

# Использование нейротрофического препарата Церебролизин для лечения больных с фибропластической индурацией полового члена

**И.И. Горпинченко<sup>1</sup>, Ю.Н. Гурженко<sup>1</sup>, А.Н. Макаренко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный университет им. Тараса Шевченко, г. Киев

В работе исследована эффективность использования препарата Церебролизин производства фармацевтической фирмы Ebewe Neuro Pharma (Австрия) для лечения 32 пациентов с болезнью Пейрони (БП). Было установлено, что комплексная консервативная терапия БП с использованием препарата Церебролизин статистически достоверно более эффективна (на 14–16%), а также ускоряет наступление фазы ремиссии. На основании этого можно рекомендовать использование препарата Церебролизин для лечения больных с БП.

**Ключевые слова:** болезнь Пейрони, лечение, Церебролизин, нейротрофическая терапия.

Фибропластическая индурация полового члена (ФИПЧ) – андрологическая патология, известна практическим врачам как болезнь Пейрони (БП). Профессор Francois de la Reuotie (1699–1747) описал данное заболевание еще в 1743 году. В последние десятилетия наблюдается непрерывное увеличение случаев заболевания [1, 5, 6]. По нашим данным, БП выявляется у 0,88% взрослого мужского населения Украины [5].

Для понимания проблемы необходимо представить определение и динамику развития данного заболевания. ФИПЧ – это постепенное уплотнение некоторых участков белочной оболочки полового члена, появление в ней соединительнотканых включений, что приводит к появлению боли и его искривлению во время эрекции, анатомическому нарушению эректильной функции.

Заболевание протекает длительно, постепенно прогрессируя. В начальный период наблюдается нестабильность локализации, размеров бляшек в белочной оболочке полового члена и их консистенции. В ряде случаев у некоторых больных наблюдается самопроизвольное исчезновение бляшек и полное выздоровление пациента. Если этого не происходит, то наступает следующий период – стабилизация локализации и размеров бляшек, изменение геометрических показателей члена во время эрекции, что в некоторых случаях приводит к невозможности осуществления полового акта.

С точки зрения терапии заболевания, в первый его период оправдано патогенетически направленное лечение, предотвращающее появление новых бляшек и в некоторых случаях приводящее к выздоровлению. К сожалению, этот период ограничивается 2–3 мес, и если время упущено, то следующей задачей терапии становится остановка или стабилизация процесса. Длительность этого периода различна, в среднем составляя около 1,5–2 лет. В этот период применяют терапию, что недостаточно этиологически и патогенетически оправдано, которая не всегда позволяет эффективно лечить пациентов.

Следующий период БП считается временем хирургических «интересов». Основными показаниями для хирургического лечения становятся нарушения геометрических показателей полового члена, приводящие к невозможности половой жизни, и наличие заинтересованности самого пациента в ней. Оперативное лечение проводят на поздних стадиях заболевания и в определенном проценте случаев оно вызывает уменьшение длины полового члена во время эрекции, коррекцию нарушенной чувствительности полового члена и эректильную дисфункцию [5].

Этим обусловлена необходимость поиска и использования новых препаратов и подходов к лечению БП, довольно часто нестандартных. Например, с этой целью используют такие препараты, как тамоксифен (антиэстрогенный препарат), пирацетам (ноотропный препарат), препараты железа и селена, витамины группы В, С, препараты системной энзимотерапии, а также массу других медикаментозных средств и схем лечения.

Одним из перспективных направлений лечения БП, на наш взгляд, является применение с этой целью нейротрофических препаратов. Это обусловлено комплексным характером воздействия на основные патогенетические механизмы возникновения и течения БП, безопасностью в использовании, низкой токсичностью. Одним из таких препаратов является препарат Церебролизин, широко используемый в неврологической практике.

**Церебролизин** – уникальный нейротрофический препарат с нейропротекторным действием, имеющий доказанную эффективность и безопасность применения у пациентов с инсультом, деменцией, черепно-мозговой травмой. Церебролизин производят на заводе компании Ebewe Neuro Pharma (Австрия). Технология производства Церебролизина соответствует требованиям Надлежащей производственной практики (GMP), а процесс производства включает современные биотехнологические методы с применением стандартизированного управляемого ферментативного расщепления высокоочищенного белка головного мозга свиней. Постоянство качественного и количественного состава препарата обеспечивается благодаря использованию процедур контроля качества, включающих аминокислотный анализ, HPLC картирование пептидов. Качественный состав Церебролизина, его фармакологическое и фармакотерапевтическое воздействие (эндогенная нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность), идентичное механизмам развития естественных репаративных процессов, протекающих внутри организма, определяют уникальные нейротрофические и нейропротекторные возможности препарата. В настоящее время Церебролизин единственный нейропротектор, действие которого подобно эффекту таких естественных факторов роста,

как: NGF (фактор роста нервов), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), GDNF (глиальный нейротрофический фактор), IGF-1 и IGF-2 (инсулиноподобный фактор роста 1-го и 2-го типов), с доказанной *in vivo* и *in vitro* фармакоспецифической активностью.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**Фармакологическое действие.** Препарат способствует улучшению обмена веществ в поврежденной мозговой ткани. Церебролизин содержит биологически активные аминокислоты и пептиды, являющиеся основными звеньями мозгового метаболизма (обмена веществ). Проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), препарат регулирует внутриклеточный обмен и улучшает синаптическую передачу. В результате его введения повышается эффективность кислородного энергетического метаболизма, улучшается внутриклеточный синтез белка, уменьшается негативное влияние лактацидоза. Такой комплексный фармакологический эффект в сочетании со стимуляцией трансинаптической передачи обеспечивает нейропротекторное действие препарата, то есть повышение выживаемости нейронов в условиях гипоксии и действия на организм других повреждающих факторов, воздействий и условий.

