

И.М. Ковалишин, А.Ю. Шестаев,  
В.В. Протощак, В.Н. Цыган

## Патофизиологическое обоснование применения релактивных антител к простатспецифическому антигену у больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлено клинко-патофизиологическое обоснование применения гомеопатического препарата «Афала», содержащего сверхмалые дозы релактивных антител к простатспецифическому антигену у больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Рассматриваются различные точки зрения на механизм действия данной лекарственной формы как на морфометрические, так и на метаболические параметры доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Установлено, что антитела к простатспецифическому антигену используются давно и успешно, однако совсем с другой целью – на них базируются системы определения его уровня в крови путем иммуноферментного анализа. Они могут быть моно- или поликлональными, с разной степенью очистки, человеческого или животного происхождения. В отличие от указанных тест-систем афала является гомеопатическим средством для внутреннего применения. Активированные антитела – новый класс лекарственных средств, полностью соответствующих требованиям доказательной медицины, но в силу технических причин их формально называют гомеопатическими. Исходя из принципов использования антител при лечении различных заболеваний главным направлением действия релактивных антигенов является инактивация простатспецифического антигена, за счет чего уменьшаются или исчезают биологические эффекты, вызванные его активностью. Показано, что афала достоверно снижает ирритативную и обструктивную симптоматику доброкачественной гиперплазией предстательной железы, улучшает качество жизни и не имеет побочных эффектов. Кроме того, афала эффективна в предоперационной подготовке и в послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Так, у больных, получивших релактивные антитела до трансуретральной резекции простаты, отмечается более быстрое и эффективное восстановление самостоятельного мочеиспускания после операции. Учитывая это, афалу можно использовать в качестве средства подготовки и санации предстательной железы перед трансуретральной резекцией простаты. В целом, клинический эффект афалы значительно выше по сравнению с любым другим способом лечения доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

**Ключевые слова:** предстательная железа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатспецифический антиген, антитела к простатспецифическому антигену, релактивные антитела, симптомы нижних мочевых путей, тестостерон,  $\alpha 1$ -адреноблокаторы, ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, холинолитики.

**Введение.** Лечение симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – это направление урологии, в котором за последние годы произошли кардинальные изменения. ДГПЖ является одним из самых распространенных заболеваний среди мужчин, которое может привести к увеличению предстательной железы, простатической обструкции и/или СНМП. Проведённые в нашей стране эпидемиологические исследования указывают на то, что доставляющие беспокойство СНМП случаются примерно у 30% мужчин старше 65 лет, и отмечается нарастание частоты ДГПЖ с 11,3% в возрасте 40–49 лет до 81,4% в 80 лет [1]. D. Mobley, A. Feibus, N. Baum [37] также установили, что клинические проявления ДГПЖ имеются у 34% мужчин в возрасте 40–50 лет, у 67% в 50–60 лет, у 77% в 60–70 лет и у 83% пациентов старше 70 лет.

До настоящего времени проблема исследования этиологии и патогенеза ДГПЖ, а значит ранней диагностики и эффективного лечения, далека от окончательного разрешения. В последние годы происходят значительные изменения в восприятии проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Этиологию этого заболевания определяет множество факторов. Доказано, что ДГПЖ является прогрессирующим, связанным с возрастом расстройством. Несомненным является лишь факт того, что состояние продукции андрогенов у мужчин — это неперемные условия, влияющие на развитие ДГПЖ. К основным критериям прогрессирования относятся: степень снижения максимальной скорости потока мочи; увеличение объема остаточной мочи; увеличение объема предстательной железы; возраст мужчины и уровень простатического специфического антигена

(ПСА). Наряду с этим важную роль в развитии СНМП, связанных с ДГПЖ, играет воспалительный процесс, который влияет на прогрессирование и исход ДГПЖ и является потенциальной терапевтической мишенью заболевания [24].

Снижение интенсивности гормональной секреции, наблюдаемое по мере старения, неизбежно приводит к возникновению видовой деспециализации клеток гормонозависимых тканей с выпадением их функции и развитием синдрома множественной морфофункциональной недостаточности. На клеточном уровне этот синдром проявляется прогрессирующим уменьшением функционально активных клеток, превалирующим развитием дистрофических, склеротических и опухолевых процессов [7]. Однако возрастные изменения гормонального статуса – необходимое, но явно недостаточное условие для возникновения заболевания. Вероятно, причину его развития следует искать не только в изменениях концентраций циркулирующих в крови гормонов, а скорее в особенностях межклеточного взаимодействия в самой ткани предстательной железы и нарушениях локальных механизмов регуляции ее нормального роста.

