Согласно открытию Ступакова Г.П., Ролика И.С. и соавт. «Закономерность развития хронических заболеваний органов и систем человека» (2008), вакцинные препараты фирмы Санум в настоящее время рассматриваются как решающие в лечение хронических заболеваний внутренних органов. По отношению к транзиторной условно - патогенной микрофлоре иммунные реакции, которые инициируют вакцины, направлены на индукцию бактерицидного (фунгицидного) или бактериостатического (фунгистатического) эффектов, а по отношению к облигатным микробам - на снижение валентности, т.е. торможение дальнейшего их развития, реверсию и переход в авирулентную стадию существования, в результате чего формируется симбиоз между ними и организмом человека. Такая вакцинотерапия рассматривается как этиологическая, так как направлена на патогенный микроб, и одновременно как патогенетическая, так как ликвидирует антигенную (микробную) нагрузку на иммунную систему. Отсюда возникают противовоспалительные и десенсибилизирующие эффекты в органах-мишенях. Наиболее актуальным в современной медицине является появление безопасных и эффективных подходов к лечению пролиферативных заболеваний предстательной железы. Среди них важная роль принадлежит экстрактам клеточных пептидов, называемых в

зарубежной литературе **органопрепаратами**, а в отечественной – **пептидными биорегуляторами**. Одно из ключевых свойств, определяющих терапевтическую эффективность пептидных биорегуляторов, заключается в фармакологической точности непосредственного воздействия на функции гомологичного органа или ткани. Для лечения предраковых состояний в урологии наибольший интерес представляют следующие препараты: NeyDIL Nr.66, который восстанавливает и усиливает противоопухолевый иммунный надзор, тормозит процессы малигнизации предрака, активирует клеточные и гуморальные антибластомные иммунные факторы, оказывает антипролиферативное, антидегенеративное, иммуномодулирующее, антиоксидантное, адаптогенное, стресспротективное, репаративное, общерегенеративное действие. В связи с широтой иммунологических эффектов (как на активацию противоопухолевого иммунитета, так и на восстановление иммунной резистентности на фоне различных иммунодефицитов) NeyDIL Nr.66 относится к одним из немногих безопасных средств, обеспечивающих комплексное поддержание функций противоопухолевого иммунологического надзора. Восстанавливая противоопухолевый иммунитет, композит NeyDIL Nr.66 предотвращает малигнизацию предрака. Показано (Theurer К.Е., 1987), что NeyDIL Nr.66 в изолированном применении угнетает синтез ДНК и белка опухолевых клеток, тем самым подавляет их рост.

Также большой интерес представляют пептидные препараты тимуса. Следует отметить, что препараты из пептидов тимуса широко используются для терапии предрака. Сейчас насчитывается более 10 000 экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению действия пептидов и липидов тимуса (цит. по: Ролик И.С., 2003). Установлено их влияние на различные стадии созревания лимфоцитов. Так, тимозин  $\alpha 1$  и тимулин, оказывая стимулирующее влияние на стволовые клетки, способствуют дифференцировке и пролиферации лимфоидного ростка костного мозга, повышают функциональные свойства Т-лимфоцитов,

усиливают синтез и секрецию цитокинов, влияют на эндокринные железы. Высокие концентрации тимозинов  $\alpha 1$ ,  $\beta 3$ ,  $\beta 4$ , фракции-5 тимуса усиливают дифференцировку стволовых клеток костного мозга в протимоциты. Тимозин  $\alpha 1$  сенсibiliзирует CD4- и CD8-тимоциты. Тимозины  $\alpha 1$  и  $\alpha 7$  и фракция-5 тимуса обеспечивают созревание лимфоцитов из тимоцитов в тимусе. Даже незначительные концентрации фракции-5 тимуса и  $\alpha$ -тимозинов стимулируют дифференцировку лимфоцитов в периферической лимфоидной ткани в Т-хелперы и Т-супрессоры, также в естественные киллеры. Фракция-5 тимуса повышает цитотоксичность Т-лимфоцитов и обеспечивает повышение вирусной и опухолевой резистентности организма. Через контакт пептидов тимуса с Т-лимфоцитами осуществляется экспрессия рецепторов к моноцитам и лимфоцитам (CD3/4/8), повышается реакционность ИЛ-2 и гамма-интерферона.

В целом в формировании противоопухолевого иммунитета под влиянием таких пептидных комплексов задействовано его клеточное и гуморальное звенья. Происходит активация следующих противоопухолевых эффекторных механизмов:

- Т-лимфоцитов с цитотоксическим действием (особенно против опухолей, связанных с вирусами),
- НК-клеток (разрушение малигнизированных клеток без предварительной сенсibiliзации),
- макрофагов (селективное цитотоксическое действие на опухолевые клетки за счет продукции реактивных метаболитов кислорода, секреции ФНО- $\alpha$  и др.),
- гуморальных механизмов (активация комплемента, индукция реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности НК-клетками и др.).

Итак, основное действие органопрепаратов NeuDIL №.66 и препаратов тимуса – восстановление и стимуляция противоопухолевого иммунитета, что важно для проведения антипролиферативной терапии и в восстановлении противоопухолевого иммунного надзора.

Поскольку в патогенезе развития предраковых заболеваний не исключаются гормональные нарушения с развитием гиперэстрогении, то целесообразно назначение препаратов восстанавливающих гормональный фон. Для этой цели используются препараты улучшающие функции ЦНС, гипофиза, NeyNormin Nr.65 и NeyThymun Nr.29 f+k, которые восстанавливают процессы внутриклеточной и внеклеточной регенерации во всех структурах гипофиза, восстанавливают синтез гормонов и нейрорегуляторов гипофиза, оказывают регенерирующее влияние на периферические эндокринные железы.

Андрогенные органопрепараты – NeyPros Nr.35, NeyTest Nr.16, NeyDIL Nr.24, нормализуют процессы регенерации и метаболизма герминативного эпителия семенников и тканей простаты, сперматогенеза (влияние на качество и количество сперматозоидов), восстановление синтеза андрогенов, гармонизация эректильных функций. Кроме того, хорошо известно, что регенерация приостанавливается, если регенерирующий участок лишится иннервации и кровоснабжения. Это учитывалось при назначении пептидов в целях индукции регенерации при патологии предстательной железы: органопрепараты нервов, сосудов, материнской части плаценты.

Метод **омелотерапии** основан на использовании препарата Хеликсор из экстрактов омелы белой, обладающих иммунотропными эффектами, направленными на восстановление противоопухолевого иммунного надзора (Ролик И.С., Толкачёв И.Б., Гринёва Е.В. и др., 2005). Кроме того, Хеликсор - препарат с иммуноактивирующими и цитостатическими свойствами *in vitro*. Его антипролиферативное действие реализуется двумя путями: цитотоксичностью лектинов 1, 2 и 3 и вискотоксинов и иммунными сдвигами в организме, как специфическими, так и неспецифическими, что важно в терапии предрака. Содержащиеся в экстрактах омелы белой олиго- и полисахариды активируют естественные

киллеры против опухолевых клеток, а вискотоксин и 5000 D-пептид обладают иммуномодулирующим действием. В зарубежной литературе имеются доказательства индукции апоптоза опухолевых клеток при использовании экстрактов омелы белой, а также их иммуномодулирующее и протективное действие на ДНК немалигнизированных клеток. Многими исследованиями установлен синергизм фармакологических и терапевтических эффектов всех компонентов экстрактов омелы на иммунную систему. У пациентов с предраками целью применения Хеликсора может быть профилактика малигнизации, лизис патологически пролиферирующих тканей. В то же время изучена эффективность комплексного использования Хеликсора и пептидного композита NeuDIL №.66 при предраковых заболеваниях. При комплексном подходе можно ожидать большей эффективности, чем в отдельности каждого препарата.

В настоящее время большое значение придаётся методу **системной энзимотерапии**, основанном на использовании высокотехнологичных ферментов фирмы ТЕС - кислотоустойчивых протеаз микробного происхождения. Их протеолитическая активность в десятки раз выше аналогов животного происхождения, что позволяет добиться выраженных терапевтических эффектов за короткий промежуток времени. Это сравнительно новый лечебный метод. Его научные основы были заложены в исследованиях известного американского врача и биохимика М. Вольфа (Wolff M., 1985). Использование энзимных препаратов приводит к оптимизации воспалительных процессов и модуляции физиологических защитных реакций организма. Энзимотерапия дополняет другие способы лечения и заняла свое достойное место в профилактике воспалительных и раковых заболеваний. Механизмы иммунотропного действия ферментов заключаются в стимуляции фагоцитоза, усилении цитотоксической активности макрофагов, разрушении циркулирующих иммунных комплексов, стимуляции клеток системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, уменьшение повреждений, индуцированных комплементом, за



счет снижения активности последнего, нормализации продукции цитокинов, обладающих противовоспалительным эффектом и др.

**Фотодинамическая терапия.** В настоящее время лазерные технологии стали неотъемлемой частью комплексной диагностики и лечения пролиферативных заболеваний. По прогнозам международных научно-исследовательских центров медицина первой половины XXI века - это медицина низкоэнергетических лазеров (The Low Level Laser Therapy - LLLT), т.н. «неповреждающая лазерная терапия», «фотомедицина», основанная на неструктурной биомодуляции и биостимуляции тканей.

Оптические свойства биотканей основаны на: 1) анатомических особенностях строения различных слоев исследуемой ткани; 2) распределении флуорофоров; 3) режимах низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Для фотодинамической терапии используются порфирины. Характерными свойствами растворов этих соединений являются способность избирательно поглощать свет определенной длины волны в видимой области спектра и флуоресцировать (в молекуле порфирина, поглотившей квант света, электроны переходят на более высокий энергетический уровень; при возвращении электронов на исходный уровень часть их энергии излучается в виде фотонов, длина волны которых больше длин возбуждающего света - лазерно-индуцированная флуоресценция (Ф)).

Практика показывает большое накопление порфиринов в быстро пролиферирующих клетках, что является биологической основой флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) (Peng.et.al., 1997).

До сих пор наиболее активно исследуемой областью ФДТ являются исследования *in vitro* межклеточного взаимодействия активизированного фотосенсибилизатора и возбудителя инфекционного заболевания. Так, Z.Malik с соавторами [34] в ставшем классическим обзоре сообщил о бактерицидном действии ФДТ на *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*,

*Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Mycoplasma hominis*, грамотрицательные микроорганизмы и дрожжевые грибки. A. Minnock с соавторами показал, что большинство грамотрицательных и грампозитивных бактерий может быть успешно фотоинактивировано с применением водорастворимых фталоцианинов. В настоящее время установлена возможность фотоинактивации безоболочечных вирусов, включая ВПЧ [37, 38], с применением такого простого фотосенсибилизатора, как метиленовый синий. Достаточно эффективно подвергаются фотодинамической инактивации грибы, в том числе в форме спор.

Исходя из общих принципов ФДТ опухолевых заболеваний, ведется поиск путей повышения селективности накопления фотосенсибилизатора возбудителями инфекционных заболеваний. Комбинированное воздействие ФДТ с метиленовым синим и слабого электрического тока (1 мА) на кишечную палочку *in vitro* с целью усиления эффекта ФДТ повышает эффективность ФДТ.