**Фармакодинамика.** Церебролизин – это пептидная фракция мозга свиней, получена в результате протеолиза, стимулирует дифференциацию и улучшает функцию поврежденных нервных клеток, активирует механизмы их защиты и восстановления. Церебролизин оказывает непосредственное влияние на нейрональную и синаптическую пластичность, способствуя улучшению когнитивных функций. При церебральной ишемии препарат уменьшает объем зоны инфаркта, предотвращает развитие отека, стабилизирует процессы микроциркуляции, нормализует неврологические и когнитивные нарушения. Церебролизин значительно увеличивает количество транспортера глюкозы (ГЛЮТ-1) в ГЭБ, корректируя степень критического дефицита энергии. Благодаря нейротрофической активности (подобно действию многочисленных факторов роста) данный нейротрофический препарат может значительно замедлять, а в некоторых случаях и останавливать прогрессирование дегенеративных процессов.

**Фармакокинетика.** Поскольку пептидная фракция, полученная из мозга свиней, содержит биологически активные пептиды, подобные или идентичные образующимся эндогенно, непосредственно измерить фармакокинетические параметры Церебролизина не удастся. Косвенные фармакокинетические данные были получены на основе изучения фармакодинамического профиля Церебролизина: после однократного его введения нейротрофическая активность препарата выявляется в течение почти 24 ч.

**Показания:** органические, метаболические нарушения и дегенеративные заболевания головного мозга, сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера; травматические повреждения головного мозга (закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение мозга, состояние после нейрохирургического вмешательства); инсульт (преимущественно ишемический) и осложнения после инсульта; задержка умственного развития и дефицит внимания у детей.

**Применение:** препарат вводят парентерально – подкожно, внутримышечно или внутривенно. Неразведенный Церебролизин вводят в дозах до 5 мл внутримышечно. Оптимальная рекомендованная продолжительность курса лечения составляет 20 дней ежедневного введения препарата. Рекомендованная суточная доза для лечения БП составляет 5 мл,

причем эффективность терапии существенно возрастает при проведении повторных курсов.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, эпилепсия, тяжелые нарушения функции почек и печени.

### Возможные побочные эффекты:

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, или аллергические реакции, лихорадка, озноб.

*Психические расстройства:* бессонница, депрессия, апатия.

*Со стороны ЦНС:* головокружение, тремор, головная боль.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

*Со стороны пищеварительного тракта:* потеря аппетита, диспепсия, запор, тошнота, рвота.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница, покраснение кожи.

*Реакции общего характера и местные реакции:* повышенная утомляемость, гриппоподобные симптомы.

**Взаимодействия с другими препаратами:** учитывая фармакологический профиль Церебролизина, следует уделять особое внимание возможным аддитивным эффектам в случае одновременного применения препарата с антидепрессантами или ингибиторами МАО. В таких случаях рекомендуется снижать дозы антидепрессантов. Допускается одновременное применение препарата Церебролизин с витаминными препаратами и средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему, однако не допустимо смешивание в одном шприце.

Таким образом, можно суммировать механизмы действия Церебролизина: нормализация функции нейронов, влияние на тканевой окислительный метаболизм, активизация реакции спрутинга, нормализация нейротрансмиттерных нарушений и нарушений синаптической передачи. Под действием этого препарата, что подтверждается экспериментальными данными, происходит улучшение мнестических функций при различных типах церебральных повреждений. Пептиды, входящие в состав Церебролизина, хорошо проникают через ГЭБ в фармакологически эффективных количествах и их эффект более выражен, чем нейротрофических факторов. Кроме воздействия на нейроны, препарат активизирует микроглию, уменьшает неблагоприятное влияние факторов воспаления на ткани и воздействует на механизмы окислительного стресса. Помимо этого, Церебролизин улучшает транспорт глюкозы через ГЭБ. Таким образом, данный нейротрофический препарат обладает активным мультимодальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов, апоптоза, некроза и нейродегенерации. Еще одним положительным свойством препарата является быстрое наступление и длительное сохранение положительного лечебного эффекта после проведенного курса лечения.

Нами установлено, что Церебролизин влияет практически на каждое звено патогенеза БП. Это и обеспечило широкое внедрение данного средства в лечение ряда ревматических заболеваний, к которым в последнее время относят и БП [2, 3, 9]. Однако эффективность применения Церебролизина для лечения больных с БП не была изучена.

