

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна
ФМБА России»

На правах рукописи

Волокитин Евгений Викторович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО
ПОДХОДА К КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

3.1.13. «Урология и андрология» (медицинские науки)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Кызласов Павел Сергеевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	12
1.1. Изучение патогенетической взаимосвязи эректильной дисфункции, метаболических нарушений и хронических неинфекционных заболеваний.....	12
1.2. Проблематика диагностики и лечения эректильной дисфункции, вызванной метаболическими нарушениями.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКИ РИСКОВ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	48
3.1. Факторный анализ механизмов развития эректильной дисфункции.....	48
3.2. Разработка патогенетически обоснованного способа оценки риска эректильной дисфункции.....	56
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	64
4.1. Проспективное когортное исследование клинической эффективности консервативных методов лечения эректильной дисфункции.....	64
4.2. Научное обоснование алгоритма персонализированного консервативного лечения пациентов с эректильной дисфункцией.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Обеспечение репродуктивного здоровья – одно из приоритетных направлений развития российского здравоохранения [6, 7, 8, 43]. Эректильная дисфункция (ЭД) является одной из наиболее распространенных форм нарушения мужского репродуктивного здоровья. Сведения о ее распространенности в популяции очень варьируются у разных авторов, различаются для разных стран и областей мира. В общей популяции удельный вес мужчин с признаками ЭД изменяется от 15,0% до 70,0% в разных возрастных периодах [52, 58, 74, 103, 122, 130].

Зависимость репродуктивного здоровья мужчины от совокупности имеющихся нарушений метаболизма (дислипидемии, повышение уровня триглицеридов, гипергликемии), сердечно-сосудистых заболеваний, андрогенного дефицита, хронического простатита, доброкачественной гиперплазией предстательной железы убедительно показана в ряде научных статей. Эректильная дисфункция и метаболические нарушения (от начального повышения уровня отдельных показателей до метаболического синдрома) неразрывно связаны. По литературным данным ЭД встречается у 57-97% пациентов с метаболическим синдромом, но, с другой стороны, метаболический синдром отмечается у 46,4% больных с органической ЭД. В аспекте эректильной дисфункции на фоне метаболического синдрома достаточно полно выявлены основные звенья патогенеза, описаны их взаимосвязи [23, 25, 27, 35, 36, 64, 98, 109, 121, 150, 151, 160, 169, 178].

Вместе с тем, отсутствует взаимосвязь между обширными знаниями патогенетических механизмов ЭД при метаболическом синдроме и подходами к лечению этой группы пациентов. Отсутствует научная основа для реализации персонализированного подхода к лечению ЭД и метаболических нарушений как

взаимосвязанного и взаимообусловленного комплекса патологических изменений.

Отсутствуют общепризнанные, простые и доступные для клинических условий тесты – методы диагностики и оценки риска ЭД на фоне метаболических нарушений.

Для лечения эректильной дисфункции, как комплексного, патогенетически сложного состояния, используется значительный арсенал консервативных и хирургических методов [5, 7, 28, 44, 50 71, 73, 90, 145]. В современной урологии и андрологии тема развития и совершенствования методов лечения ЭД является одной из ведущих. Консервативная терапия ЭД остается предметом исследований многих авторов, что косвенно свидетельствует об отсутствии решения многих вопросов и общего признания принципиальных подходов. Также, особую группу пациентов составляют лица с органической ЭД, не отвечающие на прием таблетированных лекарственных препаратов или отрицающих инвазивные методы лечения (кавернозные инъекции, пенильные импланты). Исследования в области мало- или неинвазивных методов лечения ЭД остаются одной из ключевых задач современной андрологии.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5) используются как базовая лекарственная терапия ЭД [5, 75, 102, 103, 152, 166, 179]. Среди физиотерапевтических методов наибольшее предпочтение отдается ударно-волновой терапии [30, 54, 93, 137, 176, 180]. Однако, действие ИФДЭ-5 носит симптоматический характер, так как они не влияют на метаболические нарушения. Отсутствуют единые подходы к выбору медикаментозной (ИФДЭ-5) или физиотерапевтической терапии ЭД, равно как и их комбинации.

В аспекте лечения ЭД на фоне метаболического синдрома опубликованы подходы к терапии путем сочетания ИФДЭ-5 с модификацией образа жизни и питания, витаминотерапией, приемом гипотензивных и сахароснижающих препаратов и т.д. Однако, все они имеют свои выраженные ограничения, фактически – предназначены и эффективны только у ограниченных групп пациентов.

К настоящему времени попытки реализовать патогенетически обусловленную терапию ЭД на фоне метаболического синдрома и его ранних проявлений не отличались системностью и успешностью, что указывает на необходимость дальнейших исследований. Требуется разработка конкретных подходов для реализации персонализированного подхода в рамках консервативной тактики лечения эректильной дисфункции.

Степень разработанности темы исследования

Изучались аспекты лечения ЭД на фоне хронических неинфекционных заболеваний, прежде всего – артериальной гипертензии, сахарного диабета [2, 3, 10, 11, 33, 46, 67, 83, 106, 120, 113, 132, 134, 141, 142, 146, 148]. Объединенные результаты свидетельствуют об общей эффективности ИФДЭ-5 в 60,0-70,0% у лиц с ЭД и гипертонической болезнью. У пациентов с сахарным диабетом успешно применяется заместительная гормональная терапия, инсулинотерапия в сочетании с ИФДЭ-5. Вместе с тем, аспекты ведения пациента с ЭД на ранних, пограничных стадиях развития хронических неинфекционных заболеваний практически не изучены. При наличии диагноза «гипертоническая болезнь» или «сахарный диабет» тактика лечения ЭД, в целом, понятна. Но на этапе «формирующейся» патологии, при наличии соответствующих факторов риска, развивающихся метаболических изменений, способствующих конкретному патологическому состоянию патогенетический подход к ведению пациента с ЭД не разработан.

Изучен достаточно полно патогенез эректильной ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением. Принятый подход к лечению ЭД на фоне метаболического синдрома включает коррекцию образа жизни, прием ИФДЭ-5, антигипертензивную, заместительную гормональную терапию (при наличии показаний), прием метформина, статинов [26, 27, 49, 50, 83, 88, 98, 155, 121, 143, 159]. Вместе с тем, принятая схема является скорее симптоматической. Вопросы патогенетически обусловленного лечения ЭД на фоне метаболического синдрома, особенно на ранних его стадиях, остаются не

решенными. По данным мета-анализа 2023 г., попытка влияния на механизмы окислительного стресса в аспекте лечения ЭД оказалась безуспешной [168], поэтому требуется поиск иных патогенетически обусловленных подходов к терапии ЭД, обусловленной метаболическими нарушениями.

При формировании тактики лечения ЭД многие исследователи говорят о необходимости персонализированного подхода к пациенту [14, 41, 91, 95, 145]. Однако, конкретные механизмы и пути реализации такого подхода предложены, в основном, только в аспекте хирургической тактики лечения. В то время, как для консервативного лечения «персонализированный подход» остается во многом не разработанным.

Цель исследования

Разработать персонализированный подход к консервативному лечению эректильной дисфункции путем обоснования метаболической терапии.

Задачи исследования

1. Выявить особенности патогенеза эректильной дисфункции, значимые для формирования персонализированной тактики лечения.
2. Разработать способ оценки риска и диагностики эректильной дисфункции, обусловленной метаболическим синдромом.
3. Определить клиническую эффективность метаболической терапии эректильной дисфункции.
4. Изучить клиническую эффективность ударно-волновой терапии в сравнении с метаболической терапией и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа.
5. Разработать алгоритм персонализированного консервативного лечения пациентов с эректильной дисфункцией.

Научная новизна исследования

1. Обоснована целесообразность метаболической терапии эректильной дисфункции, в частности за счет выявления значимого влияния уровня общего холестерина на функциональные исходы лечения (хи-квадрат 9,522 $p < 0,0493$).

2. Доказана возможность применения индекса триглицериды/глюкоза (индекса TyG) для определения риска и диагностики эректильной дисфункции, за счет наличия достоверной взаимосвязи значения индекса с наличием эректильной дисфункции (t-критерий 11,218, $p < 0,0001$) и ее степенью тяжести (коэффициент Спирмена $\rho = 0,554$, $p = 0,0015$).

3. Доказано, что метаболическая терапия комбинированным препаратом (действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум) уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции и активность атеросклеротического процесса, позволяя достичь лучшие и более устойчивые функциональные результаты лечения эректильной дисфункции.

4. Определено, что на фоне положительных эффектов ударно-волновой терапии полностью сохраняется метаболический патогенетический компонент эректильной дисфункции, поэтому перспективна комбинация патогенетически обусловленной и ударно-волновой терапии у пациентов с исходным преобладанием васкулогенного компонента эректильной дисфункции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Выявлены критичные анамнестические сведения, критичные для формирования персонализированной тактики ведения пациента с эректильной дисфункцией.