Интересен эффект предварительного лазерного облучения бактерий перед инкубацией с фотосенсибилизатором. В случаях, когда ФДТ применялась к таким высокоустойчивым бактериям, как микробактерия туберкулеза, предварительное лазерное облучение нарушало структуру клеточной оболочки *in vitro* и делало бактерию более восприимчивой к ФДТ.

Бактерицидное и бактериостатическое воздействие ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов фотосенсибилизаторами, с последующим развитием каскада фототоксических реакций (J. Schneider с соавторами). Таким образом применение фотодинамической терапии в лечении фоновых и предраковых заболеваний может быть очень эффективным так как способствует элиминации патогенных микробов, грибов и вирусов.

Еще одним эффективным методом является **озонотерапия**. Впервые озон для местного лечения был применен при плохо заживающих ранах, свищах, ожогах во время первой мировой войны в Германии. Во время второй мировой войны он применялся аналогичным способом Х.Вольфом (1961). В настоящее время область использования озона весьма широка. Многими учеными практически во всех областях медицины получены положительные результаты озонотерапии в условиях патологии, связанной с гипоксией, при воспалительных заболеваниях, нарушениях периферического кровообращения, иммунодефицитных состояниях (Алексеева Л.М., 1992; Васильев И.Т. 1995; Балыкин В.А. 1995; Зайцев А.Б., 2000; Coppola L., 1992; Zee H., 2001). Различают два механизма действия озона (Viebahn R., 1992, 1995):

1. Прямой механизм – химиотерапевтическая дезинфицирующая активность, обусловленная нарушением целостности оболочки микробов и вирусов вследствие окисления фосфолипидов и липопротеинов.

2. Опосредованный механизм – системный эффект индуцируемых озоном в низких концентрациях перекисей, т.е. метаболическое влияние, проявляющееся в виде:

- активации ферментов антиоксидантной системы защиты организма;
- ускорение гликолиза в эритроцитах;
- стимуляция цикла 2,3-дифосфоглицерата и, вследствие этого, обеспечения диссоциации гемоглобина с кислородом (Rieffens L. M. C., 1985);
- активация цикла лимонной кислоты;
- активация митохондриальной системы переноса электронов;

- увеличение текучести крови, повышения эластичности эритроцитов, артериального рО<sub>2</sub> ( Kindya R., 1976; Козлов Д.В.,1998; Конторщикова К.Н., 1992; Wasbuttle J., 1989; Бояринов Г.А., 1999).

На основании вышеизложенного мы сочли необходимым исследовать различные сочетания отдельных биотерапевтических методов, в зависимости от вида пролиферативного заболевания и определить на этой основе показания для этиологически и патогенетически обоснованной восстановительной биотерапии фоновых и предраковых заболеваний.

### **Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Цель клинического исследования.** Обоснование выбора комплекса средств природного происхождения в лечении фоновых и предраковых заболеваний предстательной железы.

#### **Задачи исследования**

1. Уточнить оптимальные условия и показания к применению комплексной биотерапии у больных с различными видами фоновых и предраковых заболеваний предстательной железы.

2. Определить возможности комплексного применения системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии, гомеопатических микробных вакцин при хроническом простатите и аденоме предстательной железы.

3. Оценить динамику регресса пролиферативного процесса на фоне комплексной омелотерапии, фотодинамической терапии, пептидотерапии.

4. Оценить влияние комплексной биотерапии на процессы восстановления функций предстательной железы.

5. Оценить непосредственные и ближайшие результаты лечения, ведущие к улучшению качества жизни пациентов, позволяющими сохранить орган и отказаться от хирургического метода лечения.

6. На основе выполненных исследований и достигнутых терапевтических результатов показать восстановительную эффективность биотерапии пролиферативных заболеваний предстательной железы.

7. Разработать методику и схему назначения пептидных препаратов, энзимов, гомеопатических микробных вакцин, экстрактов омелы белой в зависимости от патогенетических и этиологических факторов развития патологии.

8. Выявить частоту и характер побочных эффектов и осложнений при выбранных режимах лечения.

### **Научная новизна исследования.**

- В результате проведенной работы предложена методика проведения комплексной биотерапии для фоновых и предраковых заболеваний предстательной железы, разработана тактика ведения мужчин с сопутствующей патологией.

- Оценены непосредственные и ближайшие результаты лечения по критериям регрессии заболевания, изменение качества жизни пациентов после проведенной терапии.

- На основе применения современных цитологических, клинических, бактериологических методов впервые изучена эффективность комплексного применения пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии при пролиферативных заболеваниях предстательной железы.

- Убедительно показано, что у лиц с фоновыми и предраковыми заболеваниями предстательной железы комплексная биотерапия обладает регенераторной эффективностью на ткань простаты. Получены положительные результаты при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы без хирургических методов лечения.

- Исследована результативность комплексной биотерапии на регресс гиперпластических поражений аденомы предстательной железы.

- Показано, что разработанный биотерапевтический комплекс достоверно снижает вероятность малигнизации.

- На основании полученных данных доказана высокая восстановительная эффективность комплексного применения пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии при лечении предрака предстательной железы.

- Полученные данные позволили разработать и научно обосновать показания к применению биотерапии при заболеваниях предстательной железы.

### **Практическая значимость.**

1. В настоящей работе впервые в практике восстановительной медицины продемонстрирована высокая восстановительная и регенераторная эффективность комплексного подхода, основанного на использовании методов пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии при фоновых и предраковых заболеваниях предстательной железы.

2. Полученные данные клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования в результате комплексного использования гомеопатической вакцинотерапии, омелотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии и пептидотерапии позволяют расценить разработанный комплекс как высокоэффективный и безопасный метод лечения.

3. Показано, что омелотерапия является базовым методом лечения предраков, эффективность которой возрастает при комплексировании с лизирующей пептидотерапией и системной

энзимотерапией. Наибольшая терапевтическая эффективность разработанного комплекса характерна для хронического простатита, доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

4. В работе впервые предложены к практическому использованию биотерапевтические методики и наиболее эффективные сочетания методов биотерапии при пролиферативных заболеваниях простаты. Кроме того, применение разработанного метода дает возможность снизить вероятность трансформации диспластических изменений в злокачественный процесс.

5. В результате использования разработанного биотерапевтического комплекса не обнаружено отрицательных побочных эффектов и аллергических реакций. Переносимость восстановительной терапии была высокой.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Комплексное применение системной энзимотерапии, десенсибилизирующих пептидных препаратов, гомеопатических микробных вакцин, фотодинамической терапии, озонотерапии позволяет добиться стойкой ремиссии при хроническом простатите, нормализует гормональный статус, способствует регрессу гиперпластических изменений при пролиферативных заболеваниях предстательной железы.

2. Комплексная биотерапия способствует восстановлению функциональной полноценности тканей и снижению числа рецидивов заболевания, обладает высоким лечебным и реабилитационным эффектом, хорошо переносится больными и может применяться в амбулаторных условиях.

3. Омелотерапия в сочетании с пептидотерапией, фотодинамической терапией и системной энзимотерапией способствует

регрессу гиперпластических изменений, оказывая наибольшую лизирующую эффективность на пролиферирующую ткань.

4. Комплексное использование методов пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцилотерапии, фотодинамической терапии, системной энзимотерапии, озонотерапии является приоритетным в восстановительном лечении пролиферативных заболеваний предстательной железы.

**Апробация материалов диссертации.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены в НИИ онкологии и медицины РАЕН 8 июля 2009 года.

**Личное участие автора в получении результатов исследования.** На всех этапах подготовки и проведения научного исследования автором самостоятельно осуществлялось: определение цели и задач работы, методов ее выполнения, физикальное обследование больных, взятие секрета предстательного сока, назначение лечения и корректировка схем, динамическое наблюдение пациентов, анализ полученных данных и их статистическая обработка, написание диссертации, формулирование заключения, выводов и практических рекомендаций.

#### **Внедрение результатов работы.**

Результаты работы внедрены в клиническую практику работы НИИ Биотерапевтической Онкологии и Медицины РАЕН "Альянс Мед Ко", и "Эдис Мед Ко" (Москва).

Материалы исследования используются в учебном процессе Института дополнительного профессионального образования РУДН (г. Москва).

#### **Список научных публикаций.**

1. Скрипкин Е.Н., Ибрагимов Т.М., Кязимова Н.Н., Лаптев В.П., Ролик И.С. Фотодинамическая терапия аденомы предстательной железы//Натуротерапия и гомеопатия. 2009. 1. 26-29.



2. Скрипкин Е.Н. Органопрепараты – основа пептидотерапии мужского климакса//Cabines. 2009. 69. 57-60.
3. Скрипкин Е.Н., Ибрагимов Т.М., Кязимова Н.Н., Лаптев В.П., Ролик И.С. Гомеопатические микробные вакцины в комплексной терапии бактериального хронического простатита. // Эндобионт. 2009. 3. 18-34.
4. Скрипкин Е.Н., Кязимова Н.Н., Ибрагимов Т.М., Ролик И.С., Лаптев В.П. Органопрепараты в терапии аденомы предстательной железы. // Ревитализация. 2009. 5. 24-26.
5. Скрипкин Е.Н., Ибрагимов Т.М., Кязимова Н.Н., Лаптев В.П., Ролик И.С. Органопрепараты в комплексной терапии больных хроническим простатитом. // Ревитализация. 2009. 5. 27-30.
6. Скрипкин Е.Н., Кязимова Н.Н., Ибрагимов Т.М., Ролик И.С., Лаптев В.П. Пептидотерапия хронического простатита. // Сб. тезисов «По стопам Парацельса» - М., 2009, №8. С.2.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 68 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами. Библиографический указатель включает в себя 81 источник, из них 34 отечественных и 47 иностранных.

#### **Глава 4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диагностика заболеваний предстательной железы основывалась на сборе анамнеза, оценке симптоматики, клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования крови, клиническом

обследовании, лабораторных и инструментальных методах исследования. Тщательно собранный анамнез заболевания является необходимой составной частью диагностики. При расспросе пациента важно получить следующую информацию:

- Длительность заболевания.
- Обстоятельства и последовательность развития симптомов, вероятные причины (по мнению пациента), приведшие к развитию заболевания.
- Течение заболевания (частота обострений, сезонность) и факторы, его провоцирующие.
- Наличие в анамнезе венерических заболеваний и инфекций, передающихся половым путем.
- Наличие бытовых и профессиональных вредностей - гиподинамии, переохлаждения, хронического переутомления, стрессов, диетические пристрастия (острая, пряная, маринованная пища, кофе), привычные интоксикации (злоупотребление алкоголем, курение, прием наркотиков).
- Сведения о сексуальной жизни пациента - регулярность половой жизни, полноценность половых актов, количество партнеров, использование пролонгированного коитуса, практика незавершенных половых актов.
- Проводимое ранее обследование и лечение, его эффективность и длительность ремиссии.
- Лечение половых партнеров.
- Перенесенные ранее заболевания (в том числе системные, сахарный диабет) и операции, особенно на органах малого таза, наружных половых органах и ЦНС.

Анамнез заболевания и жизни позволяет врачу получить информацию об особенностях заболевания, личности пациента, вовлеченности психических факторов, а также составить предварительный план обследования.

