

## ВНУТРИБЛЯШЕЧНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

*С.Г. Карагузин, В.А. Ковалев, С.В. Королева*

Кафедра урологии и андрологии ИПК ФМБА России

**В статье приведен анализ современной литературы, касающейся вопросов внутрибляшечной инъекционной терапии болезни Пейрони. Анализ литературных источников показывает, что результаты инъекционной внутрибляшечной терапии болезни Пейрони на сегодняшний день остаются на низком уровне. Имеются сведения о прогрессировании индуративного процесса у пациентов после инъекционной терапии. В связи с этим можно предположить возможность отрицательного влияния инъекции на течение заболевания.**

**Ключевые слова:** болезнь Пейрони, терапия, фиброзная бляшка, прогрессирование процесса, инъекции.

Болезнь Пейрони (БП) является aberrантной тканевой реакцией в ответ на посттравматическое ограниченное воспаление между слоями белочной оболочки [1]. Манифестные формы заболевания по данным M.B. Lindsay, встречаются у 0,4% [2], а субклинические и бессимптомные формы у 2% мужчин [3].

История консервативной терапии БП насчитывает несколько столетий. Во времена Francois Gigot de la Peyronie активно использовались ртуть, мышьяк, раствор йода и ванны с солевыми растворами. Целью лечения являлось устранение или размягчение сформировавшегося уплотненного участка на половом члене для облегчения проведения полового акта. С момента первого описания и до настоящего времени ни цель, ни эмпирический характер терапии не изменились.

По мере развития медицинской науки и электронной микроскопии была более детально изучена гистологическая структура фиброзной бляшки, где обнаружены коллагены III типа, между волокнами которых встречаются фибробласты, а также уменьшенные и дефрагментированные эластиновые волокна [4]. Полученные данные придали предложенным современным методам консервативного лечения патогномичную направленность [5]. Одним из них является метод введения препаратов непосредственно в бляшку. Основным доводом сторонников данного метода лечения является возможность достижения достаточной концентрации лекарственного средства в патологическом очаге [6].

Пионером внутрибляшечной терапии болезни Пейрони является G. Teasley, который в 1954г. сообщил о результатах лечения глюкокортикоидами 29 пациентов [7]. В 1950 -1970 годы этот метод был наиболее популярен. Эффективность глюкокортикоидов при болезни Пейрони считается доказанной. Стероиды подавляют синтез коллагена фибробластами и угнетают их рост; во-вторых, имеют выраженный противовоспалительный эффект, обусловленный угнетением фосфолипазы A2, что приводит к торможению синтеза простагландинов, снижению выделения макрофагального хемотаксического фактора, уменьшению миграции макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления, стабилизации мембран лизосом и блокировки выделения лизосомальных ферментов из лейкоцитов. В этом же 1954 году была опубликована работа H. Bodner о применении кортизон-гуалиронидаза-гидрокортизона у 17 больных [8]. В 1975 году С.С. Winter. И R. Khanna сообщили об успешном использовании 0,4% дексаметазона (21 пациент). Внутрибляшечную инъекцию осуществляли 1 раз в месяц. Общее количество инъекций от 6 до 10. В результате лечения у всех пациентов была отмечена положительная динамика, характеризующаяся уменьшением болевого синдрома. Тем не менее, авторы не выявили статистически достоверных отличий по сравнению с естественным течением патофизиологического процесса при БП [9].

В 1980г. G. Williams и N. Green опубликовали результаты лечения 45 больных с помощью триамцианолона. Триамцинолон – фторированный кортикостероид, имеющий низкую

растворимость, со средней продолжительностью действия от 12 до 36 часов. Теоретически, местное введение препарата, за счет медленного всасывания в общий кровоток, оказывает наибольший терапевтический эффект и обладает наименьшим системным эффектом. В течение первого года наблюдения только у 3 (6%) пациентов купированы все симптомы заболевания и у 33% отмечена положительная динамика. Авторы сделали вывод, что препарат наиболее эффективен у больных моложе 50 лет с небольшими фиброзными бляшками [10].