2. Выявлена взаимосвязь повышенного уровня общего холестерина и наличия сопутствующей эякуляторной дисфункции.

3. Установлено референсное значение индекса триглицериды/глюкоза (индекса TyG) в 4,49, превышение которого является косвенным признаком наличия эректильной дисфункции и показанием для патогенетически

обоснованной терапии.

4. Выявлено, что увеличение значения индекса TuG на 0,1 достоверно повышает шанс наличия ЭД на 19,7 единиц или на 0,5% ($p=0,0001$).

5. Метаболическая терапия комбинированным препаратом (действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум) в 1,5 раза повышает шанс достижения положительного функционального исхода у пациентов с эректильной дисфункцией легкой и средней степени тяжести по сравнению с ИФДЭ-5 (ОШ = 1,4706, 95% ДИ 0,6625; 3,2642).

6. Ударно-волновая терапия значимо повышает пиковую систолическую скорость кровотока во всех четырех основных артериях полового члена ($t=-16,605$, $-9,946$, $-16,753$, $-6,080$, $p<0,0001$; ИФДЭ-5 $t=-16,615$, $-10,653$, $-16,276$, $-6,361$, $p<0,0001$), но для достижения лучших результатов лечения ЭД требуется дополнение в виде патогенетически обусловленной терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины. Методология исследования определена после систематизации данных о различных аспектах патогенеза и патогенетически обусловленного лечения эректильной дисфункции, содержащихся в отечественной и зарубежной научной литературе. Дизайн клинической части исследования: когортное проспективное исследование, в котором сравнительно изучена клиническая эффективность трех методов лечения эректильной дисфункции (комбинированной терапии, монотерапии ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа и ударно-волновой терапии). Сопоставлялись функциональные результаты, результаты лабораторных и инструментальных исследований до и после лечения. Аналитическая часть исследования включала: выборочный (селективный) обзор литературы, исследования аспектов патогенеза эректильной дисфункции, разработку прогностического и диагностического индекса, обобщение результатов всей работы и создание алгоритма персонализированного лечения пациентов с

эректильной дисфункцией. Используются методы аналитические (анализа и синтеза), клинические, статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Индекс триглицериды/глюкоза (индекса TuG) применим для оценки риска и диагностики эректильной дисфункции, обусловленной метаболическим синдромом. Повышение значения индекса TuG более 4,49 является косвенным показанием для патогенетически обоснованной терапии.

2. Метаболическая терапия комбинированным препаратом (действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум) обеспечивает лучший и более устойчивый функциональный результат лечения по сравнению с препаратами ИФДЭ-5 за счет уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции и активности атеросклеротического процесса.

3. На фоне положительных эффектов ударно-волновой терапии полностью сохраняется метаболический патогенетический компонент эректильной дисфункции, что обуславливает целесообразность комбинирования физиотерапевтических методов и метаболической терапии.

4. Для формирования персонализированной тактики лечения пациента с эректильной дисфункцией целесообразно использовать алгоритм, отличающийся персонализацией тактики ведения пациента; патогенетически обоснованным подходом к выбору конкретного способа лечения; применением индекса TuG в качестве диагностической и прогностической метрики; направленностью на оптимизацию использования ресурсов системы здравоохранения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертации подтверждается объемом групп исследования (n=90) и референсной группы (n=60), применением современных методов лабораторных и инструментальных исследований, оптимальных методов статистического анализа. Материалы и основные положения диссертации были доложены на: XXII конгрессе Российского общества урологов – Москва, 2022; XVIII конгрессе «Мужское здоровье» – Сочи, 2022; II Конгрессе урологов ФМБА России – Санкт-Петербург, 2022. Апробация работы состоялась 04.09.2023 г. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва).

Объект исследования

Назначение и осуществление консервативного лечения эректильной дисфункции во взаимосвязи с ее патогенезом.

Предмет исследования

Метаболическая терапия эректильной дисфункции.

Реализация результатов диссертации

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва), ГАУЗ ККБСМП им. М.А Подгорбунского (Кемерово), КОКБ им. С.В. Беляева (Кемерово), ГБУЗ КГКБ №11 (Кемерово).

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Использование индекса триглицеридов-глюкозы (ТҮG) в диагностике эректильной дисфункции / Е.В. Волокитин, П.С. Кызласов, А.И. Брагин-Мальцев // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – №1 (33). – С. 39-44.

Эволюция диагностики эректильной дисфункции / Е.В.Волокитин, П.С. Кызласов, И.В. Кузьмин, М.М. Соколышник, А.Т.О. Мустафаев, Е.В. Ефимова // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 165-175.

Применение комплекса "Эделим" в патогенетическом лечении пациентов с эректильной дисфункцией / П.С. Кызласов, Е.В. Волокитин, А.Т.О. Мустафаев, Е.В. Помешкин // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 219-225.

Влияние вируса COVID-19 на мужскую фертильность и эректильную функцию / П.С. Кызласов, М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, П.Д. Плясова, А.Т. Мустафаев, Е.В. Помешкин, Е.В. Волокитин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 88-95.

Антеградная экстраперитонеоскопическая реваскуляризация полового члена в лечении васкулогенной эректильной дисфункции / А.Т.О. Мустафаев, П.С. Кызласов, Г.Г. Абуев, Е.В. Волокитин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16. – № 2. – С. 91-98.

Патогенетическое консервативное лечение эректильной дисфункции/ П.С. Кызласов, Е.В. Волокитин, А.Т. Мустафаев, Е.В. Помешкин, Е.В. Ефимова, М.В. Шамин // Сборник трудов XVIII конгресса мужское здоровье. – Сочи, 2022. – С. 103-104.

Оценка эффективности комплекса «Эделим» в патогенетической терапии эректильной дисфункции / П.С. Кызласов, Е.В. Волокитин, А.Т. Мустафаев, Е.В. Помешкин, М.В. Шамин, Е.В. Ефимова // Сборник трудов XXII конгресса российского общества урологов. – Москва, 2022. – С. 81.

Консервативные методы лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших различные виды радикальной простатэктомии / М.В. Шамин, Е.В. Помешкин, П.С. Кызласов, С.В. Попов, И.Н. Орлов, Е.В. Волокитин // Клиническая больница. - 2022. - №3. - С. 12.

Мониторинг ночных пенильных тумесценций в дифференциальной диагностике эректильной дисфункции / МВ. Шамин, Е.В. Помешкин, П.С. Кызласов, С.В. Попов, И.Н. Орлов, Е.В. Волокитин // Клиническая больница. - 2022. - №3. - С. 16.

Опыт экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении эректильной дисфункции / М.В. Шамин, Е.В. Помешки, П.С. Кызласов, С.В. Попов, И.Н. Орлов, Е.В. Волокитин // Клиническая больница. - 2022. - №3. - С. 16-17.

Оценка эффективности комплекса «Эделим» в патогенетической терапии эректильной дисфункции / П.С. Кызласов, Е.В. Волокитин, А.Т. Мустафаев, Е.В. Помешкин, М.В. Шамин, Е.В. Ефимова // Клиническая больница. - 2022. - №3. - С. 18.

Личный вклад автора

Автор лично разработал общий дизайн исследования, определил цель и задачи, сформировал перечень необходимых методов исследования. Автором лично осуществлено консервативное лечение пациентов основных группы (n=90), а также работа с медицинской документацией пациентов референсной группы (n=60). Принимал личное участие в интерпретации результатов лабораторных и ультразвуковых исследований. Самостоятельно провел сбор первичных данных, их статистический анализ, систематизировал результаты, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Исследование выполнено на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах, состоит из вступления, обзора литературы, главы о материалах и методах научного исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка цитируемой литературы (всего 180 источников, из них 89 на русском, 91 на английском языке). Диссертация включает 18 таблиц, 15 рисунков.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

1.1. Изучение патогенетической взаимосвязи эректильной дисфункции, метаболических нарушений и хронических неинфекционных заболеваний

Обеспечение репродуктивного здоровья, в силу своей демографической, социально-экономической, психологической и клинической значимости, является одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения. Текущая обстановка отличается рядом особенностей, связанных со значительными изменениями в экономике, геополитике, которые накладывают свой значимый отпечаток на состояние здоровья многих людей [15, 43, 44, 58, 66, 86, 122, 154, 175]. На этом фоне еще только предстоит выяснить, какое влияние на общественное здоровье оказала пандемия новой коронавирусной инфекции, оценить средне- и долгосрочные исходы этой болезни с позиций репродуктивного здоровья [1, 6, 18, 128]. В том числе, в связи с научно подтвержденным интенсивным развитием эндотелиальной дисфункции и активации эндотелия сосудов (прямых причин ЭД) у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа на фоне заболевания COVID-19 [51].