При выяснении анамнеза важно выявить рецидивирующие инфекции мочевых путей у больных с ХБП и установить факт сохранения симптоматики на фоне длительного применения антимикробных препаратов у больных с хронической тазовой болью. При оценке анамнеза и симптоматики основной нашей задачей являлось определение характера боли и симптомов нижних мочевых путей. Больных обычно беспокоят боли в тазовой области, расстройства мочеиспускания и эякуляции. Наиболее частые симптомы хронического простатита представлены в таблице. №1.

**Таблица 1. Симптомы хронического простатита**

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
В промежности В половом члене В яичках В паховой области Над лоном В прямой кишке В крестце	Учащенное мочеиспускание Неполное опорожнение мочевого пузыря Слабая или прерывистая струя мочи Боль или ее усиление во время мочеиспускания	Боли во время или после эякуляции Гемоспермия

Для объективизации и количественной оценки симптомов хронического простатита мы использовали шкалу оценки симптоматики предложенную Национальным Институтом Здоровья США (NIH-CPSI). Данный опросник содержит 9 вопросов, позволяющих оценить боль в тазовой области, расстройства мочеиспускания и влияние данных симптомов на качество жизни больного (таблица 2).

**Таблица 2. Индекс симптомов хронического простатита (NIH-CPSI, 1999)**

**Боль или дискомфорт**

1. В течении последней недели испытывали ли Вы какую-либо боль или дискомфорт в следующих областях?

	Да	Нет
а) Область между прямой кишкой и яичками (промежность)	1	0
б) яичках	1	0
в) в головке полового члена (не связанную с мочеиспусканием)	1	0
г) Ниже Вашей талии, в области лона или мочевого пузыря	1	0

2. За последнюю неделю испытывали ли Вы:

а) Боль или жжение при мочеиспускании	1	0
б) Боль или дискомфорт после завершения полового акта (Эякуляции)	1	0

3. Как часто у Вас были боль или дискомфорт в этих областях в течение последней недели?

0	Никогда
1	Редко
2	Иногда
3	Часто
4	Почти всегда
5	Всегда

4. Какое число лучше описывает среднюю величину боли или дискомфорта, которые Вас беспокоили в течение последней недели?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли	Боль так плохо, как Вы можете представить
----------	---

3	Примерно в половине случаев
4	Более чем в половине случае
5	Почти всегда

6. Как часто Вам приходилось мочиться чаще чем через 2 часа после окончания мочеиспускания в течение последней недели?

0	Никогда
1	Менее чем 1 раз из 5
2	Менее чем в половине случаев
3	Примерно в половине случаев
4	Более чем в половине случаев
5	Почти всегда

**Влияние симптомов**

7. На сколько Ваши симптомы не позволяли Вам делать то, что вы обычно делаете в течение последней недели?

0	Никогда
1	Изредка
2	Иногда
3	Часто

8. Как часто Вы думали о Ваших симптомах в течение последней недели?

0	Никогда
1	Изредка
2	Иногда
3	Часто

9. Если бы Вы провели оставшуюся жизнь, испытывая симптомы последней недели, как бы Вы к этому отнеслись?

0	С наслаждением
1	С радостью
2	В общем удовлетворительно

<b>Мочеиспускание</b>  <b>5.</b> Как часто у Вас бывает ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после окончания мочеиспускания в течение последней недели?	3	Смешенное чувство
	4	В общем не доволнительно
	5	Удрученно
	6	Ужасно
	0	Никогда
1	Менее чем 1 раз из 5	
2	Менее чем в половине случаев	

**ПОДСЧЕТ БАЛЛОВ ПО РАЗДЕЛАМ:**

БОЛЬ: СУММА 1А, 1Б, 1В, 1Г, 2А, 2Б, 3 И 4	= _____
СИМПТОМЫ МОЧЕИСПУСКАНИЯ: СУММА 5 И 6	= _____
ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ: СУММА 7, 8 И 9	= _____

Для балльной оценки симптомов нарушения мочеиспускания и определения их влияния на качество жизни пациентов с хроническим простатитом мы использовали международную систему суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (I-PSS).

**Таблица 3. Международная система суммарной оценки заболеваний простаты в баллах (I-PSS).**

	Нет	Реже чем 1 раз из 5 случаев	Менее чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более половины случаев	Почти всегда
<b>1.</b> В течение последнего месяца как часто у Вас возникало ощущение неполного опорожненного мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
<b>2.</b> в течение последнего месяца как часто у Вас была	0	1	2	3	4	5

потребность мочиться ранее чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
<b>3.</b> Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было с перерывами?	0	1	2	3	4	5
<b>4.</b> В течение последнего месяца как часто Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
<b>5.</b> В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор струи мочи?	0	1	2	3	4	5
<b>6.</b> В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия, что бы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
<b>7.</b> В течение последнего месяца часто Вам приходилось вставать ночью, что бы помочиться?	Не приходилось	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более
	0	1	2	3	4	5
Суммарный бал I-PSS =						

Если бы Вы провели оставшуюся жизнь, испытывая симптомы последней недели, как бы Вы к этому отнеслись?	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	С неудовольствием	С огорчением
	0	1	2	3	4	5	6
Индекс оценки качества жизни L =							

С помощью этих систем суммарной оценки симптомов при хроническом простатите мы позволили себе упростить выявление и анализ жалоб больного, что дало возможность количественно оценить симптомы заболевания, получить суммарную объективную характеристику всего многообразия клинических проявлений заболевания у конкретного пациента, выразив их цифровым рядом. Она весьма эффективна для контроля динамики состояния больных и оценки результатов проводимой терапии.

**Клиническое обследование.** Основной целью клинического обследования являлось исключение возможных органических заболеваний, в частности инфекций верхних мочевых путей, хронического эпидидимита и других. Дифференциальный диагноз проводился с разными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, имеющими сходную симптоматику с хроническим простатитом. Наиболее актуальна дифференциальная диагностика с раком и гиперплазией простаты, раком мочевого пузыря, аноректальными расстройствами, интерстициальным циститом, камнями мочеточников, тазовым миофасцитом, паховой грыжей и пояснично-крестцовым радикулитом. При пальцевом ректальном исследовании определяли размеры, форму, границы, характер консистенции, состояние срединной бороздки, степень болезненности простаты. Признаки увеличения или уменьшения в размерах, неоднородность консистенции, наличие очагов уплотнения и размягчения, пастозности, болезненности косвенно

свидетельствуют в пользу хронического простатита. Одновременно пальцевое ректальное исследование продолжает сохранять свое значение в плане дифференциальной диагностики с острым простатитом, гиперплазией и раком.

#### **Лабораторные и бактериологические методы исследования.**

Диагностический алгоритм лабораторных исследований при хроническом простатите включал в себя общий анализ мочи, посев средней порции мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методами прямой иммунофлуоресценции и полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета (тест Meares-Stamey). Всем больным проводилось определение уровня общего и свободного ПСА (простатического специфического антигена) сыворотки крови с целью ранней диагностики рака.

**Общий анализ мочи.** Наиболее важными показателями общего анализа мочи являлись: белок, лейкоциты, бактерии. Нормальная моча не содержит белка. В моче здорового человека обнаруживают 1-2 (до 5) лейкоцитов в поле зрения микроскопа. Увеличение числа лейкоцитов (более 5' 20 в поле зрения микроскопа) называется лейкоцитурией, более 60-100 лейкоцитов - пиурией. Лейкоцитурия и пиурия свидетельствовали о воспалительном процессе в органах мочеполовой системы. Бактериурия в общем анализе мочи не имела существенного диагностического значения. Более информативен для нас был подсчет количества микробных тел в единице объема (степень бактериурии) и бактериологическое исследование мочи.

**Бактериологическое исследование мочи.** В норме моча человека, полученная неинвазивным путем, может быть контаминирована микрофлорой из дистальных отделов мочевыводящих путей и кожи



промежности. Выявление одной и более бактериальных клеток в поле зрения микроскопа свидетельствует о наличии в 1 мл мочи 10<sup>5</sup> и более микроорганизмов. Выявление одного и более лейкоцитов в поле зрения микроскопа является индикатором инфекции. В мазке мочи здорового человека допускается наличие лишь нескольких бактериальных клеток и лейкоцитов. Взятие мочи для бактериологического исследования, производили после тщательного туалета наружных половых органов. Мочу собирали в стерильный контейнер с крышкой в количестве 10-15 мл. Пробы доставлялись в лабораторию в течение 2 часов после отбора или хранились в холодильнике при +4°C до доставки в лабораторию (не более 18 часов).

**Исследование мазка из уретры.** Тампон с узким аппликатором вводили в уретру на глубину 3-4 см, осторожно поворачивали и вынимали. Для исследования использовался материал, полученный как с наконечника, так и со стержня аппликатора тампона. Для забора материала для микробиологического исследования также возможно использование стерильной бактериологической петли. Достоверный признак уретрита - наличие четырех или более полиморфноядерных лейкоцитов в одном поле зрения микроскопа (масляно-иммерсионная система). Помимо определения количества лейкоцитов при микроскопии мазка из уретры определяют наличие микрофлоры (в т.ч. гонококков, трихомонад, грибов). Соскоб со слизистой мочеиспускательного канала для определения инфекций, передаваемых половым путем, производили с помощью зонда для взятия материала из уретры. Клинически значимыми являлись:

- *Chlamydia trachomatis*,
- *Ureaplasma urealyticum*,
- *Mycoplasma hominis*,
- *Mycoplasma genitalium*,
- Herpes simplex,
- Cytomegalovirus,

- *Trichomonas vaginalis*,
- *Neisseria gonorrhoeae*,
- *Candida spp.*,
- *Gardnerella vaginalis*.

Следует отметить, что наиболее широко используемые методы детекции возбудителей (РИФ, ПЦР) не обладают 100%-ной чувствительностью и специфичностью. Поэтому для повышения достоверности результатов исследования, а также для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов инфекции, передаваемых половым путем, мы определяли с помощью двух различных методов.