Еще один, маргинальный по нашему мнению, метод лечения болезни Пейрони заключается в интракавернозном введении кортикостероидов. А. Demeu с соавторами в 2006г. применили данный метод у 45 пациентов, которым было выполнено по 10 инъекций гормонального препарата. По данным авторов через 6 месяцев наблюдения об уменьшении боли сообщили 13,6% больных, в 61,4% случаях болевой синдром полностью купирован. Угол деформации полового члена уменьшился в 20% случаях и размер бляшки уменьшился на 25%. У 9% пациентов наблюдалось полное рассасывание бляшки [11].

Однако, по мнению Levine L. A. (2003г) инъекция стероидов, хоть и подавляющих рост коллагенов, приводит к местной атрофии тканей и вызывает выраженный склероз в области введения, что впоследствии приводит к интраоперационным трудностям при выделении фиброзной бляшки. Кроме того, существует риск развития и описано наблюдение острой надпочечниковой недостаточности после местного применения стероидов. В связи с этим многие авторы в настоящее время считают использование глюкокортикоидов в лечении БП нежелательным [12].

Мы согласны с мнением большинства исследователей о необходимости проведения новых мультицентровых, рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности кортикостероидов, так как стероиды, по нашему мнению, еще рано исключать из списка препаратов для лечения болезни Пейрони. Вместе с тем, относясь критически к интракавернозному и резко скептически к внутривенному введению препаратов считаем, что оценивать необходимо не только лечебную субстанцию, но и способ ее введения в организм.

Определенные надежды исследователи связывали с внедрением в клиническую практику специфичного фермента коллагеназы, обладающего коллагенолитической активностью, основанной на разрушении пептидных связей в коллагене. Целесообразность применения очищенной клостридиальной коллагеназы при БП была доказана в экспериментальной работе М.К. Gelbart в 1982г. При исследовании *in vitro* кусочек ткани фиброзной бляшки, погруженный в раствор с коллагеназой, подвергся расщеплению под воздействием фермента. В 1983г. авторы применили данный препарат на практике у 31 больного. В результате лечения улучшение было отмечено у 20 пациентов, но у одного больного была отрицательная динамика в виде увеличения размеров бляшки. В 1993г. авторами проводилось двойное слепое исследование по оценке эффективности коллагеназы у 49 пациентов. Исследование осуществлялось по классификации Kelami, то есть пациенты были разделены на 3 группы (категории) в зависимости от размера бляшки и угла деформации полового члена. Первую группу составили пациенты с размером бляшки до 2см и пенильной деформацией до 30 градусов. Им еженедельно вводили коллагеназу в дозе 6000 единиц. Во второй группе угол деформации составил 30-60 градусов, размер бляшки 2-4см. Препарат вводился по 10000 единиц. В третью группу вошли больные, имеющие угол искривления более 60 градусов и размер бляшки более 4 см. Препарат вводился по 15000 единиц. В результате лечения в первой группе успешный результат был отмечен в 100% случаев. Во 2 и 3 группах положительные изменения наблюдались у 36% и 13% пациентов соответственно. Результаты лечения имели прямую зависимость от размера фиброзной бляшки и степени деформации полового члена. Чем больше размер бляшки и угол деформации, тем эффективность коллагеназы оказалась ниже, что логично влияет на достоверность полученных результатов. Авторы считают, что применение коллагеназы наиболее эффективно в начальной стадии заболевания [13, 14, 15, 16]. Хотя препарат с косметической целью достаточно успешно применяется в дерматологической и травматологической практике для устранения грубых и келоидных рубцов различного генеза, представленные единичные сообщения о применении коллагеназы в клинической практике и отсутствие масштабных исследовательских работ до сих пор не позволяют определить место данного препарата в лечении болезни Пейрони.

