

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ КОНСЕРВАТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ (РЕФЕРАТИВНЫЙ ОБЗОР)

Н.И. Доста¹, Р.В. Дорошевич²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, dostanikolay@mail.ru

²Минская областная клиническая больница, doroshevich@uro.by

Введение. Болезнь Пейрони (БП) носит название в честь знаменитого французского хирурга Франсуа Джигот де ла Пейрони, описавшего данное заболевание в 1743 году [1]. Однако трудно однозначно утверждать, когда данное заболевание было впервые описано. Так упоминания о БП приходится намного раньше XVIII века: в 1267 г. в трудах Феодора есть упоминания о «бородавках» полового члена, в 1561 г. об уплотнениях под кожей пениса сообщал Габриель Фаллопиус [2].

БП – это приобретенное локализованное заболевание соединительной ткани, характеризующиеся образованием фиброзных бляшек в белочной оболочке полового члена мужчин преимущественно в возрасте от 40 до 70 лет.

Такие бляшки являются причиной различных деформаций полового члена во время возбуждения (искривление, укорочение, сужение, деформация в виде «песочных часов» и др.). В ранней стадии болезни часто присутствует воспалительный компонент, который вызывает боли при эрекции. При этом любое из вышеперечисленных проявлений заболевания может привести к значительным трудностям при пенетрации и коитусе [3,4,10]. Принято считать, что в основе данной патологии лежит расстройство заживления микротравм эрогированного полового члена у генетически предрасположенных лиц, что и приводит к появлению плотной, нерастяжимой бляшки на белочной оболочке полового члена. В течении БП можно выделить две фазы: острую (воспалительную) и хроническую. Во время первой стадии могут быть боли в половом члене и прогрессия искривления. Обычно у большинства пациентов боль проходит спонтанно в течение 6–18 месяцев от начала заболевания [5], что свидетельствует о переходе в хроническую стадию.

БП часто связана с эректильной дисфункцией, а также рядом других сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, низкий уровень тестостерона, болезнь Дюпюитрена и др. Данное заболевание является не только физической, но и психологической проблемой. Высокий риск депрессии, низкая самооценка и взаимные трудности в отношениях часто существенно затрагивают качество жизни, как пациента, так и его партнера [6,7]. БП является прогрессирующим заболеванием, при отсутствии лечения болезнь прогрессирует у 48% мужчин. Естественная история течения БП была оценена лишь в нескольких исследованиях, показавших, что спонтанное разрешение деформации не является распространенным явлением и составляет менее 13% [5].

Распространенность. Длительное время считалось, что данному недугу подвержена лишь небольшая часть мужчин. Самое первое перекрестное исследование было опубликовано в 1991 году исследователями из Миннесоты, предлагающее показатель распространенности БП всего 0,38%

[8]. Первые показатели распространенности БП среди европейцев были представлены в перекрестном исследовании из Германии. В ходе опроса 3,2% мужчин (в возрасте 30–80 лет) сообщили об ощущаемом (пальпируемом) уплотнении на половом члене [9]. Последние многоцентровые демографические исследования свидетельствуют о том, что БП встречается от 3% до 9% взрослого мужского населения, что намного выше, чем предполагалось изначально [10]. Данное заболевание более распространено среди северных европейцев с белым цветом кожи, оно редко встречается у афроамериканских мужчин и очень редко – у азиатов [11].

Целью настоящей статьи явился анализ эффективности современных консервативных методов лечения БП.

Консервативное лечение болезни Пейрони

Если проанализировать историю терапии БП, то данное заболевание длительное время пытались лечить исключительно консервативными методами лечения. Так, в XVIII веке Франсуа де ла Пейрони лечил пациентов минеральной водой Vareges. На протяжении XVIII и XIX веков больных лечили ртутью и иодидами, в том числе применялись их инъекции (Вайшам и Спенсер). В XX веке появляются новые методы лечения. Лучевая терапия и имплантация радиоактивных источников в бляшки использовались несколько десятилетий, пока не были признаны большинством исследователей весьма вредными и опасными для здоровья. В это же время пытаются использовать диатермный поток, ионофорез, ультрафиолетовое облучение и ультразвук для лечения БП. Активно начинают применяться инъекции лекарственных средств непосредственно в бляшку (фибринолизин 1920г., стероиды – 1954г, позже – верапамил, коллагеназа) [2].