Профессиональные урологические ассоциации разных стран (Национальное здравоохранение Австралии и Совет по медицинским исследованиям; Пятая Международная консультация по доброкачественной гиперплазии; Американская ассоциация урологов; Британская ассоциация урологической хирургии; Канадская урологическая ассоциация; Европейская ассоциация урологов разработали протоколы диагностики и лечения СНМП/ДГПЖ с указанием уровня рекомендаций относительно использования той или другой группы лекарственных средств. Руководство Европейской ассоциации урологов по лечению и последующему наблюдению за мужчинами с СНМП при ДГПЖ утверждает, что целью лечения является купирование СНМП и улучшение качества жизни пациента, предотвращение развития осложнений, связанных с увеличением предстательной железы и обструкцией, такой как острая задержка мочи и дилатация проксимального отдела мочевыводящего тракта. По-прежнему ведущими в лечении ДГПЖ остаются препараты двух классов:  $\alpha$ 1-адреноблокаторы ( $\alpha$ 1-АБ), ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы и холинолитики, включая сочетанное их применение. Механизм действия  $\alpha$ 1-АБ обуславливает влияние этих препаратов на динамическую обструкцию нижних мочевых путей, в то время как ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы – действует на механический компонент обструкции. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы блокируют трансформацию тестостерона в активные метаболиты (дигидротестостерон), что способствует уменьшению размера предстательной железы (ПЖ). Основаниями для внесения  $\alpha$ -адреноблокаторов и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы в рекомендацию всех урологических ассоциаций являются: достаточное количество человек, использовавших препарат (не менее 100 пациентов), и продолжительность его при-

менения (предпочтительно в течение 1 г.). Кроме того, доказательным исследованием считается только в том случае, если оно имеет рандомизацию и двойной слепой метод контроля с использованием группы плацебо (для исключения эффекта плацебо). Также оно должно быть международным многоцентровым (во избежание возможного влияния субъективных особенностей исследователя и генетически детерминированных характеристик различных народностей и рас). При выполнении этих главных условий результаты исследования считаются достоверными и могут служить доказательной базой.

Фитопрепараты (плоды пальмы мелкопильчатой *Serenoa repens*, семена тыквы *Cucurbita pepo*, трава южноафриканской звезды, кора африканской сливы *Pygeum africanum*, пыльца ржи *Secale cereale*, крапива *Urtica dioica*) обсуждаются в рекомендациях, однако до сих пор не одобрены для обычного назначения при ДГПЖ. Другие группы лекарственных средств (животного происхождения, комбинированные натурального происхождения, гомеопатические и др.) даже не рассматриваются, т.е. отсутствуют во всех представленных документах. В то же время в реальной практике как в Российской Федерации (РФ), так и в других странах активно используются препараты указанных групп. Естественно, по этому поводу возникают актуальные вопросы: почему фитопрепараты, лекарственные средства животного происхождения и другие, которые согласно инструкциям производителей используются для лечения ДГПЖ, не указаны в рекомендациях национальных урологических ассоциаций? Есть ли для этого реальные основания, или это элемент дискриминации данных производителей, которые предлагают эффективные альтернативные средства лечения?

С целью поиска ответов на поставленные вопросы нами проведен анализ эффективности и безопасности терапии СНМП при ДГПЖ, присутствующего на фармацевтическом рынке РФ, но не отмеченного в официальных рекомендациях гомеопатического препарата «Афала». Афала была разработана и предложена фармацевтической компанией «Материя Медика Холдинг» (Москва). Активным компонентом афалы являются сверхмалые дозы релизактивных кроличьих антител к ПСА в разведениях С-12, С-30 и С-200 – 0,003 г. Учитывая то обстоятельство, что у больных ДГПЖ повышается уровень ПСА в сыворотке крови, он является интересной молекулярной мишенью в лечении таких больных [32]. Механизм афалы направлен на модификацию функциональной активности эндогенного ПСА, измененной при ДГПЖ.

В тоже время разнообразие схем и средств терапии ДГПЖ свидетельствует об отсутствии единого мнения об эффективности и безопасности препаратов, применяемых для лечения этого заболевания. Эффективность применения современных препаратов для лечения ДГПЖ зависит от размеров простаты. Их использование чаще не изменяет уровень ПСА. Важным условием эффективности схем терапии яв-

ляются длительные сроки лечения. Наиболее частыми побочными эффектами использования при этом является астения, головокружение, ортостатическая гипотензия. Они снижают уровень тестостерона, что нередко отрицательно сказывается на потенции у пациентов. А у таких больных часто имеет место сочетание симптомов ДГПЖ и эректильной дисфункции, усугубляющие проявления друг друга, что приводит к развитию депрессивных состояний в пожилом и старческом возрасте. Экстракты одних и тех же растений разных производителей не обладают одинаковыми биологическими и клиническими эффектами, поэтому эффективность одного препарата не может экстраполироваться на другие.

*История открытия и эволюция взглядов на диагностическую ценность ПСА.* Обнаружение ПСА, выделение его в чистом виде и применение в клинической практике является общим вкладом многих выдающихся ученых. Одни ученые искали маркеры, пригодные для ведения судебных дел по поводу сексуального насилия, другие – антигены, которые могли быть связаны с мужской фертильностью, третьи – маркеры злокачественных и доброкачественных опухолей ПЖ. Изначально выделялись различные протеиновые антигены в эякуляте, до того как стали исследовать простату [36, 41]. R.H. Flocks [34] был первым, кто выделил антиген специфичный к простате. R.J. Ablin [31] обнаружил ПСА, исследуя здоровые и поврежденные опухолью простаты. M.C. Wang [44] выделил и описал новый гликопротеин специфичный для простаты из экстракта ПЖ. L.C. Papsidero [40] обнаружил ПСА в крови у мужчин, страдающих раком простаты при наличии метастазов. Он также показал, что ПСА в сыворотке крови похож на ПСА, полученный из простаты. Это было началом эры диагностики рака ПЖ при использовании анализа крови. Патент на открытие и идентификацию «очищенного человеческого антигена простаты» получил в 1984 г. Tsann Ming Chu, однако приоритет его в этом в литературных источниках оспаривается [38, 39].