В результате ранее выполненных морфогистохимических исследований и их сопоставительного анализа составлена примерная схема патогенеза и морфогенеза изменений соединительной ткани при БП, что позволило разработать соответствующую гистоморфологическую классификацию. На ее примере можно показать влияние Церебролизина на каж-

дое звено патогенеза БП [4,7,8]. Рассмотрим этот процесс подробнее с учетом стадий заболевания БП.

*1-я стадия. Патология сосудов:* увеличение проницаемости сосудистой стенки (стаз форменных элементов крови, нарушение реологических свойств крови, повышение давления на стенки сосудов и эндотелия, дисконфлюэнтация эндотелиальных клеток, выход в кровотоки плазменных белков (гликозаминогликанов, мукополисахаридов, гликопротеидов). Одними из основных свойств Церебролизина является его влияние на процесс развития отека и воспаления, которые составляют морфологическую основу начального периода БП. Являясь нейротрофическим средством, для получения которого применяют стандартизованный ферментный гидролиз очищенных белков мозга свиньи, он на 25 % состоит из низкомолекулярных биологически активных пептидов и свободных аминокислот, способных проникать через ГЭБ и проявлять нейротрофическую активность по отношению к нейронам периферической и центральной нервной системы. Церебролизин эффективно корректирует реологические свойства крови. Биохимический механизм его действия на этом этапе БП довольно сложный и недостаточно исследован.

К основным эффектам Церебролизина относят нейротрофическую стимуляцию, нейроиммунологическую регуляцию и увеличение проникновения глюкозы через ГЭБ. Общеизвестно, что одним из ведущих патогенетических звеньев в реакциях организма на действие повреждающих факторов (в том числе травмы – пускового механизма развития БП) является активация свободнорадикального окисления липидов (СРО). СРО – это процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с ускоренным образованием перекисей, кетонов, альдегидов, которые индуцируют последующие реакции перекисного окисления при участии так называемых активных форм кислорода – супероксидного аниона ( $O_2^-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильного радикала (ОН $\cdot$ ). Одним из наиболее важных патогенетических механизмов, связанных с процессами СРО, является способность образующихся свободных радикалов активно вступать в реакции с фосфолипидами клеточных мембран. В результате развиваются резкие структурные изменения мембран, происходит нарушение их фосфолипидного слоя, повышается клеточная проницаемость, потеря эластичных свойств вплоть до разрыва мембран. Окисление липидов клеточной стенки сопровождается формированием полярных каналов, увеличивающих пассивную проницаемость мембран для ионов  $Ca^{2+}$ , избышек которого депонируется в митохондриях. Изменение барьерной функции цитоплазматических мембран развивается одновременно с повышением клеточной проницаемости, приводя к нарушению водно-ионного гомеостаза клеток и тканей организма.

Регуляция постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах обеспечивается сбалансированным взаимодействием трех составляющих антиоксидантной системы (АОС): антикислородной, антирадикальной и антиперекисной. Среди компонентов АОС различают: а) непосредственно ингибиторы активированных кислородных метаболитов, которые ассоциируются с инициированными радикалами; б) превентивные компоненты, действие которых основано на изменении структурной организации окисляющего субстрата и преобразовании перекисей в стабильные продукты окисления. В нормальных условиях между компонентами существует положительная корреляция, которая у пациентов с БП изменяется на отрицательную.

При БП основным пусковым фактором развития метаболических нарушений в клетках белочной оболочки полового члена становится нарушение нервной проводимости и гемоди-

намики, что в свою очередь сопровождается активацией процессов СРО. Повышенная интенсивность липидной перекисидации и невозможность компенсации ее факторами антиоксидантной защиты находятся в прямой зависимости от характера и особенностей повреждения белочной оболочки во время травмы – пускового механизма БП. Установлено, что дезорганизация реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из стойких метаболических изменений, развивающихся при завершении острого периода воспалительной реакции, который длится до 2–3 мес. Следует отметить, что в этот период еще возможно обратное развитие заболевания, в то время как продолжительная дестабилизация процессов перекисления может быть причиной дальнейшего накопления перекисей и соответственно истощения системы антиоксидантной защиты тканей.

Включение в комплекс терапевтических мероприятий препарата Церебролизин, который оказывает полифакторное действие, оказалось перспективным, так как на практике он реализует чрезвычайно востребованные при патологии нейропротекторные и нейротрофические свойства, вероятно, и в белочной оболочке полового члена.

В результате сложного взаимодействия компонентов, входящих в состав Церебролизина, с нейрональными структурами может быть достигнута нейротрофическая стимуляция различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы.

Следовательно в ткани полового члена, сразу после начала образования бляшки при БП происходит активация ПОЛ, которая имеет ту же природу и количественную характеристику, что и при стрессе различного генеза. В результате резкого нарушения процессов окисления и выхода из тканевых депо металлов переменной валентности, инициирующих и активирующих СРО, наблюдается выраженная активация процессов перекисидации, которая имеет важное значение в развитии гипоксии, отека и травмы, то есть приобретает ведущую роль в патогенезе БП. Применение Церебролизина у больных с БП обосновано также индуцированием активности супероксиддисмутазы и, как следствие, резким снижением активации перекисидации.