Эректильная дисфункция (ЭД) является одной из наиболее распространенных форм нарушения мужского репродуктивного здоровья. Сведения о ее распространенности в популяции очень варьируются у разных авторов, различаются для разных стран и областей мира. В общей популяции удельный вес мужчин с признаками ЭД изменяется от 15,0% до 70,0% в разных возрастных периодах. В группах мужчин с хроническими неинфекционными заболеваниями это значение может достигать 50,0-60,0% [52, 103, 132, 149]. Усредненный показатель распространенности ЭД в Европе, Центральной и Южной Америке, на Ближнем Востоке составляет 8,0-15,0%, в Юго-Восточной Азии - 22,0-

28,0%, в Восточной Азии – около 27,0%,) [144]. По данным систематического обзора, распространенность ЭД в мире колеблется в очень обширном диапазоне от 3,0 до 76,5% [130]. Существует взаимосвязь распространенности ЭД и возраста. Для некоторых популяций отмечается четырехкратное увеличение частоты встречаемости ЭД в возрасте 70 лет по сравнению с мужчинами в возрасте 20 лет. Свыше половины мужчин старше 40 лет отмечает ЭД различной степени выраженности [50]. В России в группе мужчин (n=1225) распространенность признаков ЭД составила 89,9% [74, 84]. Однако, общим является значимый удельный вес ее встречаемости у мужского населения любой точки Земного шара.

Развитие эректильной дисфункции обусловлено комплексными и взаимосвязанными патогенетическими механизмами, вызываемыми и стимулируемыми самыми различными факторами окружающей среды, образа жизни, сопутствующих инфекционных и неинфекционных заболеваний и их лечения, состояния гормонального фона, метаболизма и т.д. [25]. Чаще всего, выделяют механическую, психогенную, нейрогенную, васкулогенную ЭД. Однако, за каждой перечисленной причиной «верхнего уровня» скрывается целая совокупность различных патогенетических механизмов, причем взаимосвязанных и взаимообусловленных.

Проблеме эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики, лечения, профилактики эректильной дисфункции посвящено значительное количество научных работ по всему миру. Часть соответствующих вопросов изучена уже достаточно подробно, по ряду аспектов профилактики, диагностики и лечения разных форм ЭД достигнуты профессиональные консенсусы [5, 7, 8, 12, 28, 36, 54, 55, 59, 65, 72, 73, 75, 82, 87]. Вместе с тем, определенные проблемы этого социально-значимого заболевания остаются нерешенными.

В настоящее время большая часть населения экономически развитых стран мира сталкивается с так называемыми «проблемами цивилизации» – гиподинамией, нездоровым и несбалансированным питанием, психологическим стрессом. Разнообразные факторы риска и их комбинации обуславливают развитие, так называемых, хронических неинфекционных заболеваний, к числу

которых относят болезни системы кровообращения, дыхания, сахарный диабет, онкологические, иногда и ментальные болезни [31, 32, 42, 47, 57, 79].

С патогенетической точки зрения, «проблемы цивилизации» ведут к биохимическим отклонениям, прежде всего к дислипидемии, повышению уровня глюкозы, триглицеридов, холестерина. Следствием этого становятся атеросклероз и эндотелиальная дисфункция. Последнее состояние рассматривается как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой. Дисфункция эндотелия – это универсальное звено в патогенезе многих заболеваний, включая нарушения эрекции; этот патологический процесс отмечается у 64,3% больных ЭД [20, 22, 35, 39]. Прямым проявлением эндотелиальной дисфункции является снижение выработки оксида азота (NO), что, в том числе, отрицательно влияет на процессы расслабления гладкой мускулатуры кровеносных сосудов кавернозных тел. В экспериментах на животных продемонстрирован соответствующий механизм развития ЭД, заключающийся в жировом повреждении эндотелиальных клеток и соответствующего снижения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) полового члена и [117]. Метаболический синдром сопровождается системным воспалением, выбросом цитокинов, что еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию [88].

Каскад биохимических нарушений, сопровождающийся различными повреждениями сосудистой стенки, в том числе приводит к развитию совокупности состояний, объединяемых в понятие «метаболический синдром». Избыточный вес и ожирение, артериальная гипертензия, аномальные уровни глюкозы в плазме крови натощак, аномальная инсулинорезистентность, дислипидемия – все эти состояния и включает указанный синдром. Указанная проблематика ведет к «омоложению» ЭД. Вместе с тем, увеличение частоты развития кардиоваскулярной патологии и метаболических нарушений, отрицательно влияющей на эрекционную составляющую копулятивного цикла, происходит «естественным образом» по мере увеличения возраста [42, 71].

По литературным данным дислипидемия присуща 51,0-85,0% больным ЭД, повышенный уровень триглицеридов отмечается у 33,2% [9, 35]. Значение гиперлипидемии в аспекте ЭД особенно высоко. Как правило, нарушения эректильной составляющей отмечаются на фоне артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета со временем, по мере прогрессирования хронического неинфекционного заболевания, усугубляющегося поражения сосудистого русла [67]. На этом фоне повышение уровня холестерина, липидов и липопротеинов может спровоцировать ЭД на очень ранних стадиях болезни (то есть до развития общесистемных проявлений, выраженного метаболического синдрома) за счет поражения эндотелиальных и гладкомышечных клеток полового члена, а также периферических нервов [50]. Клетки висцеральной жировой ткани продуцируют и секретируют адипокины, ряд биохимических модуляторов, провоспалительных факторов, которые влияют на сосудистое воспаление, что, в свою очередь, вносит вклад в формирование ЭД [14]. Ожирение достаточно часто сопровождается сахарным диабетом второго типа и метаболическим синдромом, что создает еще больше риска для развития ЭД [4, 155]. Избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития не только ЭД, но и нарушений мочеиспускания, сопровождаются психоэмоциональными расстройствами (тревожность, депрессия), а со временем - андрогенным дефицитом, в свою очередь усиливающий ЭД [19].

В целом, зависимость репродуктивного здоровья мужчины от совокупности имеющихся нарушений метаболизма (дислипидемии, повышение уровня триглицеридов, гипергликемии), сердечно-сосудистых заболеваний, андрогенного дефицита, хронического простатита, доброкачественной гиперплазией предстательной железы убедительно показана в ряде научных статей [98, 109, 156, 178]. Компоненты метаболического синдрома не только взаимосвязаны, но и взаимообусловлены. И комплексно, и по отдельности они способствуют развитию метаболических и гемодинамических нарушений, негативно влияющих на мужское репродуктивное здоровье. Многими авторами ведутся исследования взаимосвязи метаболического синдрома с регуляцией гормонов, участвующих в продукции

гамет, а также с характеристиками подвижности и строения сперматозоидов. Изучаются патофизиологические процессы метаболического синдрома, связанные с продукцией провоспалительных цитокинов и вызывающие простатит. Как следствие такого воспалительного процесса нарушаются показатели эякулята и репродуктивная функция в целом [40, 49, 53, 141].

Именно эректильная дисфункция и метаболические нарушения (от начального повышения уровня отдельных показателей до «полноценного» метаболического синдрома) неразрывно связаны, причем исходная этиологическая причина ЭД не является критическим фактором в этом аспекте [121, 160, 169]. По литературным данным ЭД встречается у 57-97% пациентов с метаболическим синдромом, но, с другой стороны, метаболический синдром отмечается у 46,4% больных с органической ЭД [23, 37]. Наиболее выражена взаимосвязь ЭД с абдоминальным ожирением, избыточной массой тела и ожирением, повышенным артериальным давлением, гипергликемией, гиперхолестеринемией [60].

В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности метаболического синдрома в популяции, его «омоложение», что, безусловно, является негативным фактором как для индивида, так и для общества [88]. Сложилось представление, что основной причиной развития ЭД у мужчин до 40 лет являются психоэмоциональные факторы и стрессы, в более позднем возрасте - органическая патология, нарушения метаболизма и соматические заболевания. Безусловно, в более старшем возрасте чаще встречается андрогендефицит. Вместе с тем, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия стремительно «молодеют», что создает необходимость модификации подходов к лечению пациентов с ЭД более молодого возраста [42, 48, 52].