T.A. Stamey [42] обнаружил, что уровень ПСА в сыворотке крови у пациентов коррелирует с начальной стадией рака простаты, и увеличивается пропорционально увеличению объема опухоли, является наиболее лучшим маркером по сравнению с простатической кислотой фосфатазой. Они также показали, что уровень ПСА снижается до того уровня, что его невозможно определить в сыворотке крови после радикальной простатэктомии, а также подтвердили, что ПСА необходимо использовать как маркер при мониторинге во время лечения рака простаты при использовании лучевой терапии, и для выявления резидуальной или рекуррентной опухоли.

Первые наборы для определения свободной фракции ПСА принадлежали компании «Hybritech» (Соединенные Штаты Америки – США), которые были одобрены в 1986 г. для использования в качестве инструмента мониторинга при раке ПЖ, а в 1994 г. – для использования с диагностической целью, что в итоге

привело к 2-кратному увеличению регистрации заболевших раком предстательной железы в США, России и других странах [27].

Сейчас среди специалистов существуют разные мнения о скрининге по ПСА. Эксперты американской целевой группы профилактических услуг считают, что скрининг рака ПЖ по ПСА вовсе нецелесообразен и «может нанести больше вреда, чем пользы». «Ежегодно около 30 млн американцев сдают анализы на ПСА. Общий счет на всех пациентов, большую часть которого оплачивает государство, превышает 3 млрд долларов, часто мужчины проходят совершенно бесполезную для них болезненную биопсию, после – лишнее и опасное противоопухолевое лечение» – написал R.J. Ablin в New York Times спустя 40 лет после открытия ПСА.

В целом, за «эру ПСА» в США уровень смертности от рака простаты снизился на 40%. «Золотую середину» предлагает Американская ассоциация урологов, говоря, что «скрининг рака ПЖ должен быть сфокусирован на пациентах более молодого возраста с высокой ожидаемой продолжительностью жизни». То есть необходимо следить за здоровьем молодых мужчин. Однако в настоящее время не существует эталонных методов определения ПСА, которые были бы признаны во всем мире [24]. Каждая лаборатория определяет уровень ПСА иммунохимическим методом, но с разными метками – ферментными или хемилюминисцентными. Определение ПСА происходит по специфической реакции взаимодействия антигена с антителом. Присоединение к антителам метки – ферментной или люминисцентной – позволяет оценить результат реакции антиген – антитело по появлению изменения ферментативной активности, что приводит к смене окраски или степени свечения. Результат реакции учитывается на специальных приборах: фотометрах или люменометрах. Методы хемилюминисценции менее подвержены влиянию дополнительных факторов. А вот на результат иммуноферментного анализа могут повлиять инфекционные заболевания или ревматоидный фактор. Более того, для определения ПСА методами хемилюминисценции используется закрытая аналитическая система – она почти на 100% автоматическая, а это сводит влияние человеческого фактора к минимуму. Системы иммуноферментного анализа открыты, работа на них – это на 80% ручной труд. Получается, что во втором случае ошибка больше. Закрытая система работает точнее, но стоит дороже.

Методик определения ПСА достаточно много. В России представлена продукция как минимум 5 производителей закрытых анализаторов, еще десятка полтора открытых плащечных систем. При этом применяемые тест-системы отнюдь не взаимозаменяемы. Разнообразие методов и тест-систем для определения ПСА приводит к большой вариативности результатов. На сегодняшний день параллельно и равноправно существуют 2 стандарта калибровки ПСА, что вносит дополнительные проблемы в интерпретацию результатов. Существует набор реагентов,

рекомендованных Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США и стандарт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), так называемый, «стандфордский» стандарт. Поэтому для лаборатории важно определиться, с каким стандартом и с какими пороговыми значениями она работает. Так, например, для лабораторий, использующих методику Access Hybritech Total PSA, рекомендовано пороговое значение ПСА: 4 нг/мл для калибровки «Hybritec» или 3,1 для калибровки ВОЗ. В идеале каждая лаборатория на бланке результата исследования ПСА должна указывать тип калибровки, по которому она работает. Действительно, это важно: если лаборатория работает по стандарту (ВОЗ), то все получаемые значения ПСА будут ниже, соответственно, используя неверное пороговое значение, можно пропустить патологию. Кроме того, сейчас обсуждается вопрос о снижении порогового значения ПСА до 2,5–3 нг/мл. Относительно калибровки «Hybritec» это значительное снижение пороговой величины и увеличение чувствительности метода, а для калибровки ВОЗ – значение практически равное пороговому.

ПСА представляет собой калликреин 3, который вырабатывается в различных тканях организма, но больше всего в простате. ПСА является полипептидом, состоящим из 237 остатков аминокислот, имеет несколько дисульфидных мостиков и молекулярную массу 32–34 кДа. К экстрапростатическим источникам ПСА относят парауретральные железы, слюнные железы, молочные железы у мужчин. У женщин его обнаруживают в грудном молоке, аспириате молочной железы, амниотической жидкости, экстрактах опухоли яичников и молочной железы [33]. Вообще в половой системе мужчин продуцируются практически все калликреины, однако наиболее активно – калликреины 2, 3, 5, 11. Главным доказанным эффектом этих веществ является разрежение спермы (важное условие, обеспечивающее ее фертильность) за счет влияния на гелеобразующие компоненты – семеногелины 1, 2 и фибронектин. Также существуют данные о возможном влиянии калликреинов на прогрессирование раковых опухолей за счет стимуляции инвазивности клеток опухоли. Таким образом, на сегодняшний день калликреины 2 и 3 чаще всего используются в качестве маркеров дифференциации простатических клеток, в особенности гормонозависимой простатспецифической экспрессии. Именно поэтому калликреин 3 (ПСА) является наиболее важным маркером атипичной дифференциации клеток предстательной железы и может указывать на существование опухолей в ней. Все другие возможные эффекты калликреина 3 (ПСА) пока изучаются в основном на экспериментальном уровне. ПСА обладает химотрипсиноподобной ферментативной активностью. Считается, что при нормальной архитектонике ткани простаты ПСА попадает в системную циркуляцию в очень малых количествах. Появление ПСА в крови многими исследователями рассматривается как факт нарушения целостности структуры простатического железистого эпителия,