Как активный нейротрофический препарат Церебролизин оказывает специфическое мультимодальное действие на головной мозг. В частности, он обеспечивает метаболическую регуляцию за счет повышения эффективности аэробного энергетического метаболизма, оказывает нейромодуляторное и нейропротекторное действие, защищая нейроны от повреждающего действия лактатацидоза, свободных радикалов, снижая нейротоксическое влияние глутамата и других возбуждающих нейромедиаторов, предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии. Данный препарат оказывает функциональное нейромодулирующее действие, положительно влияя на процессы запоминания и воспроизведения информации при нарушении когнитивных функций, активируя процессы умственной деятельности и улучшая настроение. Церебролизин является единственным ноотропным пептидгидратическим препаратом с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста. При этом данный эффект препарата проявляется в условиях периферического парентерального введения.

Все эффекты Церебролизина реализуются благодаря входящим в его состав аминокислотам, нейропептидам, микроэлементам и витаминам, которые благодаря низкой молекулярной массе свободно преодолевают ГЭБ, распределяются в ЦНС соответственно востребованности в тех или иных образованиях.

Следовало ожидать, что Церебролизин в состоянии влиять на ЦНС благодаря купированию дистресса, который возникает после травмы полового члена во время коитуса и ликвидации очага воспаления, развивающегося в белочной оболочке полового члена.

Из Церебролизина выделен пептид глутатион (GSH), участвующий в регуляции окислительно-восстановительных реакций, который необходим для индукции большого числа ферментов. Из очищенных от липидов образцов Церебролизина выделен также энкефалин, который вместе с другими пептидами способен регулировать болевую чувствительность, половое поведение, мотивацию удовлетворения, эффективность адаптационных процессов. Витамины, входящие в состав Церебролизина, разнообразны: витамины группы В, аскорбиновая кислота, токоферол, ретинол. При этом они представлены в препарате в достаточных терапевтических концентрациях. Микро- и макроэлементы, входящие в состав Церебролизина (К, Na, Mg, Ca, P, Si, Cu, Co, Fe, Mn, Cr, Li, Zn, Sn и другие, всего 68 элементов), играют важнейшую роль в функционировании ряда энзимов. Благодаря этим компонентам супероксиддисмутазная активность Церебролизина в десятки раз выше, чем других нейропротекторов, применяющихся в клинической практике.

Церебролизин, по результатам многочисленных клинических исследований, демонстрирует мультимодальное действие не только при острых мозговых катастрофах, но и при хронических прогрессирующих заболеваниях, в том числе заболеваниях соединительной ткани, к которым в настоящее время относят БП. Все перечисленное выше позволило нам включить данный препарат в комплекс терапии больных с ФИПЧ.

Ниже будет представлена динамика биохимических показателей на фоне проводимой патогенетически и метаболически адаптированной терапии с включением в курс лечения препарата Церебролизин, которая приобретала устойчивую положительную направленность.

Патогенез БП довольно сложен и многогранен. При этом можно констатировать, что течение посттравматического периода сопровождается выраженными изменениями оксидантно-антиоксидантной системы больных. Исследуя эту систему крови пациентов с БП в динамике, ранее до лечения было установлено более выраженное повышение концентрации продуктов СРО в результате увеличения содержания первичных продуктов окисления (увеличение уровня диенового конъюгата (ДК) в 2,06 раза относительно контроля). Одновременно с этим наблюдалось относительное уменьшение содержания так называемых основных звеньев, что свидетельствует о компенсаторной реакции системы антиоксидантной защиты при развитии данного заболевания.

Церебролизин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что позволяет ему тормозить процессы СРО и ПОЛ, а с другой стороны, препарат положительно влияет на гомеостаз тех микроэлементов (магния, калия, селена, марганца, ванадия), которые принимают участие в развитии антиоксидантных реакций, основанных на тканевых процессах.

Резюмируя изложенное выше, можно сделать предположение о том, что Церебролизин обладает свойством влиять на сосудистую стенку и тем самым снижать проницаемость сосудисто-тканевых барьеров, препятствуя выходу белков и форменных элементов крови за пределы сосудистого русла. Совместно с аскорбиновой кислотой данный препарат может регулировать окислительно-восстановительные процессы в тканях, способствуя расщеплению недоокисленных продуктов обмена в очаге воспаления, а также препятствовать накопле-

нию перекисных соединений в частности в тканях белочной оболочки при развитии БП [10].

Такое комплексное действие сопровождается снижением уровня дискомплектации эндотелиальных клеток и выходом белков плазмы крови (глюкозаминогликанов, гликопротеидов) из просвета сосудов в тканях организма, а перифокальный отек тканей существенно уменьшается.

*2-я стадия. Активация клеточной реакции.*

*А. Активация тучноклеточной реакции хемотаксиса.* Объясняется это тем, что тучные клетки проявляют тропность к глюкозаминогликанам, при этом их количество в соединительной ткани вокруг сосудов резко увеличивается. Происходит процесс дегрануляции, который сопровождается выбросом гиалуроновой кислоты и других биологически активных веществ (гепарина, гистамина, гидроксилтриптамина и др.), нарушается системная организация молекул коллагена.