Проблематика эректильной дисфункции на фоне метаболического синдрома изучается уже достаточно давно [136, 150, 151]. Фундаментальное исследование на эту тему выполнено С.И. Гамидовым около 15 лет назад [23, 24, 25, 26, 27, 62, 63, 64]. Не смотря на значительную давность этой работы, она, безусловно, сохраняет свою актуальность в некоторых аспектах. В частности, было показано, что на фоне метаболического синдрома ЭД встречается в 57,18% случаев. При этом, у каждого

второго больного ЭД имеет тяжелую степень (МИЭФ<10 баллов) и развивается в сравнительно молодом возрасте. Тяжесть нарушений эрекции обусловлена инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, гипертриглицеридемией и наличие сахарного диабета 2 типа. С.И. Гамидовым и соавт. было убедительно показано, что в основе ЭД при метаболическом синдроме лежат артериогенные нарушения, вызываемые эндотелиальной дисфункцией кавернозных артерий. Более того, такие нарушения сочетаются в 42% случаев с нейрогенными (поражение соматической и вегетативной иннервации полового члена) и в 36% с гормональными нарушениями (снижение уровня свободного тестостерона). Нарушения липидного профиля, особенно повышение содержания триглицеридов, с одной стороны – усиливает выраженность сосудистых нарушений, а с другой – ведет к снижению уровня общего и свободного тестостерона. Все перечисленное очевидно ведет к развитию и усилению тяжести ЭД.

В более поздних исследованиях иных авторов показана взаимосвязь метаболического синдрома и нарушений кровообращения полового члена – достоверная корреляция показателей кровотока со значениями показателей метаболического синдрома. Посредством фармакодупплерографии выявлено снижение систолической скорости кровотока по кавернозным артериям из-за повышенного артериального давления, дислипидемии и сахарного диабета. На этом фоне отмечается и усиление венозного оттока (особенно часто именно при диабете второго типа). Установлено, что средняя конечная диастолическая скорость по кавернозным артериям нарастает с увеличением числа компонентов метаболического синдрома [36, 78].

Примечательно, что взаимосвязь метаболических нарушений (соответствующего синдрома) и эректильной дисфункции характерна для мужского населения в целом, независимо от расовых, культурных особенностей, подходов к питанию. Например, в Индии распространенность метаболического синдрома и его компонентов на фоне ЭД составляет 56,25%. Выраженность ЭД, исходя из оценок по шкале «МИЭФ-5», соответствовала тяжести метаболических нарушений, в частности – степени повышения уровня триглицеридов и глюкозы в

крови, объему талии [165]. Для мужского населения США установлена достоверно повышение риска развития ЭД из-за наличия метаболического синдрома и его компонентов, в особенности – ожирения [168]. В Египте ЭД встречается у 79,4% мужчин с диагностированным метаболическим синдромом и у 30,0% без данного патологического состояния [156, 157]. В Африканских странах у 60,0% мужчин, обращающихся за экстренной медицинской помощью из-за коронарного синдрома, отмечается наличие эректильной дисфункции [140]. Фактически всеми указанными выше исследователями ЭД рассматривается как фактор, требующий углубленной диагностики именно с целью выявления метаболического синдрома и профилактики жизнеугрожающих его осложнений.

На протяжении ряда лет изучалась взаимосвязь метаболического синдрома и гормональных нарушений, вызывающих ЭД. На популяционном уровне показана динамика снижения уровня тестостерона с возрастом, увеличение удельного веса мужчин среднего возраста с гипогонадизмом и метаболическим синдромом. Выявлено формирование своеобразного порочного круга, состоящего в том, что дефицит тестостерона стимулирует рост висцеральных адипоцитов, повышает риск инсулинорезистентности (то есть развития сахарного диабета второго типа). Соответственно усиливающееся ожирение, особенно на фоне диабета, увеличивает тяжесть дефицита андрогенных гормонов за счет того, что жировая ткань, будучи эндокринным органом, способствует превращению тестостерона и андростендиона в эстрогены. Вместе с тем, характер возрастной динамики тестостерона в популяции дискутируется многими авторами. Соответственно метаболический синдром рассматривает как причина андрогенного дефицита, а не его следствие [68].

В последнее время в научной литературе сформировано общепринятое понятие, что метаболический синдром является независимым фактором риска ЭД, гипогонадизма, а в ряде случаев и нарушений мочеиспускания [88]. Важно подчеркнуть, что в научных публикациях обращается особое внимание на необходимость тщательной дифференциальной диагностики возрастного андрогенодефицита и иных причин гормональной недостаточности (включая

оценку общего состояния здоровья, образа жизни и питания, психоэмоциональное состояние, прием лекарственных средств и т.д.). Соответственно, назначение заместительной гормональной терапии должно быть обоснованным, персонализированным. В целом, препараты тестостерона способствуют улучшению либидо и сексуальной функции, снижают риски развития острых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, улучшают эмоциональное состояние, влияют на нормализацию липидного и гликемического профилей, увеличивают мышечную массу и силу, минеральную плотность кости [70, 76].

В аспекте ЭД, обусловленной метаболическими нарушениями, практически не рассматривается вопрос сопутствующей эякуляторной дисфункции [77]. На этом фоне показано, что метаболический синдром является независимым фактором риска развития нарушений не только эрекции, но и эякуляции [156, 157]. В частности, по некоторым данным, преждевременная эякуляция встречается у 7,2% мужчин с метаболическим синдромом [123, 171]. Эякуляторной дисфункции зачастую уделяется недостаточное внимание, особенно на фоне проблематики лечения нарушений эрекции. Явное единство патогенетических механизмов развития обоих нарушений сексуальной функции при метаболическом синдроме создает возможность развития универсального терапевтического подхода [162].

В целом, в последние годы проблематикой метаболических изменений, обуславливающих развитие ЭД, занимался ряд зарубежных авторов. Часть полученных данных носила несколько противоречивый характер. Однако, в 2015 г. проведен мета-анализ, обобщивший результаты исследований взаимосвязи метаболического синдрома и ЭД. При объединенном анализе выборки из 12067 пациентов установлена статистически значимая взаимосвязь ряда компонентов метаболического синдрома с ЭД. Риск развития эректильной дисфункции достоверно повышали высокий уровень глюкозы крови (обобщенный относительный риск составляет 2,07 (95% ДИ 1,49-2,87)), триглицеридов (ОР 1,26, 95% ДИ 1,12-1,43), увеличенный объем талии (ОР 1,71 95% ДИ 1,13-2,60), наличие артериальной гипертензии (ОР 1,53, 95% ДИ 1,09-2,159). Вместе с тем, не выявлено значимого влияния липопротеинов высокой плотности. Авторы мета-

анализа пришли к выводу, что у пациентов с метаболическим синдромом в 2,6 раза повышен риск развития ЭД. На фоне роста распространенности метаболического синдрома, эректильную дисфункцию следует рассматривать как системное заболевание, вызываемое, в том числе, всеми компонентами метаболического синдрома. Профилактические и терапевтические подходы должны включать системное воздействие на кровеносные сосуды. Ассоциация метаболических нарушений и ЭД должна обязательно учитываться врачом-урологом (андрологом) при формировании тактики профилактики и лечения, так как коррекция соответствующих системных изменений может сказаться не только на состоянии эректильной функции, но и в целом на продолжительности жизни пациента [96]. В данном обзоре, помимо однозначного установления ряда положений патогенеза ЭД при метаболическом синдроме, поднимается проблема персонализированного подхода к пациенту. С учетом многогранности метаболического синдрома, взаимодействия и различной выраженности его компонентов, выбор метода и осуществление лечения ЭД у данного конкретного пациента должны быть индивидуализированы. Очевидно, что повышенный уровень общего холестерина без значимого поражения сосудистого русла и атеросклероз с нарушением коронарного кровообращения требуют принципиально разных терапевтических подходов. Причем это касается как системного лечебного воздействия, так и лечения эректильной дисфункции. Потребность в персонализированном подходе была отмечена, однако до сих пор в научной литературе этот аспект полноценно не изучен.

Вместе с тем, надо подчеркнуть, что есть отдельные исследования, отрицающие достоверную взаимосвязь метаболического синдрома и ЭД. Так из 549 внешне здоровых мужчин (средний возраст $58,4 \pm 6,7$ лет), взятых из популяционного исследования, при углубленном исследовании у 56,5% выявлены признаки ЭД, а признаки метаболического синдрома – у 35,5%-50,6% (исходя из разных критериев постановки данного диагноза). При этом исследователи не выявили статически значимых взаимосвязей между указанными патологическими состояниями [133].

Тем не менее, по установившимся современным представлениям феномен эректильной дисфункции возникает при нарушении координации нервного, эндокринного и кардиоваскулярного механизмов регулирования эрекции [71, 139], ведущую роль, при этом, играет эндотелиальная дисфункция.