**Микроскопическое исследование секрета простаты** позволяет подтвердить воспалительный процесс в предстательной железе, а также судить о ее функциональном состоянии. При микроскопии секрета простаты регистрируют:

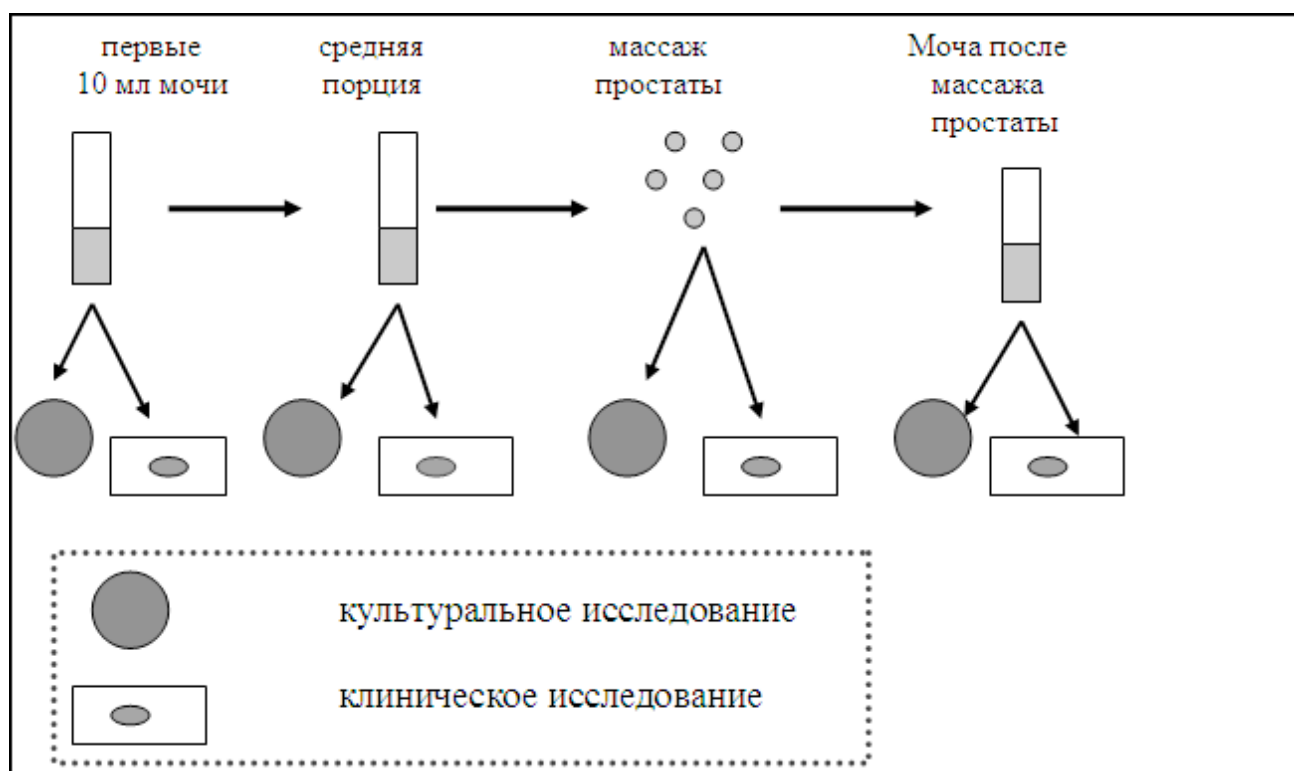
- Количество лейкоцитов.
- Количество лецитиновых зерен.
- Наличие и вид микрофлоры.

Нормальными показателями секрета простаты являются: менее 10 лейкоцитов в поле зрения, большое количество лецитиновых зерен, отсутствие микрофлоры.

Перед началом процедуры пациент частично мочится, чтобы удалить содержимое мочеиспускательного канала. Затем мы выполняли массаж простаты. Следует учитывать, что отрицательные результаты однократного исследования секрета простаты еще не означают отсутствие воспалительного процесса в предстательной железе. В то же время исследование только секрета простаты не позволяет выявить воспаление почти у 50% пациентов с воспалительным синдромом хронической тазовой боли.

В 1968 г Meares и Stamey предложили тест для лабораторной диагностики ХБП, который применяют до настоящего времени. Он состоит в получении, после тщательного туалета наружных половых органов (во избежание контаминации поверхностными бактериями), первой (10 мл) и второй (средней) порций мочи для бактериологического исследования, массажа ПЖ с получением секрета для микроскопии и посева, а также третьей порции мочи (после взятия секрета) для посева.

**Таблица 4. Тест Meares-Stamey**



Посевы первой и второй порции мочи (по 10 мл) выявляют бактерии в уретре и мочевом пузыре, в то время как при посевах секрета простаты и порции мочи после взятия секрета (третьей порции мочи) выявляется флора простаты. ХБП характеризуется воспалительной реакцией в секрете (при микроскопии определяется более 10 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении). Десятикратное и более увеличение уровня бактерий в секрете

простаты или третьей порции мочи по сравнению с первой или второй порциями мочи свидетельствует о бактериальной этиологии заболевания. Таким образом, тест Meares-Stamey не только подтверждает диагноз ХБП, но и на основании обнаружения лейкоцитов в секрете простаты разграничивает воспалительный и невоспалительный синдром хронической тазовой боли (табл. 5).

**Таблица 5. Интерпретация результатов теста Meares-Stamey.**

Форма хронического простатита	Секрет простаты		Третья порция мочи (после массажа простаты)	
	Количество лейкоцитов, ув. х 400	Результаты посева	Количество лейкоцитов, ув. х 400	Результаты посева
Бактериальный	>10	+	+*	+
Воспалительный синдром хронической тазовой боли	>10	-	+*	-
Невоспалительный синдром хронической тазовой боли	<10	-	-	-

\* Разность между числом лейкоцитов в третьей порции мочи и второй порции мочи  $\geq 10$

**Инструментальные исследования.** При помощи трансректальной ультрасонографии при хроническом простатите мы выявляли структурные изменения простаты: очаги склероза, камни, кисты, а также с определенной долей уверенности дифференцировали простатит от гиперплазии и рака простаты. Ультразвуковыми признаками являлись увеличение объема железы, нечеткие и неровные контуры железы, наличие диффузной или очаговой гиперэхогенности, эхопозитивных образований с акустической дорожкой (камни). Следует отметить, что вышеуказанные признаки не могут точно характеризовать заболевание и их значение следует оценивать только в комплексе с результатами клинико-лабораторного обследования. Трансабдоминальную ультрасонографию использовали преимущественно для определения остаточной мочи.

Исследования функционального состояния мочевого пузыря проводили у больных с расстройствами мочеиспускания. **Урофлоуметрия** является наиболее доступным физиологическим и неинвазивным уродинамическим исследованием, позволяющим выполнять прямую графическую регистрацию динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания. Информация, полученная в результате обработки урофлоуграм, позволяет судить в целом о сократительной способности детрузора, раскрытии шейки мочевого пузыря и проходимости уретры. Наиболее важными параметрами, оцениваемыми при урофлоуметрии, являются: максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ), средняя скорость потока ( $Q_m$ ), время потока ( $t$ ) и форма кривой. Максимальная скорость потока мочи, превышающая 15 мл/с, указывает на нормальное функционирование пузыря и проходимость уретры (90-95%), а максимальная скорость потока ниже 10 мл/с предполагает инфравезикальную обструкцию (90-95%) (рис. 25, 26). Для достоверного отображения показателей мочеиспускания объем выделяемой мочи должен быть от 200 до 400 мл. Нарушение функции детрузора или слишком малый объем выделяемой мочи (менее 100-150 мл) могут также привести к снижению скорости потока мочи. Повышение давления опорожнения при мочеиспускании может увеличить скорость потока, несмотря на наличие инфрапузырной обструкции. Максимальная скорость потока мочи также зависит от возраста пациента. В нормальном состоянии максимальная скорость оттока мочи падает с возрастом. У молодых людей может наблюдаться обструкция при максимальной скорости оттока, превышающей 15 мл/с (так называемая инфравезикальная обструкция высокого потока и высокого давления).

У пациентов с ДГПЖ обследование также было комплексным и включало: опрос жалоб по системе I-PSS, пальцевое ректальное исследование, трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование, определение количества остаточной мочи, урофлоуметрию, оценку половой функции, анализ крови на ПСА, при подозрении на рак

предстательной железы больным выполнялась биопсия предстательной железы.

Исследования проводились в НИИ Биотерапевтической Онкологии и Медицины РАЕН на базе дневных стационаров "Альянс Мед Ко", и "Эдис Мед Ко" с 2006 по 2009 год.

## **Глава 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДУЕМЫХ.**

Под наблюдением находилось 126 мужчин, обратившихся с жалобами и клиническими проявлениями характерными для заболеваний предстательной железы. Все пациенты были разделены на 2 группы.

**1-ая группа** включала в себя 64 пациентов с хроническим простатитом. Алгоритм отбора больных для исследования представлен в таблице 6.

**Таблица 6. Алгоритм отбора больных для исследования (1-я группа).**

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"><li>• длительность заболевания свыше 3 месяцев</li><li>• возраст от 20 до 45 лет</li></ul>
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"><li>• выявление инфекций, передающихся половым путем</li><li>• подозрение на опухоль простаты</li><li>• хронические заболевания в стадии декомпенсации</li><li>• онкологические заболевания</li><li>• системные заболевания крови</li></ul>

**2-я группа** включала в себя 62 пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Алгоритм отбора больных для исследования представлен в таблице 7.

**Таблица 7. Алгоритм отбора больных для исследования (2-я группа).**

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"><li>• возраст от 50 до 73 лет</li><li>• количество остаточной мочи <math>\leq 95</math> мл.</li></ul>
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"><li>• подозрение на рак простаты</li><li>• хронические заболевания в стадии декомпенсации</li><li>• онкологические заболевания</li><li>• системные заболевания крови</li></ul>

Отбор проводился после полного обследования с установленным диагнозом.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета Microsoft Excel 2007 для Windows XP.

Группа обследованных включила в себя 126 пациентов, получавших обычное классическое лечение до обращения в нашу клинику. По поводу хронического простатита получали антибактериальную терапию в виде антибиотиков широкого спектра действия, несколько курсов, противовоспалительную терапию в виде ректальных свечей, физиотерапию. В медикаментозное лечение больных АПЖ входило: ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы, блокаторы  $\alpha 1$ -адренергических рецепторов, полиеновые антибиотики, антиандрогены, препараты растительного и биологического происхождения.

## **ПЕРВАЯ ГРУППА**

В эту группу вошли 64 пациентов с хроническим простатитом.

**Таблица 8. Алгоритм клинико-лабораторного и инструментального**

## мониторинга.

№	Показатель	Кратность повторения (дни)				
		Исходно	7	14	1месяц	3 месяца
1	Клинический анализ крови	+		+	+	+
2	Общий анализ мочи	+			+	+
3	Анализ мочи в трех порциях	+	+	+	+	+
4	Секрет простаты	+	+	+	+	+
5	Соскоб на возбудителей урогенитальных инфекций	+				
6	Биохимический анализ крови	+		+	+	+
7	Анализ крови на ПСА	+		+	+	+
8	Спермограмма	+		+	+	+
9	Урофлоуметрия	+	+	+	+	+
10	NIH-CPSI	+	+	+	+	+
11	ТРУЗИ	+		+	+	+
12	Бак. посев секрета простаты	+				

Причинами обращения мужчин к врачу были: наличие жалоб, профилактический осмотр, инфекции мочеполовых органов у полового партнера, исключение инфекционной причины бесплодия, случайные половые связи. У больных, страдающих хроническим простатитом, наблюдались следующие жалобы: на учащенное, затрудненное, болезненное мочеиспускание, боли или дискомфорт внизу живота, промежности, ослабление эрекции, быстрое семяизвержение, притупление оргазма или его болезненность, снижение полового влечения, общая слабость, быстрая утомляемость. Симптомы хронического простатита были оценены с помощью предложенной в 1999 году шкалы NIH-CPSI (National Institute of Health - Chronic Prostatitis Symptom Index) - индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья США, с учетом дополнений, сделанных в 2001 году О.Б. Лораном и А.С. Сегалом. Эта шкала учитывает: 1) боль и дискомфорт; 2) расстройства акта мочеиспускания; 3) влияние заболевания на качество жизни; 4) общий показатель (сумма) симптомов.