Церебролизин как модификатор клеточных реакций изменяет поведение тучных клеток, взаимодействуя с альфа-2-макроглобулинами крови, влияет на метаболизм биологически активных веществ, выделяющихся во время дегрануляции из тучных клеток в очаге воспаления, к числу которых относятся низкомолекулярные пептиды с кининоподобным действием (брадикинин, лейкокинины), интерлейкины, которые являются медиаторами воспаления. Именно они, накапливаясь в очаге повреждения тканей, повышают проницаемость сосудов, благоприятствуя развитию алгического синдрома, эмиграцию лейкоцитов.

*Б. Активация плазмоцитарной реакции.* В норме плазмодиты образуются из периферических бластных бета-лимфоцитов, и расположены в тканях в небольшом количестве. При БП происходит активация плазмоцитарной реакции, дегрануляция с выбросом рибонуклеопротеидов, которые являются молекулами, необходимыми для образования белковой фракции коллагеновых волокон при развитии неоколлагеногенеза.

*В. Активация лимфоидных элементов* развивается при повреждении целостности сосудистой стенки. Из сосудов выходят лимфоциты и образуют так называемый периваскулярный инфильтрат, при этом клетки дегранулируют, в тканях накапливаются лимфокины, которые активируют фибробласты и их трансформацию в зрелые клетки.

*Г. Активация фибробластической реакции.* При БП происходит гиперплазия фибробластов в результате увеличения содержания молекул раздражителей, образующихся при дегрануляции тучных клеток и плазмодитов, а также проникновении из крови протеинов (гамма-глобулинов), например, в результате нарушения целостности капилляров сосудистой стенки. В периферической крови повышается уровень СРБ и гамма-глобулина, что приводит к уменьшению А/Г-коэффициента и дополнительному образованию фибрилл коллагена в условиях стимуляции его новообразования. Также клеточный симбиоз фибробластов и лимфоцитов способствует усилению образования коллагеновых волокон и избыточному росту соединительной ткани. Данные изменения со временем вовлекают в формирующийся патологический процесс новообразования сосудов среднего и крупного калибра (неоангиогенез).

Установлено, что использование Церебролизина способно изменять метаболическую активность фибробластов, снижать и ингибировать синтез коллагена.

Церебролизин воздействует на эту систему посредством активации фибринолитической системы крови и, в частности, плазминогена. Установлено два основных пути его активации: 1. Внутренний (с помощью фактора Хагемана, когда прекалликреин превращается в калликреин, который в свою очередь воздействует на плазминоген); 2. Внешний (когда активация



плазминогена осуществляется с помощью тканевых сериновых протеиназ – стрептокиназы, урокиназы, которые в больших количествах продуцируются эндотелиальными клетками, фибробластами, макрофагами). Оба активатора имеют высокое сродство к фибрину, при наличии которого скорость активации плазминогена увеличивается в сотни раз. Таким образом, на поверхности волокон образовавшегося фибрина адсорбируются активаторы плазминогена и молекулы плазминогена, соединяющиеся с фибрином. Плазмин образуется внутри волокон фибрина и поэтому не подвергается энзимной инактивации антиплазминами, которые содержатся в большом количестве в плазме крови. Было установлено, что Церebroлизин увеличивает синтез и выделение активаторов плазминогена, что и способствует постепенному уменьшению уровня фибриногена в плазме крови. Этот механизм объясняет и снижение вязкости крови, которая напрямую зависит от концентрации высокомолекулярного асимметричного белка фибриногена [12].

В норме в формирующемся инфильтрате сосредоточивается значительное количество макрофагов (из моноцитов крови), выделяющих большое количество биологически активных веществ (в том числе коллагеназу), способствующих обратному развитию фибрилл коллагена. При развитии состояния иммунодефицита данный процесс угнетается и воспалительная реакция постепенно трансформируется в хроническую форму.

**Церebroлизин** оказывает ингибирующее влияние на апоптоз-индуцированные клеточные процессы, вызванные стрессом [1, 2]. Это объясняется селективным действием Церebroлизина предотвращать гиперактивацию микроглии, снижать продукцию интерлейкинов, других противовоспалительных цитокинов, что в свою очередь, ослабляет выраженность местной воспалительной реакции и активность процессов оксидантного стресса в тканях. Церebroлизин способствует увеличению количества моноцитов крови, так называемой системы мононуклеарных фагоцитов в отдельных тканях и областях организма. Практически этот препарат регулирует интенсивность и тканевую дифференциацию иммунных реакций, модулирует активность противовоспалительных цитокинов. Благодаря активации рецепторов мононуклеарных фагоцитов достигается удаление иммунных циркулирующих и фиксированных комплексов и молекул адгезии из организма, что способствует, в частности, обратному развитию бляшек как маркеров БП [12].