В настоящее время наиболее популярным препаратом является верапамил. Целесообразность его использования при болезни Пейрони доказана многими исследователями в

экспериментальных работах. По их данным, *in vitro* при нанесении на рубцовую ткань блокаторов кальциевых каналов происходит активация экстрацеллюлярной коллагеназы, нарушение формы фибробластов и торможение синтеза макромолекул экстрацеллюлярного матрикса (коллагена), фибронектина и гликозаминогликанов, являющихся важными компонентами фиброзной бляшки [17, 18]. В 1990г. R. Lee и J. Ping провели исследование, в ходе которого выявили, что бычий фибробласт, погруженный в различные концентрации раствора верапамила и нифедипина, подвергся изменениям, зависящим от концентрации растворов. Чем больше концентрация кальциевых блокаторов, тем больше разрушение фибробластов. Более того, в этой работе авторы вычислили необходимую концентрацию препарата для торможения синтеза экстрацеллюлярного матрикса. По их данным, концентрация верапамила, необходимая для достижения антигипертонического и антиаритмического эффекта составляет от 0,01 до 0,2  $\mu\text{M}/\text{литр}$ , в то время как для лечения болезни Пейрони потребуется 100 кратное превышение концентрации (100  $\mu\text{M}/\text{литр}$ ). В результате многие исследователи пришли к мнению, что местное введение верапамила позволяет создать адекватную концентрацию препарата в самом очаге и тем самым избежать системных побочных действий [19].

Впервые верапамил использовали для лечения болезни Пейрони L.A. Levine с соавторами в 1994г. 14 больным каждые 2 недели в течение 6 месяцев препарат вводился непосредственно в бляшку с нарастающими от 5 до 10 мг. дозами. Анализ результатов лечения показал, что в 91% случаях исчезли боли, в 42% уменьшилась деформация полового члена, у 30% больных отмечалось размягчение бляшки и ее уменьшение в размерах более чем на 50%. В 58% случаях пациенты сообщили об улучшении сексуальной функции. У 4 больных, подвергшихся операции по поводу деформации полового члена, интраоперационно не возникло никаких технических сложностей, связанных с предварительным введением верапамила [20]. Позже, в 2002 г. L.A. Levine с соавторами сообщили о результатах лечения верапамилем 156 больных. В среднем, уменьшение боли после 3 инъекций верапамила отметили 97% пациентов. 71% больных подтвердили улучшение качества половой жизни, из них 80% отметили усиление эрекции дистальнее бляшки. Уменьшение деформации наблюдалось у 38% больных. За период наблюдения не было отмечено рецидивов или прогрессирования процесса. Вместе с тем в этом исследовании авторы отмечают, что введение верапамила внутрь бляшки зависит от клинического течения заболевания. В тех случаях, когда после 6 инъекций препарата не наблюдается улучшения, дальнейшее лечение верапамилем следует прекратить [21]. На фоне приведенных ранее чрезвычайно высоких результатов лечения подобная осторожная рекомендация авторов по нашему мнению выглядит несколько нелогичной. В целом оптимистичные результаты были получены целым рядом авторов: F. Arena [22], A. Lasser [23], G. Cavallini [24], V. Mirone [25]. Проявлений местной либо системной токсичности верапамила отмечено не было. По мнению N.E. Bennett (2007г) верапамил тормозит дальнейший рост фиброзной бляшки, но не устраняет сформировавшуюся пенильную деформацию [26].

Степень «торможения» и является предметом дискуссии. В 1998г J. Rehman с соавторами сообщили о результатах рандомизированного исследования, которое показало, что незначительный клинический эффект верапамила, проявившийся уменьшением размеров фиброзной бляшки, наблюдался лишь у пациентов с углом деформации не более 30 градусов. При деформациях свыше 30 градусов препарат был не эффективен, и этим пациентам потребовалось оперативное лечение [27]. Однако проведенное Nicolai M. и соавторами в 1998 году двойное слепое плацебо контролируемое исследование по оценке эффективности верапамила через 48 месяцев наблюдения не продемонстрировало статистически значимого уменьшения симптомов заболевания [28].

Таким образом, несмотря на оптимизм сторонников, эффективность верапамила при болезни Пейрони все еще остается недоказанной. Целесообразно и необходимо проведение дальнейших исследований.