Эндотелиальная дисфункция является установленным общим этиологическим фактором развития как ЭД, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Комплекс хронического воспаления, гормональных нарушений, пагубного воздействия факторов риска обуславливает микроскопические повреждения и соответствующие нарушения кровообращения. Пенильные артерии имеют меньший диаметр, чем коронарные, поэтому общие нарушения кровотока из-за эндотелиальной дисфункции раньше проявляется именно в виде ЭД (обычно на 2-5 лет). Поэтому, впервые выявленная ЭД, без явных признаков механических или психогенных этиологических факторов, рассматривается как ранний маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции, требующий углубленного диагностического исследования [127, 129, 140]. Пациент с ЭД должен быть обследован с целью выявления нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, даже при полном отсутствии соответствующей симптоматики [92, 105].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой раннее повреждение сосудов, при котором нарушаются физиологическая продукция и высвобождение оксида азота, процессы сужения и расслабления кровеносных сосудов. Во многих исследованиях показано, что эти нарушения представляют собой отправную точку не только для ЭД, но и для многих других патологических процессов, являясь еще и этиологическим «общим звеном» для ЭД и болезней сердечно-сосудистой системы. При эндотелиальной дисфункции изменяется реакция сосудистой стенки на вазоактивные стимулы. Снижается реакция на сосудорасширяющее действие NO и/или развивается повышенный ответ на сосудосуживающие агенты), причем это происходит на фоне структурных изменений - утолщения интимы, повышенной проницаемости эндотелия, отложения макрофагов в стенках сосудов. На этом фоне непосредственно ЭД обусловлена, по мнению ряда авторов, двумя механизмами. Первый состоит в изменении реакции на высвобождение ацетилхолина, связанного

нарушения продукции оксида азота, а иногда и в развитии парадоксальной вазоконстрикции, типичной и для поражения коронарных сосудов. Второй механизм связан со свободными радикалами кислорода, которые напрямую реагируют с оксидом азота, снижая его биодоступность и вызывая окислительные повреждения сосудистой стенки. Указанные процессы приводят к нарушениям способности гладких мышц кровеносных сосудов расслабляться и растягиваться, что и обуславливает нарушения кровообращения сердечной мышцы, с одной стороны, а с другой – нарушение эрекции. Вместе с тем, патологические изменения процессов высвобождения оксида азота представляют собой лишь одно из патологических компонентов эндотелиальной дисфункции. Иным немаловажным звеном является воздействие фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Это вещество вырабатывается эндотелиальными и гладкомышечными клетками в ответ на повышенный окислительный стресс или воспалительные состояния. TNF- α индуцирует образование активных форм кислорода, которые не только подавляют экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, но и прямым образом снижают уровень оксида азота. Кроме того, фактор некроза опухоли альфа способствует развитию атеросклероза и клеточного апоптоза, в том числе за счет увеличения проницаемости клеток [105]. Примечательно, что аналогичные патологические механизмы выявлены и при сахарном диабете [170], что дает основания предположить необходимость общего терапевтического воздействия на метаболические нарушения, обуславливающие различные клинические проявления, в том числе – ЭД.

В недавнем исследовании было показано, что эректильная дисфункция и сахарный диабет представляют собой результаты единого патологического комплекса эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и ишемии тканей. Это утверждение подтверждается достоверным повышением уровней эндотелина-1 (маркера эндотелиальной дисфункции) и ишемически модифицированного альбумина (маркера тканевой ишемии и выраженности окислительных процессов) у пациентов с ЭД и сахарным диабетом, по сравнению с лицами, страдающими исключительной эректильной дисфункцией [134]. Вазоактивный пептид

эндотелин-1 продуцируется эндотелием и гладкомышечными клетками кровеносных сосудов. Он вызывает пролиферацию гладких мышц сосудистой стенки, фиброз и воспаление. Нарушение релаксации сосудов связывают с дисбалансом между оксидом азота и эндотелином-1. У пациентов с сахарным диабетом повышение уровня эндотелина-1 и плотности рецепторов к этому веществу обуславливают мощный вазоконстрикторный эффект, оказывающий негативное влияние на эректильную функцию [100, 115, 134].

Сахарный диабет второго типа достоверно взаимосвязан с развитием ЭД, причем как в аспекте метаболического синдрома, так и самостоятельно [95, 125]. Именно диабет встречается у 11,6% больных ЭД, гипергликемия – у 17,9% [35]. Патогенетические механизмы нарушения эрекции на фоне данного хронического неинфекционного заболевания отличаются комбинацией органических и психологических факторов. Сам по себе диабет чреват психоэмоциональными изменениями, развитием депрессии и тревожности. На этом фоне моральное переживание даже отдельных нарушений эрекции могут быть значительны и перерасти в полноценный психогенный фактор ЭД. Диабетическая ангиопатия, поражающая весь организм, в том числе приводит к ЭД. Каскад биохимических патологических процессов приводит к гормональному дисбалансу, гипогонадизму. Значителен повреждающий вклад инсулинорезистентности, особенно характерной для сахарного диабета второго типа [50, 83]. Диабетическая микроангиопатия обуславливает снижение пиковой систолической скорости кровотока, прирост показателей тонуса артериальной стенки и периферического сопротивления, ухудшение тканевой проницаемости. Соответствующие расстройства микроциркуляции в кавернозных телах (микроангиопатии) пагубным образом сказываются на кровонаполнении полового члена [61].

Возраст, уровень глюкозы крови и длительность основного заболевания определяют степень тяжести нарушений эрекции, которые развиваются у 90,9% соответствующих пациентов [101, 107]. У мужчин с сахарным диабетом второго типа высока распространенность половых расстройств, ассоциированных с нарушением углеводного обмена и длительностью диабета. В частности,

распространенность ЭД достигает 68,0%, разных типов эякуляторной дисфункции суммарно 33,0%, бесплодия – 5,0%, а общее снижение либидо присуще абсолютному большинству в 72,0%. Статистически достоверно более высокий уровень гликированного гемоглобина соотносится со снижением либидо, ЭД, задержкой эякуляцией [33]. Также, ранее в научных публикациях показано, что инсулинорезистентность сама по себе является независимым предиктором ЭД [147, 153].

Аналогично, в научных статьях показана зависимость и взаимосвязь ЭД и ожирения [91, 98, 111, 112]. Патогенетические механизмы ЭД при ожирении связаны с развитием хронического воспаления, обусловленного реакцией Th1-лимфоцитов и проявляющегося, в том числе, повышением уровня С-реактивного белка. Безусловно, этот процесс носит генерализованный характер, он затрагивает центральную нервную систему, мышечную ткань, кровеносные сосуды, паренхиматозные органы, предстательную и семенные железы. Воспалительные цитокины негативно воздействуют на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, приводя к гипогонадотропному гипогонадизму, нарушениям сперматогенеза, субклиническому простатиту и гиперплазии предстательной железы [135]. Необходимо отметить, что даже в молодом возрасте (18-49 лет) у мужчин с ожирением, но без сахарного диабета, ЭД отмечается в 42,1% случаев. С метаболической точки зрения, в данной когорте лиц отмечаются явления инсулинорезистентности, повышенный уровень липопротеинов высокой плотности. Выраженность указанных явлений вкупе со степенью нарушения массы тела и обуславливают тяжесть ЭД [146].

В последние годы изучается проблематика неалкогольной жировой болезни печени, в том числе во взаимосвязи с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Уточняются вопросы диагностики и скрининга, а также клинической значимости этого состояния. При обзоре 132 статей показано наличие взаимосвязи неалкогольного жирового гепатоза и нарушений сексуальной функции, репродуктивного здоровья. Наличие указанной болезни повышает риск развития ЭД в 2,92 раза [110, 118, 119, 177]. Вместе с тем, специфических

патогенетических механизмов ЭД при неалкогольной жировой болезни печени в настоящее время не выявлено, что позволяет рассматривать и эректильную дисфункцию, и гепатоз в контексте метаболического синдрома.

Артериальная гипертензия – одно из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний, к тому же взаимосвязанное с ЭД [120]. Его распространенность среди взрослого населения в мире достигает 35,0-40,0%, значимо повышаясь с возрастом. Повышение артериального давления развивается у 38,0-42,0% мужчин с уже имеющейся эректильной дисфункцией; на этом фоне у порядка 35,0% мужчин с диагностированной артериальной гипертензией развиваются проявления ЭД разной степени выраженности. Эректильная дисфункция выявляется у 18,5%-54,0% пациентов с артериальной гипертензией [35, 109]. На фоне повышенного артериального давления эндотелиальная дисфункция приводит к ремоделированию сосудистой стенки, соответствующему снижению ее эластичности и уменьшению просвета кровеносных сосудов, в том числе, обеспечивающих кровотоки во время эрекции. Прямым результатом этого является васкулогенная ЭД [3, 4].