Следовательно Церebroлизин эффективно изменяет активность иммунного ответа, который играет одну из основных ролей в развитии данного заболевания мочеполовой системы у мужчин. Использование Церebroлизина в комплексном лечении пациентов с БП в начальной фазе с преобладанием реакций активного воспаления способствует значительному увеличению относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, тенденции восстановления оптимального соотношения иммунорегуляторных субпопуляций, элиминации содержания ЦИК, нормализации активности внутриклеточной бактерицидной системы нейтрофильных гранулярных лимфоидных клеток.

Поэтому мы предполагаем, что Церebroлизин является эффективным средством не только для коррекции нарушений иммунного гомеостаза, но и для профилактики осложнений, которые могут развиваться при БП.

**3-я стадия. Стадия гиалиноза сосудов** сопровождается процессом денатурации тканевых белков с одновременно развивающимся процессом их полимеризации, тяжелым нарушением трофики тканей. В то же время в периваскулярных

участках увеличивается количество фибробластов, которые ассимилируют дополнительное количество белков крови, образуя новые группы коллагеновых волокон. Эта полимеризация коллагена и является основой процесса гиалиноза.

Предполагается, что на этой стадии заболевания Церebroлизин будет стимулировать выброс биологически активных веществ из клеток и способствовать накоплению в области бляшки моноцитов (макрофагов крови), что будет сопровождаться повышением концентрации гиалуронидазы и последующей деструкцией коллагена. При БП фиброзная бляшка резко нарушает структуры белочной оболочки и приводит к нарушению половой функции.

Механизмы, приводящие к фиброзу белочной оболочки полового члена, очень сложные, они включают процессы повреждения, ишемии, воспаления и развития измененной архитектуры ткани с последующим накоплением мезенхимальных клеток (базофильных гранулоцитов, плазмочитов, фибробластов). В то время как у здоровых индивидов формирование рубца крайне ограничено, при БП формируется переходная зона, восстановительные процессы в этой зоне сопровождаются усилением фиброза, в реализации которого важную роль играет фактор роста фибробластов (TGF-β). Эффект TGF-β обусловлен иницированием комплексных соединений биологически активных веществ на хеморецепторах моноцитов. Это сопровождается индуцированием регенерации тканей, увеличением продукции цитокинов, других провоспалительных медиаторов и факторов. Одновременно это сопровождается снижением производительности матрицы блоков, уменьшением синтеза протеаз и одновременным увеличением содержания в тканях ингибиторов протеаз. Все эти изменения могут способствовать восстановлению ткани после микротравмы или более интенсивного повреждения. Однако при БП они приводят к активации процессов рубцевания и фиброза. Кроме того, способность TGF-β стимулировать собственную продукцию в клетках является ключом для стимуляции процессов рубцевания и фиброза. Таким образом, TGF-β является основным специфическим цитокином фибробластов, запускающим механизмы хронического фиброза (в сердце, головном мозге, легких, печени, половом члене). Снижение активности TGF-β может предотвратить развитие хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся фиброзом ткани, в том числе и БП, что обосновывает важную роль TGF-β в череде фиброзных состояний.

**4-я стадия. Стадия кальциноза.** Вследствие развития дистрофических процессов и так называемой эластоидной дегенерации изменяются тинкториальные свойства ткани и она приобретает свойства тропности к ионам кальция. В результате образуется сложный комплекс коллагена с белками (гликозаминогликанами), которые являются матрицей для обызвествления. Механизмы данного процесса в настоящее время во многом объясняется процессом развития специфических нанобактерий.

Мы полагаем, что в стадии кальциноза применение Церebroлизина будет способствовать снижению концентрации плазменных белков в очаге развития заболевания, интенсивности развития самой бляшки, и отчасти способствовать ее обратному развитию, а также профилактике дальнейшего увеличения размеров бляшки как морфологического субстрата БП.

Из этого следует, что Церebroлизин может быть достаточно эффективным средством лечения и профилактики БП на всех стадиях развития данного заболевания.

**Цель работы** – исследовать возможности и эффективность использования препарата Церebroлизин для лечения пациентов с БП.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В отделении сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» была проведена оценка эффективности использования препарата Церебролизин в комплексном лечении пациентов с БП. Исследовательская группа больных состояла из 32 мужчин в возрасте от 27 до 43 лет (1-я группа), а контрольную группу составили 58 больных в возрасте от 24 до 62 лет (2-я группа). Продолжительность болезни у пациентов составила от 3 до 36 мес. Искривление полового члена достигало от 30 до 90°. Половая жизнь представлялась невозможной в связи с искривлением члена у 9 (28,1%) мужчин (там, где угол искривления полового члена составлял от 45 до 90°) 1-й группы и у 19 (32,8%) пациентов 2-й группы.

Количество определяемых бляшек составило от 1 до 3. Болевой синдром разной степени выраженности беспокоил 29 (90,6%) пациентов 1-й группы и 51 (87,9%) пациента 2-й группы. У 5 (15,6%) пациентов 1-й группы и у 7 (12,1%) больных 2-й группы консистенция бляшек была костеобразной; в то время как у 27 (84,4%) больных 1-й группы и у 51 (87,9%) пациента 2-й группы - хрящеподобной. Эти показатели у пациентов обеих групп достоверно не отличались.