которое происходит и в норме в связи с постоянным обновлением всех клеточных элементов предстательной железы, включая железистый эпителий, где синтезируется ПСА и другие компоненты секрета простаты. В крови этот белок присутствует в 2 формах – свободной (5–35%) и связанной с ингибиторами протеаз (65–95%).

С большой долей вероятности можно констатировать, что практически любое заболевание предстательной железы может сопровождаться нарушением синтеза ПСА в железе, что, соответственно, проявляется изменением его концентрации в крови, хотя основные механизмы этого процесса пока точно не известны. Инкреция ПСА в железистом эпителии предстательной железы является сложным биохимическим процессом, на течение которого влияет целый ряд органических и неорганических нарушений гомеостаза. Так, метаболический синдром, инсулинорезистентность и ожирение у мужчин ассоциированы с более высоким общим объемом простаты и объемом ее транзитной зоны. Известно, что пациенты с метаболическим синдромом имеют более высокий уровень общего ПСА, который рассматривается как критерий объема простаты и степени выраженности СНМП/ДГПЖ. Экспериментально доказано, что нарушения метаболизма предстательной железы могут быть обусловлены как дефицитом мужских половых гормонов, так и хронической ишемией ткани железы в результате индуцированного различными факторами тазового и простатического атеросклероза.

Исследования патофизиологической роли ПСА при ДГПЖ, выполненные в последние годы, позволяют посмотреть на данный естественный метаболит как на один из возможных участников патогенеза ДГПЖ. Выявлено, что ПСА, экспрессия которого регулируется андрогенами, обладает антиангиогенной активностью [35], а также участвует в регуляции роста стромальных клеток простаты [43]. Считается, что повышение уровня ПСА при ДГПЖ имеет место за счет увеличения объема предстательной железы и компрессии аденоматозной тканью непосредственно ткани простаты. Одновременно, ишемия и инфаркт простаты также могут обуславливать повышение уровня ПСА сыворотки крови. При ДГПЖ отмечается активная реакция иммунной системы на ПСА, которая может быть как фактором патогенеза, так и «свидетелем» других процессов [45].

В настоящее время большинство исследователей и клиницистов полагают, в том числе и в связи с отсутствием единой системы стандартизации определения, что не существует значения «нормы» ПСА, позволяющего полностью исключить наличие рака предстательной железы (в том числе – низкодифференцированного) [23]. Приблизительно 20% пациентов, страдающих раком простаты имеют уровень ПСА < 4 мг/л, что составляет ложно-негативный уровень. А когда выяснилось, что далеко не каждая форма рака предстательной железы летальна (заболевает примерно каждый шестой, а умирает каждый тридцатый), начались поиски мар-

керов, более специфичных для диагностики именно смертельных форм рака ПЖ. Многие исследователи предпринимают активные попытки усовершенствовать ПСА-скрининг, особенно в диапазоне концентраций 4–10 мг/л. Эти усовершенствования касаются измерения плотности ПСА (отношения концентрации ПСА в сыворотке крови к объему предстательной железы), динамики, возрасто- и расоспецифических уровней нормы. Показано, в частности, что специфичность скрининга ПСА можно увеличить при измерении соотношения свободного ПСА к общему ПСА. В начале 2000-х годов появился метод определения – 2проПСА – формы ПСА, концентрация которого в экстрактах из опухолевой ткани самая высокая, а иммунохимическое окрашивание в раковых клетках интенсивнее, чем в доброкачественных. Для большей же надежности специалисты рекомендуют расширить анализы и определять еще и индекс здоровья простаты. Он получается при объединении показателей общего ПСА, свободного ПСА (тТ1СА) и [16] проПСА в одну расчетную формулу. Дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений простаты способствует разное соотношение свободной и связанных форм, также различных изоформ ПСА при разных заболеваниях. Использование РН1 повышает выявляемость рака простаты, позволяет сократить количество необоснованных биопсий предстательной железы, помогает выявить агрессивные формы рака ПЖ. Кроме того, существует молекулярно-генетическая проба для раннего распознавания карциномы простаты, которая может служить критерием для определения целесообразности проведения биопсии, особенно у пациентов с повышенным уровнем ПСА.

Биологически высокий уровень ложно-положительных результатов связан с тем, что ПСА – скорее простатоспецифическая, чем ракоспецифическая молекула, поскольку концентрация ПСА в сыворотке также растет при ДГПЖ, интраэпителиальной неоплазии, ишемии или инфаркте простаты, простатите, остром или хроническом воспалении простаты. Интерпретация результатов определения ПСА должна носить очень корректный и комплексный характер с учетом всего имеющегося арсенала методов диагностики заболеваний ПЖ. Необходимо понимать, что скрининг по ПСА выделяет «группу риска» по заболеваниям предстательной железы разной этиологии. Наиболее перспективным направлением развития ПСА-диагностики в настоящее время является разработка методов определения различных молекулярных форм ПСА в сыворотке крови.