К огромному сожалению, в настоящее время из-за недостатка четкого понимания этиопатологии БП консервативное лечение данного недуга до сих пор еще до конца не разработано и постоянно пересматривается в поисках оптимальных методов лечения. Поэтому прежде чем переходить к современному нехирургическому лечению БП целесообразно рассмотреть основные гистопатологические процессы, происходящие в белочной оболочке при БП. Основой патологического процесса является фиброз тканей с дезорганизацией эластичных волокон, сопровождающийся в большинстве случаев накоплением фибрина и разной степенью воспаления. Следовательно, обратное развитие заболевания является редким явлением. Недавние исследования на животных показывают, что бета-1 трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) и миофибробласты играют важную роль в формировании бляшки при БП. TGF- β 1 также находят в человеческих бляшках при БП, и он является основным профибротическим фактором во многих тканях. Миофибробласты, в свою очередь, являются обычным явлением в фиброзе многих тканей и в ненормальном заживлении ран, и их персистенция через ингибирование запрограммированной смерти клеток приводит к образованию рубцов. Кроме того, известно, что белочная оболочка содержит плюрипотентные стволовые клетки, которые потенциально способны дифференцироваться в миофибробласты, гладкомышечные клетки и остеобласты, а при паракринном действии модулировать дифференциацию полипотентной клеточной линии в остеобласты и миофибробласты. Наличие стволовых клеток в нормальной белочной оболочке может объяснить фиброзное и остеогенное преобразование бляшки при БП в ответ на высвобождение цитокинов, происходящее после микротравмы полового члена. Следует помнить, что обширная кальцинация бляшек белочной оболочки полового члена – первичное показание к хирургической коррекции, поскольку эти бляшки не отвечают на медикаментозную терапию [10].

Из года в год пересматриваются различные виды лечения. Консервативному лечению БП посвящено большое количество статей, однако ценность многих опубликованных исследований может быть поставлена под сомнение, так как большинство из них имело небольшую выборку по разным стадиям развития заболевания, содержало ограниченную информацию об объективных критериях исправления деформации. Многие исследования сосредоточены лишь на проблеме уменьшения боли (которая исчезает со временем даже при отсутствии лечения), а также уменьшении размеров бляшки. Однако не существует корреляции между размером бляшки и степенью искривления полового члена, а следовательно, и с проблемами, связанными с искривлением.

Идеальными кандидатами для консервативного лечения являются мужчины с ранней стадией заболевания, а также пациенты психологически неготовые, или незаинтересованные в хирургическом лечении [10]. Далее нами будут кратко перечислены наиболее актуальные методы консервативного лечения БП и приведены результаты последних клинических испытаний, позволяющих судить об их эффективности.

Пероральная терапия

Витамин E

Назначение витамина Е является самым обычным и традиционным мероприятием для уролога при лечении БП. Применение витамина Е обусловлено его антиоксидантными свойствами, минимальными побочными эффектами и низкой стоимостью препарата. Рекомендуемая дозировка 400–600 мг в сутки. Однако недавние двойные слепые, плацебоконтролируемые рандомизированные исследования показали незначительное снижение боли, влияние на искривление и размеры тяжа по сравнению с плацебо [12].

Тамоксифен

Тамоксифен, являясь антиэстрогенным препаратом с противоопухолевым действием по своей сути, нашел применение в лечении БП. Предполагается, что тамоксифен способствует высвобождению TGF- β 1 из фибробластов, а это способствует дезактивации макрофагов и Т-лимфоцитов и уменьшению воспалительной реакции. Так, в 1992 году Ральф и др. подтвердили, что ежедневный прием Тамоксифена по 20 мг дважды в день может вызвать существенное уменьшение боли в половом члене, искривления пениса и размеров бляшки на ранних стадиях заболевания [13]. Однако эти обнадеживающие результаты не были подтверждены недавними исследованиями [14]. Следует помнить о побочных эффектах данного лекарственного средства: снижение либидо, уменьшение объема эякулята, аллопеция.

Колхицин

Колхицин – противовоспалительный препарат, влияющий на обмен мочевой кислоты, также нашел свою нишу в лечении БП. Известно, что колхицин снижает синтез коллагена и усиливает активность коллагеназы, также обладает значительным цитотоксическим и противовоспалительным действием. Первоначальные исследования показали, что колхицин может быть эффективен также на ранних стадиях заболевания согласно данным двух недавних исследований [15]. Однако последнее рандомизированное двойное слепое плацебо–контролируемое исследование показало, что колхицин не лучше, чем плацебо [16].