Взаимосвязанность и, в некоторой степени, взаимообусловленность артериальной гипертензии и ЭД требует обязательной коррекции уровня давления крови. Тем более, что неконтролируемая гипертензия чревата развитием ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Существует хорошо изученная стратегия медикаментозного лечения артериальной гипертензии, вместе с тем, в аспекте ЭД, некоторые фармакологические средства могут отрицательно влиять на качество эрекции [3, 4, 50, 67, 131]. В частности, при систематизации ряда многолетних научных исследований установлено наличие дивергентных эффектов гипотензивных препаратов на эректильную функцию с наихудшими данными у диуретиков и бета-адреноблокаторов; на качество эрекции не оказывают влияния такие группы антигипертензивных препаратов как блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-1-селективные адреноблокаторы [3]. Хорошо известны нежелательные эффекты со стороны бета-адреноблокаторов – распространенного класса препаратов для

лечения артериальной гипертензии - среди которых преобладает именно ЭД. Как показано в научных обзорах, более ранние исследования содержали противоречивые результаты по этому вопросу. Однако это объясняется методологическими ошибками, связанными с оценкой ЭД. Часть авторов полагает, что в настоящее время накоплено достаточно убедительных доказательств негативного влияния бета-адреноблокаторов на эректильную функцию. Вместе с тем, значимость этого класса препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии не позволяет отказаться от их применения. Тем более, уже достаточно широко применяются препараты этого класса с механизмом действия за счет повышенной биодоступности оксида азота (небиволол), что является очень перспективным с точки зрения сохранения сексуальной функции [106, 142]. С другой стороны, в 2022 г. был выполнен мета-анализ 25 статей (общее количество пациентов 7784) в результате которого установлено, что все классы антигипертензивных препаратов оказывают нейтральное или незначительное влияние на эректильную функцию. При попарном сравнении основных классов антигипертензивных средств, а также при их сравнении с плацебо, не было выявлено существенных различий в их влиянии на эректильную функцию. Точно так же подвергнуты сомнению особые свойства небиволола – он оказывал положительное влияние на эректильную функцию только по сравнению с невазодилаторными бета-адреноблокаторами, но не по сравнению с плацебо или другими препаратами этого класса [113]. Сказанное дает основание не рассматривать побочные эффекты лекарственной терапии артериальной гипертензии как существенное звено патогенеза ЭД, а в большей мере сфокусироваться на повреждающем действии собственно повышенного давления на кровеносные сосуды и, в целом, на организм.

Таким образом, совокупность эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических процессов и иных связанных метаболических нарушений следует считать ключевой патогенетической причиной эректильной дисфункции, в том числе в молодом возрасте. Соответствующие аспекты диагностики и лечения рассмотрены в следующем разделе.

1.2. Проблематика диагностики и лечения эректильной дисфункции, вызванной метаболическими нарушениями

Ранее, по результатам детального изучения патогенеза, предложены методы *диагностики и оценки риска* ЭД при метаболическом синдроме. В частности, для выявления эндотелиальной функции проводили посткомпрессионные тесты на плечевой и кавернозных артериях, посредством иммуноферментного анализа сыворотки крови определяли уровень асимметрического диметиларгинина, исследовали наличие полиморфизма гена аденозин-превращающего фермента (DD генотип полиморфизма гена АПФ (I/D)). На основе результатов перечисленных диагностических тестов предлагалось принимать решение о тактике лечения. Объем терапии (коррекция метаболических нарушений, назначение ИФДЭ-5) зависел от наличия полиморфизма гена АПФ и степени посткомпрессионных увеличений диаметра кавернозных артерий [26, 27]. В более позднее время для дифференциальной диагностики ЭД применялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований, в том числе - анализ показателей липидного (уровень общего холестерина, липопротеины высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов) и гормонального (уровень общего тестостерона) профилей, фармакодоплерографическое исследование сосудов полового члена, оценка системной функции эндотелия [35]. Такой набор обследований позволял выявлять васкулогенные, метаболические и гормональные факторы развития ЭД.

Очевидно, что набор таких достаточно сложных и дорогостоящих исследований актуален для научного исследования, но его широкое применение в клинической практике затруднительно.

В отдельных исследованиях предпринимались попытки обосновать специфические предикторы ЭД [111, 112, 114]. Например, показан прогностическая ценность индекса висцерального ожирения (чувствительность 89,6%, специфичность 57,7%) [98]. Предлагалось рассматривать признаки депрессивного расстройства как достоверный предиктор ЭД [133]. Однако, такие

предложения не было валидированы независимыми авторами. Более того, на наш взгляд, указанные подходы дают возможность охарактеризовать лишь один из патогенетических компонентов. Соответственно, их нельзя считать универсальными.

В настоящее время отсутствуют простые, широкодоступные для клинических условий тесты – методы диагностики и оценки риска ЭД на фоне метаболических нарушений, в том числе применимые для поддержки принятия решений о тактике лечения.

Потенциально, таким быстрым и доступным тестом может стать так называемый индекс триглицериды/глюкоза, также называемый «индекс TyG» (от англ. «triglyceride glucose index (TyG)»). Этот показатель разработан для оценки риска инсулинорезистентности. Первоначально он нашел свое применение как метод скрининга, для выявления соответствующего риска у относительно здоровых людей. Дальнейшие исследования показали применимость и валидность индекса TyG как предиктора развития осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [124], а также, что особенно важно в контексте нашего исследования, предиктора наличия атеросклероза, в том числе - на доклинической фазе течения этого заболевания [94, 108]. Установлено, что увеличение значения индекса TyG ассоциируется с повышением жесткости стенки артерий. Последнее может быть обусловлено ремоделированием сосудистой стенки в силу влияния возраста, наследственных и иных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперхолестеринемию и нарушения углеводного обмена [173].

Целесообразно изучение индекса TyG в качестве метода для оценки риска развития эректильной дисфункции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением.

Для *лечения* эректильной дисфункции, как комплексного, патогенетически сложного состояния, используется значительный арсенал консервативных и хирургических методов. В число консервативных методов входят: лекарственные пероральные средства (преимущественно - ингибиторы фосфодиэстеразы-5

(ИФДЭ-5)), интрауретральные суппозитории, вакуумные эректильные устройства, физиотерапевтические методы (ударно-волновая терапия и проч.), терапия стволовыми клетками, интракавернозные инъекции (простагландин, обогащенная тромбоцитами плазма). Хирургические методы включают реваскуляризацию, реиннервацию, рентгенэндоваскулярные вмешательства (преимущественно эмболизация вен простатического сплетения), фаллопротезирование [44, 71, 85]. В целом, в современной урологии и андрологии тема развития и совершенствования методов лечения ЭД является одной из ведущих [90, 145]. При этом много говорится о необходимости персонализированного подхода к пациенту. Однако, конкретные механизмы и пути реализации такого подхода предложены, в основном, только в аспекте хирургической тактики лечения. В то время, как для консервативного лечения «персонализированный подход» остается во многом лозунгом.

Консервативная терапия ЭД остается предметом исследований многих авторов, что косвенно свидетельствует об отсутствии решения многих вопросов и общего признания принципиальных подходов. Также, особую группу пациентов составляют лица с органической ЭД, не отвечающие на прием таблетированных лекарственных препаратов или отрицающих инвазивные методы лечения (кавернозные инъекции, пенильные импланты). Исследования в области мало- или неинвазивных методов лечения ЭД остаются одной из ключевых задач современной андрологии [87].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 достоверно могут использоваться как базовая терапия ЭД [16, 75, 89, 102, 103, 179, 152, 166]. Внутрикласовые отличия фармакодинамики и фармакокинетики ИФДЭ-5 позволяют подбирать индивидуальный подход к лечению на основе личных потребностей и предпочтений пациента [90]. Более того, соответствующие препараты рассматриваются как достаточно универсальное средство для лечения ЭД, в том числе у мужчин пожилого и старческого возраста, а также в аспекте пенильной реабилитации после радикальной простатэктомии [26, 27]. Однако, действие

ИФДЭ-5 скорее можно рассматривать как симптоматическое, так как они не влияют на метаболические нарушения – первопричину ЭД. Такую же оценку мы даем и сообщениям об эффективности комбинации тадалафила и тамсулозина для устранения симптомов нижних мочевыводящих путей и ЭД у пациентов с метаболическим синдромом [161, 174].