Дифференцированный подход изучения уровня ПСА позволит не только оценить и объективно переосмыслить его роль как маркера рака предстательной железы, но и на основе исследования его функций в предстательной железе разработать лечебно-терапевтическое направление применения корректоров ПСА в качестве возможного важного модулятора метаболизма предстательной железы для лечения ее заболеваний, прежде всего, ДГПЖ.

*Оценка клинической эффективности релизактивных антигенов как метаболического корректора при ДГПЖ.* Антитела к ПСА используются давно и успешно, однако совсем с другой целью – на них базируются системы определения его уровня в крови путем иммуноферментного анализа. Они могут быть моно- или поликлональными, с разной степенью очистки, человеческого или животного происхождения. В отличие от указанных тест-систем афала является гомеопатическим средством для внутреннего применения, которое содержит сверхмалые дозы аутоантител к ПСА. Исходя из принципов использования антител при лечении различных заболеваний, следует указать, что главным направлением действия релизактивных антигенов является инактивация ПСА, за счет чего уменьшаются или исчезают биологические эффекты, вызванные его активностью [2].

Результаты исследования с участием 241 пациента, страдающих ДГПЖ по применению афала изложены в статье К.В. Мартюшева-Поклады с соавт. [17]. На протяжении 16 нед 132 участника получали афалу, 54 – простамол, а 55 – в течение 4 нед плацебо. Абсолютно непонятным является выбор простамола в качестве препарата сравнения, поскольку он не только не входит ни в один из стандартов лечения ДГПЖ, но и не имеет реальной доказательной базы. Как правило, с этой целью выбирается современный  $\alpha$ -адреноблокатор, являющийся стандартом терапии СНМП. Установлено, что в группах, принимавших афалу и простамол такие показатели как IPSS, Qmax и качество жизни улучшились на 35–46%, а количество остаточной мочи уменьшилось в 2,4 раза. Также отмечено значительное преобладание эффекта афалы по сравнению с любым другим методом лечения ДГПЖ. Интересным является тот факт, что в группе плацебо изменений данных показателей вообще не отмечалось, хотя эффект плацебо может достигать порой 25–35%.

Результаты еще одного большого клинического исследования эффективности и безопасности афалы у пациентов с ДГПЖ опубликованы К.В. Савельевой с соавт. [28]. Скорее всего, данные этого же исследования были использованы в предыдущей работе, поскольку абсолютно сходятся по количеству пациентов в двух группах (186 больных: 132 из них получали афалу, 54 – препарат «Serenoa repens» неуказанного происхождения). Однако описанный алгоритм исследований отличается за счет отсутствия группы плацебо. По окончании 16-недельного курса лечения улучшение IPSS, качества жизни и Qmax в обеих группах было достоверным и приблизительно одинаковым (44 и 54% соответственно), а количество остаточной мочи уменьшилось на 58% в группе, принимавшей афалу. При этом авторы указывают на отсутствие изменений уровня ПСА, хотя по логике именно его снижение (или инактивация) должно подтверждать эффективность специфических антител.

А.В. Гудков [5] оценил результаты терапии афалой в дозе по 2 таблетки 2 раза в день в течение 16 недель

у 30 мужчин в возрасте 51–63 лет со слабовыраженными СНМП (суммарный балл по шкале IPSS-QL=7,8). Автор пришел к выводу, что препарат достоверно снижает ирритативную и обструктивную симптоматику ДГПЖ, улучшает качество жизни и не имеет побочных эффектов.

А.И. Неймарк с соавт. [19, 20] у больных ДГПЖ в ходе монотерапии афалой в дозе по 2 таблетки 2 раза в день в течение 16 недель отметили уменьшение выраженности СНМП на 28% и улучшение качества жизни на 32%, что на фоне отсутствия побочных эффектов дало основание рекомендовать препарат для клинического использования. А.И. Новиков и С.Н. Калинина [20] в ходе годового наблюдения за больными ДГПЖ после двух 16-недельных курсов афалы в течение года обнаружили, что на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов лечения больные имели стабильные параметры мочеиспускания, причем, первое улучшение наблюдалось у 58% пациентов уже через 4 недели с момента начала терапии и сохранялось до года наблюдения. Афала в силу своей эффективности и безопасности, по мнению авторов, может применяться и для лечения, и для профилактики ДГП

Ш.С. Гафаров и соавт. [3] оценили результаты консервативного лечения 104 пациентов с ДГПЖ. В ходе исследования было сформировано три группы пациентов: 59 человек прошли лечение афалой по 2 таблетки 3 раза в день; 45 больных получали терапию пермиксоном (320 мг/сутки); 35 больных получали плацебо и составили группу контроля. Длительность терапии во всех группах – 12 недель. Улучшение уродинамики в группе, принимавшей афалу составило 45%, в группе, принимавших пермиксон – 36% по сравнению с плацебо. В группе пациентов, получавших терапию афалой, к концу лечения отмечено достоверное уменьшение объема остаточной мочи и объема предстательной железы ( $p < 0,01$ ). Терапия релактивными антителами оказалась безопасной, уровень ПСА крови оставался неизменным в течение всего периода терапии.