Витамин Е и Колхицин

Хотя прием витамина Е и колхицина отдельно друг от друга оказался неэффективным, недавнее двойное слепое рандомизированное исследование показало, что применение комбинации витамина Е и колхицина может вызвать значительное снижение размеров бляшки, уменьшение искривления и боли на начальной стадии БП [17].

Калий Парааминобензоат (ПОТАВА)

Предполагается, что ПОТАВА ингибирует пролиферацию фибробластов, секрецию мукополисахаридов и гликозаминогликанов, повышает степень утилизации кислорода в тканях и угнетает фибринолиз. Хотя первоначальные исследования [18] показали лишь минимальную положительную динамику симптомов БП при использовании калия парааминобензоата, более поздние статьи свидетельствуют о значительном снижении размеров бляшки, но нет никаких данных о воздействии на боль или искривление полового члена [19]. Эти результаты, хоть и обнадеживающие, должны быть подтверждены или опровергнуты в будущих исследованиях.

Пропионил–L–карнитин

Как правило, пропионил–L–карнитин входит в состав биологически активных добавок. Имеющиеся в последнее время исследования показывают, что оральный прием пропионил–L–карнитина и инъекции верапамила являются эффективными в уменьшении размера бляшки, боли и искривления полового члена [20].

Пентоксифиллин

Механизм действия пентоксифиллина связывают с повышением уровня оксида азота (NO), что может быть эффективным в предотвращении прогрессирования БП или приводить к реверсии фиброза, как описано Brant и др. [21]. Для решения вопроса об эффективности использования пентоксифиллина необходимы дальнейшие исследования.

Внутрибляшечные инъекции

Верапамил

В ходе лабораторных исследований оказалось, что верапамил останавливает пролиферацию фибробластов при БП, а Levine и соавт. [22] сообщают, что инъекции верапамила в бляшку вызывают значительное уменьшение искривления полового члена. Эти обнадеживающие результаты были подтверждены двумя последующими исследованиями. Однако, Cavallini и соавт. [23] в своем исследовании не смогли продемонстрировать эффективность данного лечения.

Хотя больших масштабных, плацебо–контролируемых исследований не проводилось, инъекции верапамила могут быть рекомендованы для лечения некальцинированных острых или хрониче-

ских бляшек для того, чтобы стабилизировать прогрессирование заболевания или, возможно, уменьшить деформацию полового члена.

Коллагеназа

Хотя проспективное, рандомизированное, плацебо–контролируемое исследование Gelbard [24] не продемонстрировало каких–либо положительных клинических результатов после инъекций коллагеназы, последнее исследование показало значительное уменьшение угла отклонения, уменьшение ширины и длины бляшки [25].

Стероиды

Несмотря на то, что шесть исследований, в которых применялся инъекционные кортикостероиды для лечения БП показали положительные результаты после лечения, авторы считают, что терапевтические эффекты были связаны с механическими воздействиями инъекции, а не с действием препарата [26,27]. Использование стероидов в настоящее время признано нецелесообразным вследствие невысокой эффективности и выраженных побочных эффектов: выраженная боль при инъекции, атрофия кожи полового члена в месте введения препарата, кроме того, отмечаются значительные технические сложности при разделении фасции Бака и белочной оболочки полового члена во время последующего оперативного лечения БП.

Интерферон

Hellstrom и соавт. [28] провели слепое, многоцентровое, плацебоконтролируемое параллельное исследование, показавшее, что инъекции интерферона альфа–2b в бляшки белочной оболочки пениса могут быть полезными для мужчин с БП. Однако недавнее исследование не смогло продемонстрировать какую–либо эффективность инъекций интерферона [29].

Другие неинвазивные методы лечения

Экстракорпоральная ударно–волновая терапия (ЭУВТ)

Не смотря на то, что первоначальные исследования не выявили какой–либо эффективности ЭУВТ при лечении БП [30], более поздние исследования показывают возможную роль ЭУВТ в уменьшении боли, не вызывая уменьшения деформации полового члена [31].

Ионофорез

Авторы двух исследований продемонстрировали эффективность ионофореза с использованием дексаметазона, верапамила и лидокаина в уменьшении боли, размеров тяжей и кривизны пениса [32], однако исследования Greenstein и Levine [33] выявили, что единственная роль ионофореза заключается в уменьшении боли.