**Таблица 9. Значения индекса симптомов хронического простатита у обследованных больных.**

Данные ИСХП	Группа обследованных
	До лечения
Размах значений	16-29
Средние значения общей суммы баллов	25,7
Средние значения по параметрам «Боль» и «Мочеиспускание»	24,09
Средние значения по параметру «Боль»	12,2
Средние значения по параметру «Мочеиспускание»	8,7
Средние значения по параметру «Качество жизни»	5,5

Все наблюдаемые нами больные хроническим простатитом были подвергнуты комплексному обследованию в динамике: при первичном обращении, в процессе лечения и после завершения для оценки эффективности проведенного лечения. Динамика симптомов хронического простатита на фоне лечения была принята в качестве первичного критерия эффективности лечения, а вторичными критериями были наличие или отсутствие микроорганизмов в эякуляте или секрете предстательной железы, динамика числа лейкоцитов в эякуляте, изменения спермограммы, урофлоуметрические параметры, данные трансректального ультразвукового исследования. У всех больных проводили пальцевое исследование предстательной железы, а также трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и мочевого пузыря, что позволяло определить объем железы, эхоструктуру этого органа и количество остаточной мочи. При пальцевом ректальном исследовании определяли размеры, форму, границы, характер консистенции, состояние

срединной бороздки, степень болезненности простаты. Признаки увеличения или уменьшения в размерах, неоднородность консистенции, наличие очагов уплотнения и размягчения, пастозности, болезненности косвенно свидетельствовали в пользу хронического простатита. Одновременно пальцевое ректальное исследование продолжало сохранять свое значение в плане дифференциальной диагностики с острым простатитом, гиперплазией и раком. При ультразвуковом исследовании оценивали состояние паренхимы железы, размеры и объем предстательной железы, состояние ее капсулы и семенных пузырьков. У всех больных проводили исследование секрета предстательной железы и исследование эякулята, с обязательным бактериологическим исследованием, для чего выполняли посев секрета предстательной железы и эякулята. Микроскопическое исследование секрета простаты проводилось с помощью теста Meares-Stamey. Результаты исследования представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Интерпретация результатов теста Meares-Stamey**

	Секрет простаты		Третья порция мочи (после массажа простаты)		Результаты исследования( количество пациентов)
	Количество лейкоцитов, ув. x 400	Результаты посева	Количество лейкоцитов, ув. x 400	Результаты посева	
Форма хронического простатита					
Бактериальный	>10	+	+*	+	n- 45
Воспалительный синдром хронической тазовой боли	>10	-	+*	-	n-15
Невоспалительный синдром хронической тазовой боли	<10	-	-	-	n- 4

\* Разность между числом лейкоцитов в третьей порции мочи и второй порции мочи  $\geq 10$

Для удобства анализа и статистической обработки основные показатели секрета предстательной железы были условно разделены на группы с числовым эквивалентом в условных единицах в соответствии с выраженностью изменений (табл. 11).

**Таблица 11. Группы основных показателей секрета предстательной железы**

Показатель	Значение	Группа
Количество лейкоцитов в поле зрения	0-10	Норма (0)
	11-20	Незначительный лейкоцитоз (1)
	21-50	Умеренный лейкоцитоз(2)
	Свыше 50	Выраженный лейкоцитоз (3)
Количество лецитиновых зерен	Скудное	0
	Умеренное	1
	Большое	2

Обязательно определяли уровень PSA, выполняли общеклинические лабораторные тесты (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови).

**Таблица 12. Результаты обследования пациентов в 1-й группе.**

Показатель	исходно
НИН-CPSI	23,8±2,11
L	4,6±1,25
Qmax, мл\мин	13,6±0,44
Qavg, мл\мин	7,6±3,21
Секрет простаты, лейкоц. (у.е.)	1,18±0,32
Лецит.зерна (У-е.)	1,18±0,63
ПСА, нг\мл	0,41±1,02
Спермограмма, объем мл	2,8±0,9
Кол-во сперматозоидов в 1мл(млн)	173,2±3,18
Подвижность (А+В), %	61,5±2,73
Астенозооспермия, %	35,7±1,32

ТРУЗИ, объем простаты, см <sup>3</sup>	23,3±1,81
Кл. анализ крови НБ, г\л	149,7±3,53
Эритроц., x10 <sup>12</sup> \л	5,04±0,25
Лейк., x10 <sup>9</sup> \л	6,7±0,44
Тромб., x10 <sup>9</sup> \л	183,4±1,43
СОЭ, мм\час	7,6±1,11
Б\х анализ крови АСТ, Ед\л	19,7±0,12
АЛТ, Ед\л	24,6±0,22
Общ. белок, г\л	75,9±3,3
Билирубин, мкмоль\л	14,7±0,44
Мочевина, ммоль\л	4,9±2,21

## **ВТОРАЯ ГРУППА.**

**2-я группа** включила в себя 62 пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Средний возраст пациентов составил 59,23±2,1 лет. Срок наблюдения составил 1, 3, и 6 месяцев. У наблюдаемых нами больных с АПЖ лечение было назначено при следующих показателях клинического течения заболевания:

- 1) сумма баллов симптоматики болезни по Международной шкале IPSS в среднем составила 18,32±1,35 при колебании этого показателя от 6 до 25 баллов;
- 2) индекс оценки качества жизни QOL составил в среднем 3,30±0,26;
- 3) значение максимальной скорости потока мочи (Q<sub>max</sub>) по данным урофлоуметрии была равной 10,24±0,68 мл/с при колебании этого показателя от 6 до 13 мл/с;
- 4) количество остаточной мочи в мочевом пузыре в среднем составило 46,26±4,12 мл при колебании этого показателя от 0 до 95 мл;

5) объем предстательной железы в среднем составил  $52,21 \pm 4,26$  см<sup>3</sup> при колебании этого показателя от 35,6 до 76,5 см<sup>3</sup>;

6) уровень простатического специфического антигена (PSA) в среднем составил  $1,22 \pm 0,28$  нг/мл при колебании этого показателя от 0,1 до 3,6 нг/мл.

**Таблица 13. Результаты обследования пациентов во 2-й группе.**

Показатели	До лечения
Сумма баллов I-PSS ср, баллы	$18,32 \pm 1,35$
Индекс качества жизни L, ср., баллы	$3,30 \pm 0,26$
Максимальная скорость мочеиспускания Q <sub>max</sub> , ср., мл/с	$10,24 \pm 0,68$
Объем остаточной мочи V <sub>res</sub> , ср., мл	$46,26 \pm 4,12$
Объем предстательной железы V, см <sup>3</sup>	$52,21 \pm 4,26$
PSA нг/мл	$1,22 \pm 0,28$

## **Глава 6. МЕТОДЫ И СРЕДСТВА БИОТЕРАПИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИСБЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

### **6.1. Гормоновосстановительная и антипролиферативная биотерапия фоновых и предраковых заболеваний предстательной железы.**

Проблема хронического простатита всегда была в центре внимания урологов по следующим причинам:

-Хронический простатит (ХП) занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний у мужчин [Камалов А.А. и Дорофеев С.Д., 2003; Ткачук В.Н., 2006; Krieger J.N. et al., 2008].

-За последнее время проблема этой патологии приобрела особую актуальность в связи с существенным увеличением его частоты, обусловленным рядом медицинских, экологических и социальных причин [Лоран О.В. и Сегал А.С., 2001; Schaeffer A. et al., 2003; Weidner W. et al., 2008].

#### **1. Гомеопатические микробные вакцины.**

Учитывая, что первоначально хронический простатит считается сугубо инфекционным заболеванием и рассматривается как исход острого простатита при несвоевременном его лечении (Belfield W.T. et al., 1893; Drummond A.C. et al., 1941; Cooper H.J. et al., 1946 и др.) или ослаблении резистентности организма больного (Cumming R.E. et al., 1938; Roberts R.O. et al., 1997; Alexader R.W. et al., 1997 и др.), то мы начали терапию с противовоспалительных средств – гомеопатизированных микробных вакцин фирмы САНУМ.

Применялись гомеопатические микробные вакцины Notakehl D5, Fortakehl D5 вводились подкожно по 1мл в порядке чередования 1 раз в день в течение 2-х недель исключая воскресенье. Затем в течение 4-х недель применялись Mucokehl D5 Nigersan D5. Sanuvis D5, Citrokehl D5. Схема № 14.

#### **Таблица 14. Базовая схема парентерального применения лизатов грибов**

Первые 2 недели:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Notakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	+	—	+	—	+	—	—
Fortakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	—	+	—	+	—	+	—
Последующие не менее 4-х недель:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Sanuvis 2 мл в.м. + Mucokehl D5, 1мл, п.к. или в.м.	+	—	+	—	—	—	—
Citrokehl 2 мл в.м.+Nigersan D5, 1мл, п.к. или в.м.	—	+	—	+	—	—	—
Notakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	—	—	—	—	+	—	—
Fortakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	—	—	—	—	—	+	—

Затем в течение 3-х месяцев сублингвальное применение препаратов по схеме 5 + 2 (таблица 15).

**Таблица 15. Базовая схема сублингвального применения лизатов грибов**

1-я и 2-я недели:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Notakehl D5, 6-8 капель	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро	—
Fortakehl D5, 6-8 капель	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	—
Последующие 4 недели:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Mucokehl D5, 6-8 капель	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро	—	—

Nigersan D5, 6-8 капель	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	—	—
Notakehl D5, 6-8 капель	—	—	—	—	—	Утро	Утро
Fortakehl D5, 6-8 капель	—	—	—	—	—	Вечер	Вечер

Основной механизм реализации антибактериального иммунитета заключается в активации Т-киллеров и фагоцитоза, которые осуществляют антителозависимый лизис грибов и бактерий. Лизаты из бактерий и грибов, активируют местные иммунные реакции, повышают концентрацию секреторного иммуноглобулина Ig A, содержание лизоцима, стимулируют фагоцитоз. Их механизм действия обусловлен стимуляцией защитных реакций:

- 1) усиление фагоцитарной активности макрофагов;
- 2) стимуляция и увеличение количества антителосинтезирующих лимфоцитов;
- 3) повышение концентрации секреторного IgA;
- 4) замедление окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов.

Наряду с вакциноподобным действием, для многих лизатов (особенно, гаптенон) характерны антидотные (связывание микробных токсинов и их инактивация) и элиминационные эффекты, заключающиеся в выведении токсинов из организма, очистке организма от бактериальных, вирусных и грибковых токсинов, ликвидации зашлакованности и закисления тканей. Это препараты этиологической и патогенетической терапии.

**2. Озонотерапия.** Применялся следующий вид озонотерапии: в/венное введение озонированного физиологического раствора из расчета 2,5 мг на литр в количестве 200мл. Процедуры проводились ежедневно № 10.



Основные свойства озона – бактерицидное, фунгицидное, вируцидное, иммуномодулирующее, антигипоксическое, анальгетическое, детоксикационное и др.