Другие исследователи также указывают на эффективность афалы при лечении как ирритативных, так и обструктивных СНМП/ДГПЖ. А.И. Неймарк с соавт. [19] имеют большой клинический опыт лечения релактивными антителами нарушений мочеиспускания, связанных с ДГПЖ. По их данным, эффективность релактивных антител при ДГПЖ составила 98,3% при длительности терапии 4 недели. При более длительном приеме эффективность возрастала. Прием 6 таблеток в сутки приводил к значительному улучшению качества жизни пациентов. Наиболее эффективным режимом дозирования для ликвидации ноктурии и улучшения уродинамических параметров мочеиспускания авторы считают трехкратный прием препарата в течение суток. Таким образом, выбор дозы препарата зависит от клинической ситуации. Кроме того, релактивные антитела, по мнению авторов, могут быть рекомендованы для профилактики прогрессирования ДГПЖ у пациентов с начальной ее стадией как альтернатива тактики «активного наблюдения».

А.А. Камалов и соавт. [8, 9], показали эффективность релактивных антител в предоперационной подготовке и в послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты (ТУРП) по поводу ДГПЖ. У больных, получавших релактивные антитела до ТУРП, отмечалось более быстрое и эффективное восстановление самостоятельного мочеиспускания после операции. Авторы считают, что препарат можно использовать в качестве средства подготовки и санации ПЖ перед ТУРП.

Кузьменко В.В. с соавт. [14] при лечении ДГПЖ в сочетании с легкой формой эректильной дисфункции использовали наряду с  $\alpha$ -адреноблокаторами интермиттирующие курсы релактивных антител и показали удовлетворительную переносимость данного вида терапии и улучшение качества жизни пациентов в течение 3-летнего периода наблюдения.

С.Н. Калинина и соавт. [12] доказали эффективность релактивных антител при лечении больных с заболеваниями ПЖ. При лечении 25 пациентов с хроническим простатитом и эректильной дисфункцией релактивными антителами по 2 таблетки 2 раза в день и импазой по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 недель выявлено достоверное уменьшение объема ПЖ и улучшение простатического кровообращения. Одновременно при лечении теми же препаратами 30 пациентов с ДГПЖ в течение 16 недель авторы выявили недостоверные колебания уровня ПСА крови и положительные достоверные изменения уродинамики и простатического кровообращения, аналогичные таковым при хроническом простатите. Указанные позитивные изменения в обеих группах протекали на фоне клинического улучшения половой функции.

Г.В. Карпова и соавт. [13] провели экспериментальное исследование 6 препаратов, содержащих сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам и показали их безопасность для животных в дозировке, в 1000 раз превышающей терапевтические дозы для человека.

По мнению Е.В. Кульчавеня [15], использование релактивных антител в комплексной терапии хронического простатита позволяет улучшить результаты его лечения. Афала хорошо переносилась пациентами, не имеет противопоказаний и может быть использована в комбинации с другими лекарственными средствами. Поэтому афала, по мнению авторов, показана пациентам с синдромом хронической тазовой боли с первого дня терапии.

В.Н. Качук [29] продемонстрировал эффективность релактивных антител в терапии хронического абактериального простатита. По его мнению, афала улучшает уродинамику нижних мочевых путей, купирует болевой простатический синдром и воспаление, уменьшает объем предстательной железы, улучшает качество жизни и способствует улучшению микроциркуляции в ткани предстательной железы. Никаких негативных изменений со стороны показателей крови и мочи на фоне терапии релактивными антителами не выявлено.

По мнению А.В. Гудкова [6], использование релактивных антител у пациентов с умеренными СНМП/ДГПЖ при длительном приеме оказалось эффективным и безопасным способом терапии в отношении ирритативной и обструктивной симптоматики. Лечение привело к снижению объема остаточной мочи и улучшению уродинамики мочеиспускания. Автор считает, что афала показана больным с аденомой предстательной железы I–II стадии и умеренно выраженными СНМП. Лечение релактивными антителами пациентов с ДГПЖ и умеренными СНМП, по данным К.В. Савельевой с соавт. [27] приводит к снижению объема остаточной мочи, улучшению уродинамики мочеиспускания и качества жизни пациентов. Клиническая эффективность афалы была сравнима с эффективностью экстракта *Serenoa Repens*.

**Заключение.** Наиболее частой причиной обращения к урологу являются СНМП. В тоже время проблема исследования этиологии и патогенеза ДГПЖ, а значит ранней диагностики и эффективного лечения, далека от окончательного разрешения. Стандартом лечения СНМП при ДГПЖ служат Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, которые являются наиболее динамичной группой среди всех протоколов. Этот процесс стал отражением накопления наших знаний и их постоянного анализа с определением оптимальных подходов к данной группе пациентов. Однако широкий ассортимент лекарственных препаратов и схем терапии свидетельствует об отсутствии единого мнения по поводу эффективности и безопасности препаратов, применяемых для лечения этого заболевания. Необходимость разработки и внедрения комплекса новых медикаментозных воздействий при лечении гиперплазии предстательной железы является очевидной.