Тракция полового члена (использование экстендеров)

На сегодняшний день накоплено много данных, свидетельствующих, что постепенное расширение ткани при помощи тяги приводит к образованию новой соединительной ткани и клеточной пролиферации. Результаты двух небольших контролируемых проспективных исследований свидетельствуют о сокращении деформации и увеличении пениса с использованием тяговой терапии [34].

Выводы. Таким образом, консервативное лечение БП имеет ограниченные данные об их эффективности, касающиеся уменьшения деформации полового члена, что в свою очередь наиболее часто и является основной причиной обращения пациента к врачу. Тем не менее, есть данные, позволяющие предположить, что из сегодняшнего арсенала консервативных мер наиболее предпочтительными в лечении БП являются инъекции верапамила и/или интерферона, а также тракционная терапия. Спорным остается использование таких методов консервативного лечения, как инъекции коллагеназы, пероральный прием РОТАВА, колхицина, тамоксифена, пропионил–L–карнитина и витамина Е, а также использование ЭУВТ. Для решения вопроса о целесообразности их использования необходимо проведение дальнейших исследований.

До сих пор не существует никаких международных стандартов оценки как самой БП, так и исходов её лечения, в связи с чем по многим консервативным методам лечения имеются противоречивые сведения.

В заключение следует отметить, что, несмотря на огромное число методов консервативного лечения, идеального способа не существует. Причины и патогенез заболевания до конца еще неясны, а выбор оптимального метода лечения остается нерешенной до сих пор проблемой, в связи с чем все более актуальной становится хирургия БП.

Литература

1. Hellstrom, W.J. Peyronie's disease: Etiology, medical, and surgical therapy / W.J. Hellstrom, T.J. Bivalacqua // J. Androl. – 2000. – Vol.21. – P.347–354.