Пациенты 1-й группы наряду с традиционным лечением принимали препарат Церебролизин в дозе 5 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней. Больным контрольной группы проводили общепринятую терапию. Следует отметить, что исследуемый препарат хорошо переносился пациентами. Не было зафиксировано ни одного случая системных побочных эффектов.

Все пациенты были всесторонне обследованы, включая анамнез, половой анамнез, был проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований. Комплекс включал общий анализ крови, изучение минерального, липидного, белкового обмена и исследования функции печени и почек. Пациентам с БП проводили внутрикавернозное введение 10–20 мг простагландина Е или сеанс ЛОД-терапии для выявления степени искривления полового члена и фотографирования члена в состоянии эрекции. 6 пациентам была проведена сонография полового члена для выявления размеров бляшки. Кроме того, больным 1-й группы было проведено исследование показателей ПОЛ в динамике.

Больные 1-й группы получали комплексную терапию: Церебролизин в дозе 5 мл внутримышечно ежедневно, № 20, фонофорез диклофенака натрия в форме геля на область бляшки, № 20, фонофорез контрактубекса на область бляшки, № 20, токоферола ацетат по 400 мг 2 раза в сутки, ЛОД-терапию. Больные 2-й группы получали то же лечение за исключением Церебролизина. Оценку эффективности лечения проводили на ос-

новании клинических и ультразвукографических исследований до и после завершения курса лечения через 1 и 6 мес.

Критерии эффективности лечения: купирование болевого синдрома, уменьшение величины бляшки и снижение ее консистенции, а также долгосрочная нормализация эректильной функции у пациентов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

После лечения алгический синдром сохранился лишь у 4 (13,8%) из 29 больных 1-й группы и у 24 пациентов (41,3%) из 51 контрольной группы.

Размер бляшки, который измеряли пальпаторно и методом ультразвукографии, был уменьшен в 6 случаях (18,8%), в 24 (75,0%) остался без изменений и лишь в 1 случае (3,1%) увеличился. Полного рассасывания бляшки удалось достичь лишь в 1 (3,1%) случае. В контрольной группе эти показатели были иными и составляли соответственно 12 (20,7%); 43 (74,1%); 3 (5,2%). Полного рассасывания бляшки в ни одном случае достичь не удалось. Угол искривления полового члена во время эрекции в 1-й группе уменьшился у 4 (12,5%), остался без изменений – у 27 (84,4%) и увеличился у 1 (3,1%) пациента. В контрольной группе эти показатели составили соответственно 9 (15,5%); 41 (70,1%) и 6 (10,4%). Улучшение эректильной функции наблюдалось у 7 (77,7%) из 9 пациентов 1-й группы и у 24 (72,7%) из 33 пациентов контрольной группы. Побочных реакций в процессе лечения Церебролизином не отмечалось ни у одного пациента. Случаи, в которых наблюдалось полное рассасывание бляшки объясняются, по нашему мнению, незначительным сроком продолжительности заболевания и отсутствием развития кальциноза бляшки.

Кроме того, нами были исследованы показатели оксидантно-антиоксидантной системы у пациентов с БП и влияние на эти показатели с лечебной целью препарата Церебролизина. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (18–40 лет) с пациентами обеих групп, страдающих БП.

Оценку состояния оксидантно-антиоксидантной системы осуществляли на основании следующих показателей: уровня малонового диальдегида (МД), диенового конъюгата (ДК), активности пероксидазы (Пер), каталазы (Кат), SH-групп (SH), глутатиона (Гл). Уровень SH-групп и Гл в сыворотке определяли методом амперометрического титрования. Определение активности Кат и Пер проводили стандартными методами. Уровень ДК и МД определяли с использованием стандартных методик (таблица). Полученные результаты были обработаны методом статистического анализа.

**Содержание основных показателей оксидантной и антиоксидантной систем в крови пациентов с БП**

Показатель	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=25)
	M±m		M±m
	До лечения	После лечения	
ДК (мкмоль/л)	115,32±12,3*	65,12±7,6	55,89±0,5
МД (мкмоль/л)	14,29±2,8*	9,3±1,7	8,10±1,06
ГЛ (мкмоль/л)	0,89±0,11*	0,534±0,8	0,515±0,06
Кат (мгкат/г НБ)	4,95±0,3*	3,15±0,3	3,05±0,2
Пер (мгкат/г НБ)	11,26±0,5*	6,43±0,3	5,91±6,1
SH (мкмоль/л)	12,39±2,5	10,32±1,4	10,55±1,2

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Анализ полученных результатов исследований свидетельствует, что в крови больных БП до лечения Церебролизином, определяли повышенный уровень МД у пациентов 1-й группы – в 1,76 раза ( $\pm 76,42\%$ ); ДК – в 2,06 раза ( $\pm 10,63\%$ ). Эти данные свидетельствуют о накоплении продуктов ПОЛ с последующим развитием цитотоксических эффектов и изменением проницаемости клеточных мембран.