К настоящему моменту накоплены уникальные данные о патофизиологических эффектах ПСА, который сегодня должен рассматриваться не только как маркер рака предстательной железы. Биохимия и эндокринология предстательной железы – совершенно новое направление современной урологии, которое позволяет пересмотреть существующие представления о роли ПСА как о важном маркере метаболизма предстательной железы, своего рода, интегративном показателе ее жизнедеятельности, находящемся в теснейших патофизиологических связях с местными и системными факторам гормонально-биохимического гомеостаза человека. Имеющиеся данные позволяют рассматривать фармакологическое воздействие афалы на метаболизм ПСА в предстательной железе как новый и, возможно, перспективный способ лечения и профилактики ДГПЖ. Для этого следует проводить дальнейшие исследования эффективности афалы в рамках доказательной медицины.

## Литература

- Абоян, И.А. Опыт применения препарата «Афала» у пациентов с диагнозом доброкачественная гиперплазия простаты / И.А. Абоян [и др.] // Поликлиника. – 2010. – № 3. – С. 110–112.
- Васильев, Ю.В. Роль сверхмалых доз антител к простатспецифическому антигену в лечении хронического везикулита / Ю.В. Васильев, Л.Н. Светлова // Леч. врач. – 2008. – № 7. – С. 10–14.
- Гафаров, Ш.С. Применение препарата Афала в лечении доброкачественной гиперплазии простаты / Ш.С. Гафаров, Б.Ш. Мансуров // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. – Ереван, 2012. – С. 14–15.
- Григорьев, М.Э. Афала в лечении пациентов с аденомой предстательной железы: эффективность и безопасность / М.Э. Григорьев // Урология. – 2012. – № 6. – С. 52–57.
- Гудков, А.В. Эффективность препарата «Афала» у больных со слабовыраженной симптоматикой ДТП / А.В. Гудков // Сб. тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2010». – М., 2010. – С. 46–47.
- Гудков, А.В. Опыт длительного применения афалы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.В. Гудков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8. – Прилож. – С. 57–60.
- Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин. – М.: Практическая медицина, 2006. – 239 с.
- Камалов, А.А. Динамика уродинамических показателей на фоне приема препарата «Афала» у пациентов, перенесших ТУР простаты / А.А. Камалов [и др.] // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. – Ереван, 2012. – С. 19–20.
- Камалов, А.А. Использование афалы на дооперационном этапе и в период реабилитации после трансуретральной аденомэктомии / А.А. Камалов [и др.] // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. – Ереван, 2012. – С. 21–22.
- Калинина, С.Н. Опыт лечения эректильной дисфункции у больных с ДГПЖ / С.Н. Калинина [и др.] // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. – Ереван, 2012. – С. 18–19.
- Калинина, С.Н. Сочетанное лечение эректильной дисфункции при заболеваниях предстательной железы / С.Н. Калинина [и др.] // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. – Ереван, 2012. – С. 117–118.
- Калинина, С.Н. Лечение сексуальных расстройств при заболеваниях предстательной железы / С.Н. Калинина [и др.] // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 63–68.
- Карпова, Г.В. Доклинические исследования общетоксических свойств препаратов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам / Г.В. Карпова [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2009. – № 8. – Прилож. – С. 184–186.
- Кузьменко, В.В. Современный мониторинг пациентов с ДГПЖ / В.В. Кузьменко, Б.В. Семенов, И.А. Бырко // Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». – М., 2008. – С. 53–54.
- Кульчавеня, Е.В. Эффективность афалы в комплексном лечении больных хроническим простатитом / Е.В. Кульчавеня // Врач. сословие. – 2007. – № 5. – С. 20–23.
- Лоран, О.Б. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и ее осложнения в общемедицинской практике / О.Б. Лоран [и др.] // Consilium medicum. – 2008. – № 4. – С. 14–21.
- Мартюшев-Поклад А.В. Афала в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.В. Мартюшев-Поклад // Врач. сословие. – 2006. – № 8. – С. 47–49.
- Неймарк, А.М. К механизму лечебного эффекта препарата «Афала» у больных ДТП / А.И. Неймарк, А.В. Симашкевич, О.Б. Блинова // Сб. тез. V Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011». – М., 2011. – С. 115–116.
- Неймарк, А.И. Применение препарата Афала в урологической практике / А.И. Неймарк [и др.] // Урология. – 2009. – № 3. – С. 67–70.
- Новиков, А.И. Опыт длительного лечения аденомы предстательной железы Афалой, содержащей сверхмалые дозы антител к ПСА / А.И. Новиков, С.Н. Калинина // Сб.