2. Dunsmuir, W.D. Francois de la Peyronie the man, his life, and the disease / W.D. Dunsmuir // *European Urology Today*. – 2003. – Vol.4. – P.3.
3. Ralph, D.J. The management of Peyronie's disease / D.J. Ralph, S. Minhas // *BJU Int*. – 2004. – Vol.93. – P.208–215.
4. Trost, L.W. Pharmacological management of Peyronie's disease / L.W. Trost, S. Gur // *Drugs*. – 2007. – Vol.67. – P.527–545.
5. Mulhall, J.P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease / J.P. Mulhall, J. Schiff, P. Guhring // *J. Urol*. – 2006. – Vol.175. – P.2115–2118.
6. Deveci, S. Defining the clinical characteristics of peyronie's disease in young men / S. Deveci, C. Hopps, K. O'Brien, M. Parker, P. Guhring, J.P. Mulhall // *J. Sex. Med.* – 2007. – Vol.4. – P.485–490.
7. Lue, T.F. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men / T.F. Lue, F. Giuliano, F. Montorsi, R.C. Rosen, K.E. Andersson, S. Althof // *J. Sex. Med.* – 2004. – Vol.1. – P.6–23.
8. Lindsay, M.B. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. / M.B. Lindsay, D.M. Schain, P. Grambsch, R.C. Benson, C.M. Beard, L.T. Kurland // *J. Urol*. – 1991. – Vol.146. – P.1007–1009.
9. Sommer, F. Epidemiology of Peyronie's disease / F. Sommer, U. Schwarzer, G. Wassmer, W. Bloch, M. Braun, T. Klotz // *Int. J. Impot. Res.* – 2002. – Vol.14. – P.379–383.
10. Ralph D. The management of Peyronie's disease: Evidence-based 2010 guidelines / D. Ralph, N. Gonzalez-Cadavid, V. Mirone, S. Perovic, M. Sohn, M. Usta, L. Levine // *J. Sex. Med.* – 2010. – Vol.7. – P.2359–2374.
11. Shaw, K. Racial considerations in the evaluation of Peyronie's disease / K. Shaw, K. Puri, G. Ruiz-Deya, W.J.G. Hellstrom // *J. Urol*. – 2001. – Vol.16. – P.687–670.
12. Safarinejad M.R. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a doubleblind, placebo controlled, randomized study / M.R. Safarinejad, S.Y. Hosseini, A.A.Kolahi // *J. Urol*. – 2007. – Vol.178. – P.1398–1403.
13. Ralph D.J. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen / D.J. Ralph, M.D. Brooks, G.F. Bottazzo // *Br. J. Urol*. – 1992. – Vol.70. – P.648–651.
14. Teloken C. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease / C. Teloken, E.L. Rhoden, T.M. Graziotin, C.T. Ros, P.R. Sogari, C.A. Souto // *J. Urol*. – 1999. – Vol.162. – P.2003–2005.
15. Kadioglu A. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: Long-term results and predictive parameters of successful outcome / A. Kadioglu, Tefekli, M. Usta, H. Erol // *Int. J. Impot. Res.* – 2000. – Vol.12. – P.169–175.
16. Safarinejad M.R. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: A randomized double-blind, placebo-controlled study / M.R. Safarinejad // *Int. J. Impot. Res.* – 2004. Vol.16. – P.238–243.
17. Prieto Castro R.M. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease / R.M. Prieto Castro, M.E. Leva Vallejo, J.C. Regueiro Lopez, F.J. Anglada Curado // *BJU Int*. – 2003. Vol.91. – P.522–524.
18. Shah P.J.R. A multicenter doubleblind controlled clinical trial of potassium-paraaminobenzoate (Potaba) in Peyronie's disease / P.J.R. Shah, N.A. Green, R.S. Adib, J.P. Pryor // *Prog. Reprod. Biol. Med.* – 1983. Vol.9. – P.61–67.
19. Weidner W. Potassium para-aminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebocontrolled, randomized study / W. Weidner, E.W. Hauck, J. Schnitker // *Eur. Urol*. – 2005. – Vol.47. – P.530–536.
20. Cavallini G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease / G. Cavallini, G. Biagiotti, A. Koverech, G. Vitali // *BJU Int*. – 2002. – Vol.89. – P.895–900.
21. Brant W.O. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline / W.O. Brant, R.C. Dean // *Nat. Clin. Pract. Urol*. – 2006. – Vol.3. – P.111–115.
22. Levine L.A. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease / L.A. Levine, K. Goldman // *J. Urol*. – 2002. – Vol.168. – P.621–626.
23. Cavallini G. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease / G. Cavallini, F. Modenini, G. Vitali // *Urology*. – 2007. – Vol.69. – P.950–954.
24. Gelbard M.K. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study / M.K. Gelbard, K. James, P. Riach, F. Dorey // *J. Urol*. – 1993. – Vol.149. – P.56–58.
25. Jordan G.H. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: A prospective, single-center, non-placebocontrolled study / G.H. Jordan // *J. Sex. Med.* – 2008. – Vol.5. – P.180–187.
26. Furey C.A. Peyronie's disease: Treatment by the local injection of meticortelone and hydrocortisone / C.A. Furey // *J. Urol*. – 1957. – Vol.77. – P.251–266.
27. Desanctis, P.N. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: A 10-year summary and review of 38 cases / P.N. Desanctis, C.A. Furey // *J. Urol*. – 1967. – Vol.97. – P.114–116.
28. Hellstrom, W.J. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease / W.J. Hellstrom et al // *J. Urol*. – 2006. – Vol.176. – P.394–398.

29. Inal, T. Effect of intralesional interferon–alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie’s disease: A randomized and prospective study / T. Inal, Z. Tokatli // *Urology*. – 2006. – Vol.67. – P.1038–1042.
30. Strebel, R.T. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie’s disease does not correct penile deformity / R.T. Strebel, S. Suter, T. Sautter, D. Hauri // *Int. J. Impot. Res.* – 2004. – Vol.16. – P.448–451.
31. Palmieri, A. A first prospective, randomized, double–blind, placebocontrolled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie’s disease / A. Palmieri // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol.56. – P.363–370.
32. Riedl, C.R. Iontophoresis for treatment of Peyronie’s disease / C.R. Riedl, E. Plas, P. Engelhardt, K. Daha // *J. Urol.* – 2000. – Vol.163. – P.95–99.
33. Greenfield, J.M. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie’s disease: A double–blind, placebo controlled trial / J.M. Greenfield, S.J. Shah, L.A. Levine // *J. Urol.* – 2007. – Vol.177. – P.972–975.
34. Levine, L.A. Penile traction therapy for treatment of Peyronie’s disease: A single–center pilot study / L.A. Levine, M. Newell, F.L. Taylor // *J. Sex. Med.* – 2008. – Vol.5. – P.1468–1473.