Наряду с верапамилем и глюкокортикоидами, для инъекционной внутривляшечной терапии в настоящее время используется также и интерферон. Основными свойствами интерферонов является способность повышать иммуногенность опухоли, ингибировать ангиогенез, индуцировать иммунный ответ, как прямым воздействием, так и посредством запуска цитокинового каскада. Пусковым моментом для применения интерферонов при болезни Пейрони послужили выводы из экспериментальных исследований M. Duncan и B. Berman (1989г, 1991г) в

отношении того, что фибробласты из бляшек Пейрони, культивированные *in vitro*, при добавлении интерферона уменьшают продукцию экстрацеллюлярного коллагена, повышают выработку коллагеназы [29, 30].

Впервые в клинической практике интерферон  $\alpha 2b$  использовал R.S. Benson в 1991 году у 10 больных с БП. Болевой синдром купирован в 50% случаях, было выявлено уменьшение искривления полового члена и размягчение фиброзной бляшки [31]. В 1995г. Н. Е. Wegner с соавторами привели результаты лечения 25 пациентов, которым еженедельно выполнялось подкожное введение 1 МЕ (миллион единиц) интерферона  $\alpha 2b$  в течение 5 недель [32]. У 7 пациентов наблюдалось уменьшение размеров фиброзной бляшки. В последующем (1997г.) у 30 больных авторы использовали дозу 3 МЕ интерферона  $\alpha 2b$ , которую вводили непосредственно в фиброзную бляшку. После трехнедельного курса лечения уменьшения фиброзной бляшки не наступило. В 7 случаях выявлены свежие локусы заболевания, в 82% случаях терапия сопровождалась побочными эффектами в виде гриппоподобного состояния, хотя уменьшение болевого синдрома отмечалось у 97% пациентов. Авторы отказались от применения интерферона для лечения болезни Пейрони [33]. Аналогичные отрицательные результаты были получены I.S. Judge (13 больных) [34] и M. Brake (23 пациента) [35].

Одно из направлений поиска повышения эффективности интерферон-терапии БП связано с использованием повышенных доз препарата. R. Astorga (2000г) использовал дозу 10 МЕ интерферона  $\alpha 2b$  при лечении 34 больных. Препарат вводили 1 раз в неделю в течение 14 недель. В результате лечения по данным авторов уменьшение эректильной деформации отмечено у всех пациентов, вплоть до полного ее устранения у 19 из 34 пациентов. Болевой синдром купирован в 90% случаев. Побочным эффектом местного применения интерферона в 90% была местная гематома [36]. В работе T.E. Novak (2001г) сообщается о результатах комбинированной терапии интерфероном  $\alpha 2b$  в дозе 4МЕ с витамином Е (29 больных). Через 6 месяцев после лечения уменьшение деформации полового члена было отмечено в 39% случаев, болевой синдром купирован в 87% случаев. По мнению авторов, результаты лечения интерфероном  $\alpha 2b$  в дозе 4МЕ практически сопоставимы с результатами при использовании дозы препарата 1-1,5МЕ. Кроме того, у больных получавших 4 МЕ были зафиксированы более частые генерализованные побочные эффекты в виде гриппоподобного состояния. Поэтому авторы ставят под сомнение целесообразность применения высоких доз интерферона [37].

В 2006г W.J. Hellstrom и соавторы провели слепое мультицентровое плацебо контролируемое параллельное исследование по безопасности и эффективности местного применения интерферона  $\alpha 2b$  у 117 больных. Группа плацебо состояла из 62, основная группа из 55 больных. В исследуемой группе интерферон  $\alpha 2b$  вводился в течение 12 недель в дозе 5 МЕ еженедельно. Результаты лечения подтвердили клиническую эффективность применения интерферона  $\alpha 2b$  в дозе 5 МЕ при болезни Пейрони [38].

В 2005г M.D. Kendirci было выполнено слепое, плацебо контролируемое параллельное исследование с целью оценки влияния интерферона на гемодинамику полового члена. В исследуемую группу вошли 20 больных, которые получали интерферон по 5 МЕ в течение 6 недель, в группу плацебо – 19 пациентов. В результате терапии в исследуемой группе отмечено улучшение пенильного кровотока с 32,8% до 69%, в группе плацебо с 31,5% до 57,8%. Хотя улучшение сексуальной функции не было выявлено ни в одной группе. Авторы предполагают, что интерферон  $\alpha 2b$  оказывает незначительное положительное влияние на параметры пенильного кровотока [39].