- тез. V Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011». – М., 2011. – С. 117–119.
21. Новиков, А.И. Влияние Афалы на прогрессию доброкачественной гиперплазии простаты / А.И. Новиков, Е.В. Николаева // Сб. тез. V Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011». – М., 2011. – С. 120–121.
  22. Переверзев, А.С. Рак простаты / А.С. Перверзев, М.И. Коган. – Харьков: Факт. – 2004. – 231 с.
  23. Переверзев, А.С. Простатспецифический антиген в диагностике рака предстательной железы / А.С. Перверзев // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2011. – № 1 (1). – С. 65–72.
  24. Петров, С.Б. Новые подходы в консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы / С.Б. Петров, В.В. Протоцак // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2007. – № 4 (20). – С. 88–90.
  25. Пушкарь, Д.Ю. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер. – М.: МЕДпресс-Информ, 2008. – 320 с.
  26. Пушкарь, Д.Ю. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 159 с.
  27. Савельева, К.В. Клиническое исследование эффективности и безопасности афалы на модели гормон индуцированного воспаления простаты у крыс / К.В. Савельева [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2009. – № 8. – Прилож. – С. 54–56.
  28. Савельева, К.В. Сравнительное изучение фармакологической активности афалы на модели гормон индуцированного воспаления простаты у крыс / К.В. Савельева [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 542–544.
  29. Ткачук, В.Н. Клиническое применение афалы в лечении хронического простатита / В.Н. Ткачук // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2009. – № 8. – Прилож. – С. 61–63.
  30. Хвастунов, Р.А. Таргетная терапия в онкологии / Р.А. Хвастунов, Г.В. Скрыпникова, А.А. Усачев // Лекарст. вестн. – 2014. – Т. 8, № 4 (56). – С. 3–10.
  31. Ablin, R.J. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue / R.J. Ablin [et al.] // J. Immunol. – 1970. – № 104 (6). – P. 1329–1339.
  32. Balk, S.P. Biology of prostate-specific antigen / S.P. Balk, Y.J. Ko, G.J. Bubley // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 15, № 21 (2). P. 383–391.
  33. Black, M.H. The diagnostic and prognostic utility of prostate-specific antigen for diseases of the breast / M.N. Black, E.P. Diamandis // Breast Cancer Res Treat. – 2000. – Vol. 59 (1). – P. 1–14.
  34. Flocks R.H. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue / R.H. Flocks [et al.] // J. Urol. – 1960. – № 84. – P. 134–143.
  35. Fortier, A.H. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen / A.H. Fortier [et al.] // J. Natl Cancer Inst. – 1999/ – Vol. 6, № 91 (19). P. 1635–1640.
  36. Hara, M. Two prostate-specific antigens, gamma-seminoprotein and beta-microseminoprotein / M. Hara, H. Kimura // J. Lab. Clin. Med. – 1989. – Vol. 113 (5). – P. 541–548.
  37. Mobley, D. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment / D. Mobley, A. Feibus, N. Baum // Postgrad Med. – 2015. – Vol. 127 (3). – P. 301–307.
  38. Nardone, D.A. Problems with interpreting results of PSA / D.A. Nardone // J. Gen. Intern. Med. – 1997. – № 12 (3). – P. 200.
  39. Oesterling, J.E. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges / J.E. Oesterling [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – № 7. – P. 860–864.
  40. Papsidero L.D. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients / L.C. Papsidero [et al.] // Cancer Res. – 1980. – № 40 (7). – P. 2428–2432.
  41. Sensabaugh, G.F. Seminal plasma protein p30: simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen / G.F. Sensabaugh, E.T. Blake // J. Urol. – 1990. – Vol. 144 (6). – P. 1523–1526.
  42. Stamey T.A. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate / T.A. Stamey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – № 317 (15). – P. 909–916.
  43. Sutkowski, D.M. Neubauer BL. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen / D.M. Sutkowski [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 6. № 91 (19). – P. 1663–1669.
  44. Wang M.C. Purification of a human prostate specific antigen / M.C. Wang [et al.] // Invest Urol. – 1979. – № 17 (2). – P. 159–163.
  45. Zisman, A. Prostate-specific antigen induces proliferation of peripheral blood lymphocytes and cytokine secretion in benign prostate hypertrophy patients / A. Zisman [et al.] // Eur. Urol. – 1999. – Vol. 36 (3). – P. 258–265.

I.M. Kovalishin, A. Yu. Shestaev, V.V. Protoschak, V.N. Tsygan

### Pathophysiological substantiation of application of release-active antibodies to prostate-specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia

**Abstract.** We have presented clinical and pathophysiological rationales for the use of the homeopathic preparation «Afala» containing ultralow doses of antibodies to release-active prostate antigen in patients with benign prostatic hyperplasia. There are different points of view on the mechanism of action of this formulation on morphometric and metabolic parameters of benign prostatic hyperplasia. It is found that antibodies to prostate-specific antigen have long been used successfully, however, with an entirely different purpose - they are base for systems to its level in blood by immunoassay. They may be mono- or polyclonal, with varying degrees of purification of human or animal origin. In contrast to these test systems Afala is a homeopathic remedy for internal use. The activated antibody - a new class of drugs in full compliance with the requirements of evidence-based medicine, but for technical reasons they are formally called homeopathic. Based on the principles of using the antibodies to treat various diseases of the main focus of the action is inactivated antigens release-active prostate-specific antigen, thereby decrease or disappear biological effects caused by its activities. It is shown that Afala significantly reduces irritative and obstructive symptoms of benign prostatic hyperplasia, improves quality of life and has no side effects. In addition, Afala is effective in preoperative and postoperative rehabilitation of patients who have undergone resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. Thus, in patients treated with antibodies to trans-urethral release-active resection of the prostate, there is a more rapid and efficient recovery of self-urination after surgery. Given this, Athaliah can be used as a means of training and rehabilitation before trans-urethral prostatic resection of the prostate. In general, clinical effect of Afala is significantly higher compared to any other method of treatment of benign prostatic hyperplasia.

**Key words:** prostate, benign prostatic hyperplasia, prostate-specific antigen, antibodies to prostate-specific antigen, release-active antibodies, lower urinary tract symptoms, testosterone,  $\alpha$ 1-blockers,  $5\alpha$ -reductase inhibitors, cholinolytics.

Контактный телефон: 8-921-961-73-96; e-mail: ikovalishin52@gmail.com