При анализе состояния антиоксидантной составляющей ОАС было установлено существенное изменение содержания антиоксидантов в крови больных 1-й группы: увеличение SH-групп ( $\pm 17,5\%$ ), Гл ( $\pm 72,8\%$ ), активности Кат в 1,62 раза ( $\pm 62,29\%$ ). Эти данные отражают высокую степень напряжения антиоксидантной защиты тканей организма, динамику адаптационных и антиокислительных механизмов, опосредованных АОС, которая активно тормозит индуцированную патологическим процессом БП тканевую цепную перекисиацию.

После лечения пациентов с использованием Церебролизина, обладающего антиоксидантными, антирадикальными и мембраностабилизирующими свойствами, показатели оксидантной и антиоксидантной систем в крови пациентов с БП практически нормализовались (см. таблицу). В частности, нормализовались уровни ДК, МД, ГЛ и некоторых других.

Результаты лечения пациентов с одновременным использованием Церебролизина свидетельствуют о повышении эффективности терапии по различным данным на 14–16%. Учитывая, что БП является «фармакоригидным» заболеванием и крайне тяжело поддается терапии, а основной целью ее можно считать остановку процесса гиалинизации и задержку процессов кальцификации структур белочной оболочки полового члена, мы рекомендуем использование препарата Церебролизин для лечения БП, особенно I и II стадий, когда сохраняются реальные шансы обратного развития данного заболевания.

Таким образом, на основании полученных данных анализа и их обобщения, можно сделать вывод о том, что включение препарата Церебролизин в комплексную терапию БП существенно ускоряет наступление фазы ремиссии у определенной группы больных.

**Використання нейротрофічного препарату Церебролізін для лікування хворих на фібропластичною індурацією статевого члена**  
**I.I. Gorpinchenko, Y.M. Gurzhenko, O.M. Makarenko**

У роботі досліджена ефективність використання препарату Церебролізін® (виробництва фірми Ebewe Neuro Pharma (Австрія) для лікування 32 пацієнтів із хворобою Пейроні

(ХП). Було встановлено, що комплексна консервативна терапія ХП з використанням препарату Церебролізін статистично достовірно більш ефективна (на 14–16%), а також прискорює настання фази ремісії. На основі цього можна рекомендувати використання препарату Церебролізін для лікування пацієнтів із ХП.

**Ключові слова:** хвороба Пейроні, Церебролізін, нейротрофічна терапія.

**Use of the medicine Cerebrolysin in complex therapy of fibroplastic induration of the penis**  
**I.I. Gorpinchenko, Y.M. Gurzhenko, O.M. Makarenko**

The efficiency of use medicine Cerebrolysin for treatment of patients with Peironie's disease is investigated by the example of 32 patients. The complex conservative therapy of Peironie's disease with use of medicine Cerebrolysin statistically authentically is more effective in 14–16%, and also essentially accelerates approach of a phase of remission that was established in the work. Based on these datas it is possible to recommend the use medicine Cerebrolysin for treatment patient with Peironie's disease.

**Key word:** Peironie's disease, Cerebrolysin, conservative therapy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сексология и андрология / Под ред. акад. А.Ф. Возианова и проф. И.И. Горпинченко. – К.: Абрис, 1997.
2. Горпинченко И.И., Мельников О.Ф., Гурженко Ю.Н. Иммунологични аспекти в патогенезата за болестта на Пейрони // Сб. Secundata national congress of andrology with international participation, 12–14 November. – 1999. – Sofia, Bulgaria.
3. Гурженко Ю.Н. Роялята та аутоимунните механизми в патогенезата на фибропластичната индурация на половия член // Андрология. – София, България. – № 4. – 1999. – С. 28–33.
4. Гурженко Ю.Н. Патогенез изменений соединительной ткани бляшки при фибропластической индурации полового члена // Материалы междунар. конф. Сексуальное здоровье человека на рубеже веков. – М., 1999. – С. 99–100.
5. Гурженко Ю.Н. Фибропластическая индурация полового члена (болезнь Пейрони) // Доктор. – 2001. – № 1. – С. 38–41.
6. Гурженко Ю.Н. Лечение и профилактика больных болезнью Пейрони // Прилож. к журн. «Андрология и генитальная хирургия»: тез. научн. тр. 1-го Конгресса Ассоциации андрологов, 22–26.04.01. – Кисловодск. – С. 138–139.
7. Горпинченко И.И. Гурженко Ю.Н. Морфологическая классификация болезни Пейрони // Прилож. к журн. «Андрология и генитальная хирургия» Тез. научн. тр. 1-го Конгресса Ассоциации андрологов. 22–26.04.01. – Кисловодск. – С. 139–140.
8. Гурженко Ю.М. Морфо-метаболическая характеристика структурных элементов статевого члена при хворобі Пейроні // Урологія. – 2001. – № 1. – С. 56–61.
9. Горпинченко И.И. Мельников О.Ф. Гурженко Ю.Н. Иммунологические показатели в оценке эффективности консервативной терапии больных болезнью Пейрони // Иммунологія та андрология. – 2000. – № 2–3. – С. 16–18.