Озон способен окислять соединения, содержащие двойные связи, в частности, арахидоновую кислоту (20:4) и синтезируемые из нее простагландины - биологически активные вещества, участвующие в развитии и поддержании воспалительного процесса. Кроме того, озон уменьшает степень тканевой гипоксии и восстанавливает метаболические процессы в пораженных тканях в месте воспаления и корректирует рН и электролитный баланс. На этом основан противовоспалительный эффект. При многих патологических состояниях и особенно при наличии воспалительных процессов четко выражен обезболивающий эффект озона, обусловленный, по всей видимости, постепенным поступлением кислорода в область воспаления и окислением аллоген-медиаторов, образующихся в месте повреждения ткани и участвующих в передаче сигнала в ЦНС. Этим объясняется снятие с помощью озона острой боли при воспалительных процессах.

В купировании хронических болевых синдромов большая роль отводится восстановлению баланса между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной системой защиты, а также активацией антиноцицептивных медиаторных систем. В результате снижается количество токсичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и оснований Шиффа) на клеточных мембранах, которые изменяют функцию мембраностроенных ферментов, участвующих в синтезе АТФ и поддержании жизнедеятельности тканей и органов, что наблюдается при многих хронических заболеваниях, сопровождающихся болевыми проявлениями.

Долголетние изучения влияния озона на иммунный статус выявили его свойства индуцировать синтез цитокинов, каждый из которых выполняют определенную защитную функцию. Так, интерферон предупреждает

проникновение вируса в хозяина, опухоль-некротизирующий фактор (TNF) способен лизировать злокачественно перерождающиеся клетки. интерлейкин-1 повышает температуру тела, усиливает синтез в печени С-реактивного белка, альфа-1-антитрипсина, важнейших антиоксидантов плазмы - трансферрина и церулоплазмينا. Помимо этого, интерлейкин-1. активирует Т-лимфоциты-киллеры и Т-лимфоциты-хелперы. Т-h в ответ на воздействие интерлейкина-1 начинают синтезировать целую серию биологически активных веществ - лимфокинов, вызывающих пролиферацию Т-лимфоцитов, превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки с повышением синтеза иммуноглобулинов.

### **3. Фотодинамическая терапия.**

Во время проведения сеансов ФДТ использовался аппарат для фотодинамической и квантовой терапии. – « ЛАМИ» ( ООО «Полироник», Россия) с длиной волны 660нм и фотосенсибилизатор Радахлорин, (**регистрационный номер ЛС- 001868**) выпускаемый в виде стерильного водного раствора для внутривенного введения, который вводился за 1,5 часа до активации в кубитальную вену и в виде 1% геля, который наносился на ректальную насадку. Время экспозиции ректальной насадки 10 минут мощность 1,5 Вт в непрерывном режиме. На область промежности и область крестца поочередно устанавливались цитолюминисцентные лампы, время экспозиции 20 минут, мощность 4Вт. Количество процедур 12.

Бактерицидное и бактериостатическое воздействие ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов фотосенсибилизаторами, с последующим развитием каскада фототоксических реакций, что способствует гибели и элиминации патогенных микробов, грибов и вирусов.

**4. Антипролиферативная пептидотерапия.** Для восстановления и поддержания противоопухолевого иммунитета нами использовался препарат NeuDIL №. 66, который относится к одним из

немногих безопасных средств, обеспечивающих поддержание функций противоопухолевого иммунного надзора. Из его фармакологических свойств наиболее значимы: антипролиферативное, антидегенеративное, иммуномодулирующее, общерегенеративное действие. В изолированном применении за счет активации синтеза цитокинов он угнетает синтез ДНК и белка опухолевых клеток. Кроме того препарат стимулирует синтез интерферона, фагоцитоз, гуморальный иммунный ответ, лейкопоэз. Восстанавливая противоопухолевый иммунитет, данный препарат предотвращает малигнизацию предрака, что очень актуально для больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы. Препарат вводился в промежность и область крестца подкожно по классической схеме с постепенным повышением концентрации 3 раза в неделю. На курс 15 инъекций.

Базовыми препаратами в коррекции эндокринных нарушений, ревитализации простаты и эндокринной системы, поддержании сексуальных функций являются NeyPros Nr.35, NeyDIL Nr.24, NeyTest Nr.16. Механизм действия этих препаратов основан на регуляции процессов метаболизма и регенерации простаты, повышении функциональной активности, регуляции секреторной функции предстательной железы. Основные фармакологические свойства препаратов этой группы: простатотропное, противовоспалительное и антидегенеративное на простату, нормализующее функции предстательной железы. Нормализация внутриклеточного метаболизма гормонов, в частности дигидротестостерона, нормализация повышенных уровней холестерина, эстрогенов и андрогенов в просвете ацинуса предстательной железы, ликвидация эндокринного дисбаланса в органе – мишени (простате), профилактика и торможение развития гиперплазии простаты. Препараты вводились в промежность подкожно по классической схеме с постепенным повышением концентрации 3 раза в неделю. На курс 15 инъекций.

Следующие препараты, которые применялись при лечении патологии предстательной железы – это NeyNormin Nr.65 и NeyThymun Nr.29 f+ k. Препараты вводились подкожно паравертебрально на уровне L3–С5. Основной механизм действия этих препаратов: восстановление процессов регенерации в органах и тканях ретикуло-эндотелиальной и иммунной систем, активация противовирусного иммунитета, восстановление функций центрального звена эндокринной системы (гипофиза) и синтеза его гормонов, выведение тканевых токсинов и метаболитов.

**5. Системная энзимотерапия.** В курс лечения также включалась системная энзимотерапия в виде препарата дигест по 2 капсулы утром во время еды, протеаза по 1 капсуле 3 раза в день в промежутках между приемами пищи, пробиотик по 2 капсулы на ночь. Длительность курса 1 месяц. Digest, Protease, Probiotic - это современные энзимные комплексы представляют собой смеси ферментов в капсулах для приема внутрь. Содержимое капсулы всасывается практически в неизменном виде после высвобождения в тонкой кишке и оказывает эффективное системное воздействие, сопоставимое по эффективности с внутривенным введением. Ферменты, входящие в состав Digest улучшают усвоение пищи в разнообразных диетах и, в конечном счете, обеспечивают более полное и сбалансированное поступление питательных веществ в организм. Protease обладает противовоспалительным, мочегонным и иммуномодулирующим действием. Разрушает иммунные комплексы в стенках сосудов, оказывает цитостатическое действие на злокачественные клетки. Probiotic восстанавливает колонизацию физиологической кишечной флоры, обеспечивает детоксикацию организма. Повышает защитные свойства организма, стимулируя выработку интерферона.

**6. Омелотерапия.** Всем пациентам с АПЖ дополнительно проводилась комплексная омелотерапия. Важной особенностью омелы белой является ее способность усиливать репарацию ДНК в мононуклеарных

клетках и стабилизировать ДНК. ДНК - протективные и ДНК-стабилизирующие свойства омелы белой, по всей видимости, являются ведущими в обеспечении защиты нормальных клеток от злокачественного перерождения.

Хеликсор А по классической схеме вводился в пахово-подвздошную область и область живота. Схема подкожного инъекцирования (3 раза в неделю)

Helixor А следующая:

3 инъекции по 0,01 мг,

3 инъекции по 0,1 мг,

3 инъекции по 1 мг,

3 инъекции по 5 мг,

3 инъекции по 10 мг,

2 инъекции по 20 мг,

3 инъекции по 30 мг,

затем в течение 14 дней – перерыв.

Далее постоянное повторение следующего цикла:

2 инъекции по 10 мг,

2 инъекции по 20 мг,

3 инъекции по 30 мг,

2 инъекции по 10 мг,

2 инъекции по 20 мг,

Терапия проводится непрерывно в течение полугода с перерывом в 2-3 месяца. Последующие циклы омелотерапии длительностью по 2 месяца проводятся непрерывно с терапевтическими паузами до 4 недель.

## **6.2. Анализ результатов комплексной биотерапии хронического простатита и аденомы предстательной железы.**

После курса лечения результат оценивался на основе оценки симптоматики, клинического и биохимического исследования крови, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

## Результаты комплексной биотерапии у пациентов 1-й группы.

В результате проведенной комплексной биотерапии больных с хроническим простатитом удалось достичь симптоматического улучшения у 58 (90,6%) из 64 пациентов. Если до лечения выраженность болевого синдрома у больных была 12,2 балла, то через 4 недели лечения у больных этот показатель снизился до 3,7 баллов, (в 3,3 раза). Аналогичная динамика имела место и при оценке акта мочеиспускания: до лечения выраженность дизурии у больных составила 8,7 балла, то через 4 недели лечения у больных этот показатель снизился до 2,6 баллов (в 3,3 раза). Объем эякулята после проведенного лечения увеличился с  $2,8 \pm 0,9$  мл до  $4,1 \pm 0,8$  мл, снизилась вязкость эякулята с  $16,9 \pm 1,8$  мм до  $13,1 \pm 1,7$  мм, уменьшился срок разжижения эякулята с  $24,7 \pm 5,0$  мин до  $15,2 \pm 3,8$  мин. Существенно возросло количество нормально подвижных сперматозоидов: с 61,5% до 79,5% после лечения. Одновременно уменьшилось количество пациентов с астенозооспермией с 35,7% до 17,7%. После лечения возрос уровень лимонной кислоты с  $17,8 \pm 2,4$  ммоль/л до  $26,4 \pm 1,5$  ммоль/л.

Столь выраженный симптоматический эффект комплексной биотерапии обусловил и заметное улучшение качества жизни больных хроническим простатитом. Наряду с улучшением субъективных показателей хронического простатита при лечении отмечено и улучшение таких объективных показателей как максимальная скорость потока мочи, улучшение показателей комбинированного уродинамического обследования и эхоструктуры предстательной железы. Таким образом, полученные результаты дают основание считать, что комплексная биотерапия больных хроническим простатитом обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект, позволяет снизить отек предстательной железы, а поэтому устранить или существенно уменьшить болевой синдром и расстройства акта мочеиспускания, а также повысить качество жизни пациентов.