Мазо Е.Б. (2007) рекомендует пациентам с болезнью Пейрони провести иммунологическое и вирусологическое обследование и при выявлении вирусной инфекции для улучшения эффективности терапии считает целесообразным включить в лечебный комплекс коррекцию иммунодефицита и назначение вируссупрессивной терапии [40].

Inal T. И соавторы в 2006г. провели сравнительное рандомизированное изучение эффективности интерферона  $\alpha 2b$ . В их работе все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе больные получали местно интерферон  $\alpha 2b$  в дозе 5 МЕ (в течение 12 недель) и витамин Е по 400мг 2 раза в день, во 2 группе - только витамин Е по 400мг 2 раза в день в течение 6 месяцев, в 3 группе - только интерферон  $\alpha 2b$  местно по 5 МЕ еженедельно в течение 12 недель. По результатам работы между группами не было выявлено статистических различий. Авторы

считают, что интерферон  $\alpha 2b$  в дозе 5 миллионов единиц при местном применении не может давать клинический эффект даже в сочетании с витамином Е [41].

Несмотря на теоретические патогенетические основания для использования интерферона при болезни Пейрони, препарат имеет ограниченное применение из-за недостоверного терапевтического эффекта и высокой частоты побочных явлений.

Еще один препарат, который использовался в 1970 – 1980 годы - орготеин. Представляет собой металлопротеин животного происхождения, содержащий цинк и медь. Механизм действия обусловлен нейтрализацией активных кислородных радикалов в межклеточном пространстве, образующихся при воспалительных процессах. В немногочисленных проведенных исследованиях не была представлена группа плацебо. Эффективность препарата до конца не была изучена в связи с аллергическими реакциями и высокой токсичностью препарата. В настоящее время его применение запрещено во многих странах. Тем не менее, сейчас орготеин используется при болезни Пейрони в виде геля для наружного применения. [42, 43, 44].

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что результаты инъекционной внутривляшечной терапии болезни Пейрони на сегодняшний день остаются на низком уровне. Средние показатели по объективным критериям (искривление полового члена, эректильный статус пациентов, размеры бляшки) в изучаемых группах не показали статистически достоверных различий до и после терапии. К тому же, есть сведения о прогрессировании индуративного процесса у пациентов после инъекционной терапии. В связи с этим можно предположить возможность отрицательного влияния инъекции на течение заболевания. Не говоря о том, что сама по себе пункция плотного фиброзного образования и введение в него чего бы то ни было, нам представляется проблематичным, мы считаем, что любая инъекция фиброзной бляшки - это, прежде всего, еще одна травма, которая может привести к увеличению площади воспаления белочной оболочки. А значит, может стать фактором, провоцирующим активацию патогенетических механизмов и усугубляющим естественное течение болезни. На фоне этого обстоятельства целесообразность применения данного метода с целью достижения недостоверного терапевтического эффекта представляется нам весьма сомнительной. Относясь скептически к внутривляшечной терапии, мы, тем не менее, считаем необходимым дальнейшее продолжение исследований с целью определения места данного вида лечения в списке методов терапии болезни Пейрони, а так же с целью поиска новых эффективных лекарственных форм.

## ЛИТЕРАТУРА

Список литературы: [sabirjan35@yandex.ru](mailto:sabirjan35@yandex.ru)

### INTRAPLAQUE INJECTION THERAPY OF PEYRONI DISEASE

S.G. Karaguzhin, V.A. Kovalev, S.V. Koroleva

**The article represents the data analysis of modern literature about intraplaque injection therapy of Peyroni disease. The authors found out low level of Peyroni disease intraplaque injection treatment results. To our knowledge there is an aggravation of indurative process after intraplaque injection therapy, so it's possible to suggest that bad influence of intraplaque injection on disease management takes place.**

**Key words:** *Peyronie's disease, therapy, fibrous plaque, process progression, injections.*

Карагужин Сабыржан Капуринович научный сотрудник кафедры урологии и андрологии.  
в ИПК ФМБА России, к.м.н., врач-уролог городской поликлинике №186 г. Москвы; [sabirjan35@yandex.ru](mailto:sabirjan35@yandex.ru)