Исследования эффективности ИФДЭ-5 у пациентов с артериальной гипертензией изучена целым рядом авторов в рандомизированных исследованиях еще 10-15 лет назад. Объединенные результаты свидетельствуют об общей эффективности в 60,0-70,0% этой группы лекарственных средств у лиц с гипертонической болезнью. Особо положительным эффектом стало доказательство того, что препараты ИФДЭ-5 устраняли ЭД на фоне приема диуретиков, отрицательное действие которых в отношении эректильной функции хорошо изучено. В настоящее время достигнут консенсус о том, что варденафил, тадалафил и аванафил имеют одинаковый профиль безопасности у пациентов с артериальной гипертензией, а также иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, аналогичный силденафилу в плане серьезных побочных эффектов и сердечно-сосудистых событий. При этом установлено строгое противопоказание к совместному применению ИФДЭ-5 и нитратов из-за риска тяжелой гипотонии [3, 4, 11, 46, 138]. В последнее время для пациентов с артериальной гипертензией, вызванной стрессом, показана эффективность комбинированной схемы лечения, включающей гипотензивные средства, препарат ИФДЭ-5 и активатор эндогенной синтазы оксида азота. За четыре месяца у пациентов с ЭД достигается нормализация лабораторных маркеров (ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, эндотелина-1, гомоцистеина, высокоселективного С-реактивного белка) и достоверно возрастает оценка по шкале «МИЭФ-5». Данный терапевтический подход позволяет восстановить поврежденный эндотелий кровеносных сосудов, тем самым устранить субстрат для развития воспалительных процессов и тромбов [10]. Вместе с тем, явным недостатком подхода является отсутствие целенаправленного воздействия на липидный обмен. Надо отметить, что по данным некоторых авторов, даже на фоне стресс-индуцированной ЭД

отмечаются нарушения функции эндотелия и микроциркуляции [2], которые очевидно требуют целевой коррекции.

Примечательно, что попытка воздействия на уровень артериального давления путем комбинации ИФДЭ-5 и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента не приводит к значительным улучшениям. По данным мета-анализа (44 рандомизированных клинических испытания, n=3853 мужчин, средний возраст 55,8 лет) среднее изменения балльных оценок по шкале «МИЭФ-5» при использовании такой комбинированной терапии составляет лишь 2,07 (95% ДИ 1,37-2,77) по сравнению с монотерапией ИФДЭ-5; то есть клинически значимый уровень изменений не достигается [148]. Это означает, что с точки зрения лечения ЭД требуется более комплексное, системное влияние на метаболизм. Воздействие сугубо на уровень артериального давления, без попытки коррекции метаболических нарушений безрезультатно.

Таким образом, вопросы лечения ЭД на фоне артериальной гипертензии изучены достаточно глубоко. Вместе с тем, аспекты ведения пациента с ЭД на ранних, пограничных стадиях практически не изучены. При наличии диагноза гипертоническая болезнь тактика лечения ЭД, в целом, понятна. Но на этапе «формирующейся» артериальной гипертензии, при наличии соответствующих факторов риска, развивающихся метаболических изменений, способствующих гипертензии патогенетический подход к ведению пациента с ЭД не разработан.

В аспекте проблемы ЭД особая клиническая сложность метаболических нарушений обусловлена взаимосвязью и взаимным потенцированием различных патологических процессов. Например, психоэмоциональный фактор (стресс), курение, ожирение способствуют развитию ЭД, повреждению эндотелия, а также – развитию гиперсимпатикотонии. В свою очередь гиперактивность симпатической нервной системы приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых сокращений (в том числе, в покое), последующим гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии [13]. Последняя, вкупе с эндотелиальной дисфункцией и инсулинорезистентностью, еще более усиливают ЭД, «дополняя» психогенный компонент ее патогенеза органическим, васкулогенным. Из

сказанного следует, что сугубо симптоматическое лечение ЭД нельзя считать полноценным. Целевое купирование нарушений эрекции носит временный характер, в то время как «порочный круг» патологических метаболических процессов только усиливается. Очевидна необходимость терапевтического влияния, направленного на устранение или минимизацию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических процессов. У больных с диагностированной артериальной гипертензией рекомендуется обязательное проведение «сексуального консультирования» - специальных мероприятий (сбора жалоб, расспроса, анкетирования) с целью выяснения наличия жалоб на нарушение эрекции, дисгармоничность половой жизни с партнером. Вместе с тем, согласно позиции профессиональных кардиологических сообществ, специфическая терапия ЭД целесообразна после подбора адекватных антигипертензивных препаратов и гиполипидемической терапии [3, 41].

ЭД на фоне сахарного диабета отличается тяжестью и устойчивостью к терапии. В исследованиях показано достоверное снижение эффективности пероральных препаратов ИФДЭ-5 на фоне данного состояния, что безусловно требует дальнейшего поиска результативных стратегий лечения [97]. При наличии показаний, с целью лечения ЭД у больных с сахарным диабетом второго типа назначается заместительная гормональная терапия. В исследованиях показано, что, помимо улучшения сексуальной функции, такой подход оказывает положительное влияние на нервную систему (достоверно улучшается периферическая вазомоторная реакция на холодовой стимул, возрастает ответная реакция на тест с динамометром, отмечается некоторый регресс кардиоваскулярной нейропатии). Вместе с тем, положительной динамики метаболических показателей не отмечается, что говорит об односторонности данного терапевтического подхода [38]. У пациентов с ЭД и сахарным диабетом первого типа проводят инсулинотерапию, на ее фоне назначают ИФДЭ-5. Такой подход обеспечивает хороший клинический исход, подтверждаемый как лабораторно, так и функционально, по итогам анкетирования пациентов [2].

Проблематика необходимости персонализированного подхода к лечению пациента с ЭД сформулирована уже достаточно давно. Почти 10 лет назад некоторые авторы указали, что, с одной стороны, ЭД это «полиэтиологический симптом с многофакторным патогенезом», а с другой – всех больных с ЭД воспринимают как «одинаковых, поэтому всем им назначаются одни и те же препараты – ингибиторы ФДЭ-5» [42]. Негативным результатом такого стандартизированного подхода становится развитие резистентности к ИФДЭ-5, так как эти препараты через определенный промежуток времени или даже сразу становятся неэффективными у конкретного пациента. Причина состоит в отсутствии патогенетически обоснованного подхода к консервативному лечению. Фактически, терапия ИФДЭ-5 носит симптоматический характер, не влияя на исходные причины эректильной дисфункции [14, 42]. Проблема была озвучена уже достаточно давно, но научно-практических шагов по ее решению фактически предпринято не было. Персонализированный подход к консервативному лечению пациента с эректильной дисфункцией не разработан.

К настоящему времени патогенез эректильной дисфункции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением, изучен достаточно полно [121, 143, 159]. На этом фоне все большую актуальность приобретают вопросы патогенетически обусловленного лечения данного нарушения репродуктивного здоровья. В фундаментальном исследовании С.И. Гамидова предложен комплексный подход к лечению ЭД на фоне метаболического синдрома, включающий специфическую терапию, коррекцию метаболических, неврологических и гормональных нарушений. Для специфической терапии предложен использовать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5). Кроме того, подход включает антигипертензивную, заместительную гормональную терапию (при наличии показаний) [23, 24].

В контексте нашего исследования наибольший интерес представляют предложенные методы коррекции метаболических нарушений, который достаточно обширны. Основу составляют модификация образа жизни, диета, прием лекарственных веществ для снижения веса (ингибиторов обратного захвата

серотонина и норадреналина, ингибиторов желудочно-кишечных липаз); для повышения тропности тканей к инсулину назначались метформин, производные сульфонилмочевины; проводилась антиоксидантная терапия; при наличии показаний (повышенного уровня холестерина, липопротеидов) назначались гиполипидемические препараты – статины. Было убедительно показано, что антигипертензивная терапия, нормализация липидного обмена и прием метформина уменьшали выраженность инсулинорезистентности, предупреждали развитие сахарного диабета 2-го типа, снижали выраженность ЭД.

Предложенный комплексный подход достаточно широко применяется по сей день. В том числе развиваются вопросы заместительной гормональной терапии на фоне модификации диеты и образа жизни [68]. Установлено, что коррекция метаболических нарушений и лечение сопутствующей патологии (нормализация артериального давления, уровней липидов, глюкозы, тестостерона, снижение массы тела) повышают эффективность ИФДЭ-5 примерно на 10,0% [37].

Отличительной чертой многолетних исследований С.И. Гамидова было изучение эректильной дисфункции у больных с выраженным метаболическим синдромом, уже проявившимся сахарным диабетом, атеросклерозом, гормональными нарушениями. Общая тяжесть состояния обуславливала назначение целого ряда лекарственных веществ, в том числе, требующих, фактически, пожизненного приема (антигипертензивные средства, статины). Очевидно, что назначение такого комплекса лекарственных веществ не может быть оправдано (ни клинически, ни экономически) у большинства пациентов с ЭД. Соответственно, для больных с выраженными метаболическими нарушениями и тяжелой эндотелиальной дисфункцией (ожирением, гипертонической болезнью, атеросклерозом, гипогонадизмом) применение указанного комплексного подхода целесообразно. Однако, в отношении больных с ЭД на фоне начальных проявлений отдельных компонентов метаболического синдрома – повышение уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы, липидных нарушений – научно обоснованных рациональных терапевтических подходов не предложено. Тем более, ранее было установлено, что основные, в том числе метаболические,

факторы риска развития ЭД качественно формируются уже у молодых мужчин. С возрастом такие факторы «накапливаются количественно, создавая условия для прогрессирования андрологических расстройств» [69].