**Таблица 16. Результаты комплексной биотерапии у пациентов 1-й группы**

Показатель	исходно	через 7 дней	через 14 дней	через 1 месяц	через 3 месяца
NIH-CPSI	23,8±2,11	14,8±0,19	11,8±2,91	9,5±2,28	9,3±0,22
QOL	4,6±1,25	4,0±1,27	3,8±2,38	2,9±0,11	2,7±1,39
Qmax, мл\мин	13,6±0,44	14,5±0,39	15,9±1,39	18,5±1,29	18,9±1,2
Qavg, мл\мин	7,6±3,21	8,1±2,92	8,7±0,29	10,2±1,92	10,7±1,29
Секрет простаты лейк. (у.е.)	1,18±0,32	0,86±4,27	0,82±1,39	0,45±1,29	0,32±0,29
Лецит.зерна (У-е.)	1,18±0,63	1,36±1,73	1,41±1,03	1,71±2,1	1,78±1,37
ПСА, нг\мл	0,41±1,02	-	0,38±4,1	0,38 ±1,93	0,36±2,11
Спермограмма Объем мл	2,8±0,9	-	3,1±1,29	3,0±2,03	4,1±0,8
Кол-во сперматозоидов в 1мл(млн)	173,2±3,18	-	169,0±2,11	178,7±2,11	180,1±0,38
Подвижность (А+В)%	61,5±2,73	-	67,5±3,11	74,2±1,02	79,5±1,26
Астенозооспермия %, %	35,7±1,32	-	28,02±2,03	22,7±0,62	17,7±0,93
ТРУЗИ Объем простаты, см <sup>3</sup>	23,3±1,81	-	20,8±2,51	20,4 ±1,02	20,2±0,11
Кл. анализ крови НЬ, г\л	149,7±3,53	-	149,6±4,82	148,3±2,11	149,1±1,1
Эритро., x10 <sup>12</sup> \л	5,04±0,25	-	5,03±3,26	5,03±1,28	5,04±1,36
Лейк., x10 <sup>9</sup> \л	6,7±0,44	-	7,0±2,72	7,2±1,23	7,1±2,03
Тромб., x10 <sup>9</sup> \л	183,4±1,43	-	187,3±1,22	186,1±3,44	187,7±4,02
СОЭ, мм\час	7,6±1,11	-	6,1±1,42	7,4±2,32	6,5±1,62
Б\х анализ крови АСТ, Ед\л	19,7±0,12	-	18,1±1,42	18,4±1,98	18,6±2,11
АЛТ, Ед\л	24,6±0,22	-	25,4±3,65	24,5±1,43	25,2±3,34
Общ. белок, г\л	75,9±3,3	-	75,0±2,35	73,1±1,56	74,3±1,87
Билирубин, мкмоль\л	14,7±0,44	-	12,3±1,09	12,5±2,46	12,7±1,31
Мочевина, ммоль\л	4,9±2,21	-	4,7±2,11	4,6±2,34	4,8±2,03

При изучении отдаленных результатов лечения больных хроническим простатитом мы основное внимание уделяли частоте безрецидивного

течения болезни. Оказалось, что комплексная биотерапия привела к значительному сокращению числа рецидивов болезни в последующие сроки наблюдения за больными. Если в первые 6 месяцев после завершения комплексного лечения больных хроническим бактериальным простатитом рецидив болезни был выявлен только у 1 (1,5%) больного, то через 12 мес. - у 3 (4,6%) больных соответственно. Эти данные позволяют заключить, что комплексная биотерапия у больных с хроническим простатитом создает условия для ремиссии заболевания у большинства больных.

Побочных действий при лечении отмечено не было.

### **Результаты комплексной биотерапии пациентов 2-й группы.**

В результате проведенного лечения оказалось, что все пациенты (n=62) с АПЖ, получавшие лечение к моменту завершения лечения отметили положительный эффект.

В таблице № 17 приведены результаты комплексной биотерапии больных АПЖ. К моменту окончания лечения все показатели клинического течения заболевания улучшились.

Так, средний балл симптоматики заболевания по Международной шкале IPSS через 30 дней лечения снизился с  $18,32 \pm 1,35$  до  $10,6 \pm 0,86$  балла, т.е. на 7,72 балла, а через 90 дней на фоне лечения – до  $10,1 \pm 0,74$  балла, т.е. на 8,22 балла. Через 180 дней после лечения отмечено сохранение ( $10,1 \pm 0,42$ ) уровня баллов симптоматики.

У больных АПЖ, после проведенного лечения, выявлено статистически достоверное улучшение качества жизни. Среднее значение показателя качества жизни к 30–му дню лечения снизилось с  $3,30 \pm 0,26$ ; до  $2,8 \pm 0,4$  баллов, а через 90 дней лечения – до  $2,4 \pm 0,22$  баллов. Показатель качества жизни оставался на этом же уровне ( $2,4 \pm 0,22$  балла) и через 180 дней лечения.



Максимальная скорость потока мочи через 30 дней лечения возросла с  $10,24 \pm 0,68$  мл/с до  $13,88 \pm 0,82$  мл/с, а через 90 дней терапии – до  $14,82 \pm 0,66$  мл/с.

У больных АПЖ, на фоне лечения, отмечено снижение количества остаточной мочи. Если до лечения среднее значение объема остаточной мочи составило  $46,26 \pm 4,12$  мл, то через 30 дней лечения –  $20,86 \pm 5,6$  мл, через 90 дней лечения –  $16,42 \pm 4,2$  мл.

На фоне комплексной биотерапии статистически достоверно снизился объем предстательной железы. До лечения –  $52,21 \pm 4,26$  см, к 30–му дню лечения  $49,68 \pm 4,84$  см<sup>3</sup>, через 90 дней лечения ( $48,82 \pm 2,66$ ).

**Таблица 17. Результаты лечения комплексной биотерапии больных с аденомой предстательной железы**

Показатели	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Сумма баллов I-PSS, ср, баллы	$18,32 \pm 1,35$	$10,6 \pm 0,86$	$10,1 \pm 0,74$	$10,1 \pm 0,42$
Индекс качества жизни L, ср., баллы	$3,30 \pm 0,26$	$2,8 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,22$	$2,4 \pm 0,67$
Максимальная скорость мочеиспускания Q <sub>max</sub> , ср., мл/с	$10,24 \pm 0,68$	$13,88 \pm 0,82$	$14,82 \pm 0,66$	$14,82 \pm 0,21$
Объем остаточной V <sub>res</sub> , ср., мл	$46,26 \pm 4,12$	$20,86 \pm 5,6$	$16,42 \pm 4,2$	$16,42 \pm 2,4$
Объем предстательной железы V, см <sup>3</sup>	$52,21 \pm 4,26$	$49,68 \pm 4,84$	$48,82 \pm 2,66$	$48,82 \pm 1,12$
PSA нг/мл	$1,22 \pm 0,28$	$1,2 \pm 0,36$	$1,1 \pm 0,44$	$1,1 \pm 0,18$

Ни у одного из 62 наблюдаемых нами больных с АПЖ в процессе лечения не было отмечено нежелательных явлений, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности методов биотерапии.

По результатам лечения видно, что все показатели значительно снизились после проведенного курса лечения. Это является еще одним

доказательством высокой эффективности комплексной биотерапии в лечении фоновых и предраковых заболеваний предстательной железы. Использование биотерапии в лечение хронического простатита позволяет достоверно снизить частоту рецидивов хронического простатита в течение года после окончания лечения. Комплексная биотерапия при АПЖ является методом выбора для пациентов пожилого и старческого возраста, которым противопоказано хирургическое лечение из-за выраженных сопутствующих заболеваний, отсутствия эффекта от медикаментозного лечения, пациентам сексуально активного возраста, заинтересованных в сохранении эякуляции.

## **ВЫВОДЫ**

1. Биотерапевтический комплекс, состоящий из гомеопатической микробной вакцинотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии, пептидотерапии, системной энзимотерапии, омелотерапии оказывает выраженное противовоспалительное, гормоновосстановительное, регенераторное, антипролиферативное действие и может применяться при лечении заболеваний предстательной железы.
2. Применение регуляторной пептидотерапии оказывает положительное воздействие на гипоталамус, гипофиз и яички восстанавливая гормональный фон, не являясь гормонами они не вызывают побочных эффектов со стороны печени и сосудов, а наоборот способствуют восстановлению их функций.
3. Комплексное использование омелотерапии, пептидотерапии, фотодинамической терапии способствует снижению пролиферативных процессов в патологических тканях, исчезновению проявлений заболевания, регенерации здорового эпителия при патологии предстательной железы.
4. Комплексный подход при лечении патологий предстательной железы на основе средств природного происхождения позволяет достичь положительных результатов, так как происходит всестороннее воздействие на патологический процесс.

5. При применении комплексной биотерапии улучшается качество жизни пациентов, появляется возможность отказа от хирургического метода лечения.
6. Курс проведенного комплексного лечения с использованием методов фотодинамической терапии, гомеопатической микробной вакцинотерапии, озонотерапии, пептидотерапии, омелотерапии, системной энзимотерапии, доказал свою высокую восстановительную эффективность.
7. Разработана схема назначения гомеопатической микробной вакцинотерапии, омелотерапии, фотодинамической терапии, системной энзимотерапии, озонотерапии в зависимости от этиологических и патогенетических факторов развития заболевания.
8. При применении комплексной биотерапии не отмечалось побочных эффектов и осложнений.

### **Практические рекомендации.**

1. Эффективность фармакологического эффекта методов биотерапии необходимо оценивать с помощью клинических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования.
2. Эффективная санация очагов хронического воспаления в предстательной железе возможна за счет применения гомеопатических микробных вакцин, озонотерапии, органотерапии, фотодинамической терапии.
3. Для проведения ФДТ необходимо использовать следующее оборудование: аппарат для фотодинамической и квантовой терапии. – «ЛАМИ»(ООО «Полироник», Россия) с длиной волны 660нм, цитолюминисцентные лампы мощностью 4Вт.
4. Перед сеансом ФДТ проводится полный комплекс обследований, в том числе сбор жалоб и анамнеза по шкале IPSS, урофлоуметрия, УЗИ органов мочевой системы с определением объема простаты и количества остаточной мочи, а также клинико-лабораторные методы обследования. Первичной и самостоятельной задачей является проведение анализа крови на ПСА, при повышении которого следует проводить мультифокальную биопсию простаты.
5. Фотосенсибилизатор Радахлорин должен вводиться за 1,5 часа до начала облучения внутривенно в дозе 0,1 мг/кг массы тела.

6. Для проведения ФДТ наиболее целесообразно использовать дозу световой энергии, равную 150 - 200 Дж/см<sup>2</sup>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазо Е.Б., Степенский А.Б., Гамидов С.И., Григорьев М.Э., Кривобородов Г.Г., Белковская М.Н. Фармакотерапия хронических простатитов. РМЖ 2001; т.9, № 23.
2. Степенский А.Б., Попов С.В., Муфагед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита. Consilium medicum 2003, т.5, № 7: 396-401.
3. Набер К., Бергман Б. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2002; т.4, № 4: 347-363.
4. Лопаткин Н.А.(ред.). Рациональная фармакотерапия в урологии— М., 2006; 258.
5. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лукьянов А.Э. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.— СПб., 2000; 104 с.
6. Набер К., Бергман Б. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2002; т.4, № 4: 347-363.
7. Есилевский Ю.М. Новые подходы к диагностике и лечению хронических простатопатий // Биомедицинская радиоэлектроника. 2001. № 5-6. С 40-52.
8. Каприн А.Д., Миленин К.Н., Иваненко К.В. Хронический абактериальный простатит// Пленум Правления Российского общества урологов. Материалы. Саратов 8-10 июня 2004 г. С. 236-237.
9. Лямин Б.А., Аполихин О.И., Ощепков В.Н., Егоров А.А., Дарий Е.В. Проблема хронического простатита с позиций доказательной медицины. // Пленум Правления Российского общества урологов. Материалы. Саратов 8-10 июня 2004 г. С. 65-66.
10. Фотодинамическая терапия в урологии // Лазерная медицина. – 2006.– Т.10. Вып.3.– С. 58–61. (Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Маркова М.В.)

11. Современный взгляд на механизм фотодинамической терапии. Фотосенсибилизаторы и их биодоступность // Урология –2006.– №5 – С.94–98. (Ягудаев Д.М., Сорокатый А.Е., Гейниц А.В., Трухманов Р.С.)
12. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы// Лазерная медицина. – 2007.– Т.11. Вып.3– С.42–46. (Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С.)
13. Фотодинамическая терапия аденомы предстательной железы // Урология. –2007.– №4 – С.34–37. (Ягудаев Д.М., Сорокатый А.Е., Мартов А.Г., Гейниц А.В., Маркова М.В.)
14. Метод фотодинамической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Российское авторское общество, свидетельство о депонировании и регистрации объекта интеллектуальной собственности – рукопись научной работы № 9754 от 09 марта 2006г. (Ягудаев Д.М., Сорокатый А.Е.)
15. Лопаткин Н.А.(ред.). Рациональная фармакотерапия в урологии– М., 2006; 258.
16. Ткачук В.Н., Аль–Шукри С.Х., Лукьянов А.Э. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.– СПб., 2000; 104 с.
17. НайЛинг (NeyLing Nr.66 oral). Энциклопедия клинической онкологии. М.: РЛС. 2004. С.1158.
18. Рансбергер К., Ной С. Энзимы – ключ к здоровью и долголетию. СПб: Питер Ком. 1999. 192 с.
20. Ролик И.С. Современные пептидные препараты – основа гомеопатических средств животного происхождения.// Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П., Демуров Е.А. Патологическая физиология. М.: Высшее образование и наука. 2002. С. 677-679.
21. Ролик И.С. Фетальные органопрпараты: клиническое применение. Руководство для врачей. М.: РегБиоМед. 2003. 736 с.
22. Ролик И.С. Аутоиммунная патология и фетальные органопрпараты.// Натуротерапия и гомеопатия. 2003. №1. С. 18-20.
23. Ролик И.С. Основы клинической фармакологии пептидных препаратов. Руководство для врачей. М.: РегБиоМед. 2004. 336 с.
24. Ролик И.С. Органопрпараты в иммунореабилитации онкологических больных В кн.: Фетальные органопрпараты: клиническое применение. Руководство для врачей. М.: РегБиоМед. 2003. С. 467-506.
25. Ролик И.С., Горбунов А.Э., Гущин А.Ю. САНУМ–препараты: фармакологический справочник. М.: Натурвита. 2008. 116 с.
26. Ролик И.С., Симонишвили М.О., Толкачёв И.Б. и др. Омелотерапия: комплексное клиническое применение. Руководство для практикующих врачей./ Под общ. ред. И.С. Ролика. Москва: НОЦ НАТУРВИТА. 2005. 448 с.
27. Ролик И.С., Савельева О.Г., Симонишвили М.О. и др. Профилактика рака и малигнизации предрака (с.377-382). В кн.: Органопрпараты в эстетической медицине: красота, ревитализация,

профилактика старения. Глава: /Под ред. И.С. Ролика. Москва: РегБиоМед. 2006. 496 с.

28. Ролик И.С. Хронические заболевания внутренних органов как инфекционно-токсические процессы. Место вакцинотерапии САНУМ. По материалам научного открытия «Закономерность развития хронических заболеваний органов и систем человека». //Эндобионт. 2008. 2. 3-9.

29. Смирнова Н.С. Системная энзимотерапия: опыт применения в косметологии и дерматологии // Les nouvelle esthetiques - НУВЕЛЬ ЭСТЕТИК. 2006. 1. 10-16.

30. ТЕС: Ферментные комплексы растительного и микробного происхождения. М.: НОЦ НАТУРВИТА. 2005. 18 с.

31. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы / Под ред. А.П. Карпищенко. - СПб.: Интермедика, 2001

32. Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Маркова М.В. Фотодинамическая терапия в урологии. //Лазерная медицина.-2006.- Т. 10., Вып. 3.- С. 58-61.

33. Ягудаев Д.М., Сорокатый А.Е., Мартов А.Г., Гейниц А.В., Маркова М.В. Фотодинамическая терапия аденомы предстательной железы.// Урология №4 -2007.-С.34-37.

34. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Маркова М.В. Фотодинамическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы.// Лазерная медицина. – 2008. - Т.12, Вып.2. – С. 30-33.

35. Emberton M., Andriole G., De la Rosette I. et al. BPH. A progressive disease of the ageing male. Urology, 2003; 61: 267–273.

36. Schroder F., Altwein I. Development of Benign Prostatic Hyperplasia. В кн.: Benign Prostatic Hyperplasia. A Diagnosis and Treatment Primer. Oxford, 1992. 31–50.

37. McNaughton-Collins M, Stafford RS et al: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998; 159: 1224-1228.

38. Luzzi G. The prostatitis syndromes. Int STD and AIDS 1996; 7:471-478

39. Brawer M.K., Chetner M.P., Beatie J. et al. Screening for prostate carcinoma i: with prostate-specific antigen. J. Urol. 1992; 147:841

40. Emberton M., Andriole G., De la Rosette I. et al. BPH. A progressive disease of the ageing male. Urology, 2003; 61: 267–273.

41. Schroder F., Altwein I. Development of Benign Prostatic Hyperplasia. A Diagnosis and Treatment Primer. Oxford, 1992. 31–50.

42. Krebs H. Praxis der SANUM-Therapie. Hoya: Semmelweis-Verlag. 2000. 271 S.

43. Die Therapie mit Nosoden in der Praxis. Baden Baden: Biologische Heilmittel Heel GmbH. 1989. 114 S.

44. Fuller D. The Healing Power of Enzymes. New York: Forbes Publishing Co. 1998.

45. Gardner M.L.G., Steffens K.-J. Absorption of Orally Administered Enzymes eds. Berlin: Springer-Verlag. 1995.

46. Hayflick L. Молекулы и клетки. Вып. 7. М.: Мир, 1982. С. 134-148.

47. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1991. 186 S.
48. Luther P., Becker H. Die Mistel. Springer-Verlag. 1987.
49. Schmid F. Cell Therapy: A dimension of medicine. Thoune/Switzerland: Ott Publishers. 1983. 417 S.
50. Therapie mit intermediären Katalysatoren. Baden Baden: Biologische Heilmittel Heel GmbH. 1992. 95 S.
51. Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1987. 304 S.
52. Theurer K.E. Patent BRD: DP 26505502. Herstellung und therapeutische Verwendung von Liposomen und Membranen mit Zelltropismus. 04.11.76. In: Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1987. 171-173.
53. Niehans P. Die Zellulärtherapie (Lehrbuch). München: Urban-Schwarzenberg. 1957. 194 S.
54. Voll R. Nosoden Anwendung in Diagnostik und Therapie. Uelzen: MLV., 1977. 60 S.
55. Weiss R.F. Lehrbuch der Phytotherapie. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1985.
56. Wrba H., Kleine M.-W., Miehle K. et al. Systemische Enzymtherapie. München: MMW Medizin Verlag. 1996. 234 S.
57. Barop H. Taschenatlas der Neuraltherapie nach Huneke. Stuttgart: Hippokrates. 2001. 217 S.
58. Delorme S., Weisse G., Zuna I. et al. Quantitative characterization of color Doppler images: reproducibility, accuracy and limitations. J. Clin. Ultrasound, 1995, 23(9): 537-50.
59. Fenzi G.F., Bartalena L, Lombardi A. Thyroid Autoimmunity and Endemic Goiter // Endocr. Exp. 1986. Vol.20. N.1. 49-56.
60. Gofrit O.N., Lebensart P.D., Pikarsky A. et al. High-resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localization of parathyroid adenoma in absence of multinodular thyroid disease. World J. Surgery, 1997, 21: 287-291.
61. Gooding G.A.W. Sonography of the thyroid and parathyroid. Radiologic clinics of North America 1993; 31: 5: 967-989.
62. Hayflick L. Молекулы и клетки. Вып. 7. М.: Мир, 1982. С. 134-148.
63. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit NOTAKEHL. // SANUM-Post. 2001. 56. 3. 20-26.
64. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit FORTAKEHL. // SANUM-Post. 2002. 61. 4. 5-11.
65. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit der Präparateserie MUCOKEHL. // SANUM-Post. 2003. 65. 4. 21-28.
66. Holm H.H., Skjoldbye B. Interventional ultrasound. Ultrasound Med. and Biol., 1996, 22 (7): 773-789.
67. Klentze M. Hormone und Altern. // Beauty&Aesthetic. 2004.1.124-127.

68. Lagalla R., Caruso G., Romano M. et. al. Eco-color-Doppler nella patologia tiroidea. Radiol. Med. Torino, 1993, 85 (5 Suppl. 1): 109-13.
69. Niehans P. Die Zellulartherapie (Lehrbuch). München: Urban-Schwarzenberg. 1957. 194 S.
70. Peter H. Revitalisierung und Resistenzsteigerung gegen Infekte und Tumoren durch die Zytoplasmatische Therapie // Die Heilkunst. 1982. Heft 12. 95.1-4.
71. Reichel M., Franke L., Konrad R.M. Pilotstudie zum Einfluss von NeyTumorin-Sol auf Immunparameter von Karzinompatienten. Naturheilpraxis mit Naturmedizin. 1998. 5. 805-808.
72. Schmid F. Cell Therapy: A dimension of medicine. Thoune/Switzerland: Ott Publishers. 1983. 417 S.
73. Schneider P. Prof. Enderleins Forschung aus heutiger Sicht. // SANUM-Post. 2001. 56. 3. 2-11.
74. Schneider P. SANUKEHL-Präparate zur Ausleitung zellwandfreier Bakterienformen. // SANUM-Post. 2001. 54. 1. 2-6.
75. Seeger H. Mucokehl – Therapieerfolg auch bei äußerlicher Anwendung. // SANUM-Post. 2002. 59. 2. S.7.
76. Seifert J. Biomolekulare Therapien verdienen den Nobelpreis: Organspezifitet von Proteinen - der Weg vom Organtropismus zum Nobelpreis 1999. // Der Kassenarzt. 2000. 47. 5-7.
77. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et. al. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound// J. Clin. Ultrasound. 1995. 23(3). 179-84.
78. Theurer K.E. Erzeugnisse fuer invasalen Applikation von wasserloeslichen bzw. Emulgiertbaren antigenen Organextrakten. EP № 82 100 130.2 от 06.01.1982.
79. Theurer K.E. Herstellung von biologischen Arzneimitteln gegen maligne Tumoren und Blutkrankheiten aus Zell- bzw. Gewebekulturen. DE № 2 600 442 от 08.01.1976.
80. Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1987. 304 S.
81. Werthmann K. Rezeptierbuch der SANUM-Therapie. Semmelweis-Verlag. 3.Auflage.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПЖ	Аденома предстательной железы
ТУР	Трансуретральная резекция
IPSS	Индекс по международной шкале симптомов
L	Индекс качества жизни
V	Объем простаты
V <sub>res</sub>	Объем остаточной мочи
Q <sub>max</sub>	Максимальная скорость потока мочи
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ПЖ	предстательная железа
ПРИ	пальцевое ректальное исследование



ПСА(PSA)	простатоспецифический антиген
ФДД	фотодинамическая диагностика
ФДТ	фотодинамическая терапия
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ФД	флуорисцентная диагностика.
ПЦР	полимеразная цепная реакция.
ИПФР-1	инсулинподобный фактор -1.
БАТ	биологически активные точки.