В настоящее время, в аспекте лечения ЭД на фоне метаболических нарушений, большинство авторов фокусируется сугубо на модификации образа жизни [116]. Абдоминальное ожирение встречается у 40,9% больных ЭД [35]. Поэтому модификация образа жизни часто рассматривается как первая терапевтическая линия ЭД на фоне метаболических нарушений, которая достоверно снижает риск развития и прогрессирования ЭД. Снижение веса, правильное питание, физическая активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем рассматривается как обязательное сопровождение любого фармакологического, физиотерапевтического или психологического вмешательства с целью лечения ЭД [4, 172]. В исследованиях показана положительная динамика качества эректильной функции на фоне активного снижения веса, в том числе после хирургического вмешательства на желудке из-за морбидного ожирения [4, 155].

В целом, в аспекте консервативного лечения эректильной дисфункции предложена следующая тактика терапии ожирения. В качестве первой линии терапии рассматриваются модификация образа жизни и диета, второй линии (при отсутствии эффекта или низкой приверженности пациента) – фармакотерпия, в том числе в сочетании с поведенческой терапией, в крайней ситуации возможно выполнение бариатрических операций [27]. Показана необходимость персонализированной работы с пациентами, направленной на модификацию образа жизни с целью снижения распространенности как ЭД, так и сердечно-сосудистых рисков [96]. На наш взгляд, модификация образа жизни и диетотерапия объективно не всегда реализуемы. В силу множества личных обстоятельств значительное количество пациентов с ЭД не окажутся достаточно привержены к такой лечебной тактике. Целесообразна разработка альтернативных подходов, учитывающих реальное отношение пациентов к проблематике образа жизни и правильного питания. С другой стороны, возможности исключительно модификации поведения

и питания в аспекте нормализации биохимических показателей (например, устранения дислипидемии) ограничены, точнее реальны только у ограниченного числа пациентов.

В этой связи перспективным направлением является комбинированная терапия ЭД, включающая сочетание препарата ИФДЭ-5 и некоего иного (лекарственного, физиотерапевтического) лечебного агента.

Современный мета-анализ 44 рандомизированных клинических испытаний (n=3853 мужчин, средний возраст 55,8 лет) показал, что комбинированная терапия ЭД улучшает функциональные исходы, отличается безопасностью и может быть рекомендована для случаев рефрактерной, комплексной эректильной дисфункции и в клинически-сложных случаях. При объединенном анализе установлено, что количество побочных реакций и осложнений при комбинированной и монотерапии ИФДЭ-5 идентично. Вместе с тем, данное исследование убедительно показало, что единые подходы к формированию схемы комбинированной терапии отсутствуют. Препараты ИФДЭ-5 дополняют как иными медикаментозными (фолиевая кислота, метформин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, альфа-блокаторы), так и физиотерапевтическими средствами (ударно-волновая терапия, вакуумные эректильные устройства). При этом часто достигается улучшение функциональных исходов в виде клинически значимого изменения балльных оценок по шкале «МИЭФ-5». В частности, интересные данные получены в отношении дополнительных лекарственных веществ: использование альфа-блокаторов не ассоциировалось с улучшением функциональных результатов, а назначение антиоксидантной терапии (фолиевой кислоты) приводило к изменениям, но на минимальном клинически значимом уровне (3,46 балла при 95% ДИ 2,16-4,76). Противоречивые результаты получены для ударно-волновой терапии: средний уровень изменений балльных оценок составил 3,50 (95% ДИ 0,22-6,78) [148]. То есть, исходя из разброса значений, в ряде случаев УВТ была эффективным дополнением, а иногда совершенно безрезультатным. Это свидетельствует о необходимости уточнения не просто показаний, а конкретных клинических сценариев (алгоритмов) выбора данного метода лечения ЭД с учетом

патогенетических особенностей в каждом конкретном случае. Сказанное подтверждается результатами этого же мета-анализа для комбинированной терапии ИФДЭ-5 и вакуумным эректильным устройством - среднее значение изменения оценок значительно выше и составляет 8,40 (95% ДИ 4,90-11,90). Явным образом, эффективность использования данного физиотерапевтического метода не имеет столь явной патогенетической обусловленности, как применение УВТ.

Частая безуспешность фармакотерапии ЭД при метаболическом синдроме, обусловленная отсутствием поливалентного воздействия на основные регуляторные системы, находилась в фокусе внимания некоторых исследователей. Одним из путей решения проблемы необходимости патогенетического подхода к лечению стало применение физиотерапевтических методов, в частности – нейростимуляции. Проведение электростимуляции кавернозных нервов и мышц тазового дна способствовало улучшению качества эрекции, оргазмической и эякуляторной функций, активизировался кровоток в тканях мочеполовой системы. Также отмечался противовоспалительный и регенеративный эффект, который исследователи связывали с частичным восстановлением вегетативной и соматической иннервации полового члена [81]. Вместе с тем, несмотря на утверждения авторов, нейростимуляция все равно обеспечивает местное воздействие, не устраняя принципиальные причины ЭД при метаболическом синдроме.

Однако, принципиально более эффективным и хорошо изученным физиотерапевтическим методом лечения ЭД является ударно-волновая терапия. Сведения о ее клинической результативности исчерпывающе представлены в многочисленных систематических обзорах и мета-анализах [30, 55, 56, 93, 137, 176, 180]. Вместе с тем, по-прежнему отсутствуют достоверно доказанные подходы к выбору медикаментозной (ИФДЭ-5) или физиотерапевтической терапии ЭД, равно как и их комбинации – с учетом персональных особенностей, потребностей и предпочтений пациента.

С позиции патогенетически обоснованного лечения ЭД необходимо отметить, что есть сведения о возможном положительном влиянии препарата

ИФДЭ-5 (конкретно – тадалафила) на эндотелиальную функцию. У ограниченной выборки пациентов показано достоверное влияние указанного препарата на показатели эндотелиальной дисфункции (уровень эндотелина-1, оксида азота, индекс жесткости и отражения, показатель функции эндотелия) у пациентов с ЭД [80]. Вместе с тем, выраженность и длительность такого терапевтического эффекта не ясны.

Попытка влияния на активность окислительных процессов также выглядит сомнительной. Проведен мета-анализ 18 исследований с общим количеством пациентов 1331. При сравнении плацебо и антиоксидантов отмечено увеличение балльной оценки по шкале «МИЭФ-5» в среднем на 1,93 балл (95% ДИ 0,15, 3,72, $p=0,034$), а при сравнении с плацебо комбинированной терапии (антиоксиданты плюс ИФДЭ-5) – на 2,74 (95% ДИ 1,67 - 3,81, $p<0,001$). Несмотря на наличие статистической достоверности различия не имеют клинической значимости, то есть уровень изменений балльных оценок по шкале «МИЭФ-5» не достигает известного минимально клинически значимого уровня. Полностью аналогичная ситуация продемонстрирована в данном мета-анализе при сравнении монотерапии ИФДЭ-5 и комбинированной терапии (антиоксиданты плюс ИФДЭ-5). Балльная оценка выросла на 1,1 балл (95% ДИ 0,51-1.68, $p<0,001$), что не имеет клинической значимости [167]. С учетом того, что приведенные данные получены в мета-анализе 2022 г. можно утверждать, что попытка влияния на механизмы окислительного стресса в аспекте лечения ЭД оказалась безуспешной. Требуется поиск иных патогенетически обусловленных подходов к терапии эректильной дисфункции, обусловленной метаболическими нарушениями.

В литературе встречаются отдельные сообщения о применении комплексов витаминов, микроэлементов и препаратов растительного происхождения с целью патогенетического влияния на ЭД [21, 29, 34, 45]. Однако, эти публикации носят несистемный характер, отличаются крайне низкой доказательностью, не проводится слепое сравнение с плацебо.

Таким образом, можно утверждать, что попытки реализовать патогенетически обусловленную терапию ЭД на фоне метаболического синдрома

(в особенности его ранних проявлений) не отличались системностью и успешностью. Очевидно, что данный аспект требует дальнейшего изучения. Также, целесообразна разработка конкретных подходов для реализации персонализированного подхода в рамках консервативной тактики лечения эректильной дисфункции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научное исследование включало две части: аналитическую и клиническую. В целом, в диссертации использованы методы аналитические (анализа и синтеза), клинические, статистического анализа.

Общий ход исследования представлен на рисунке 2.1.

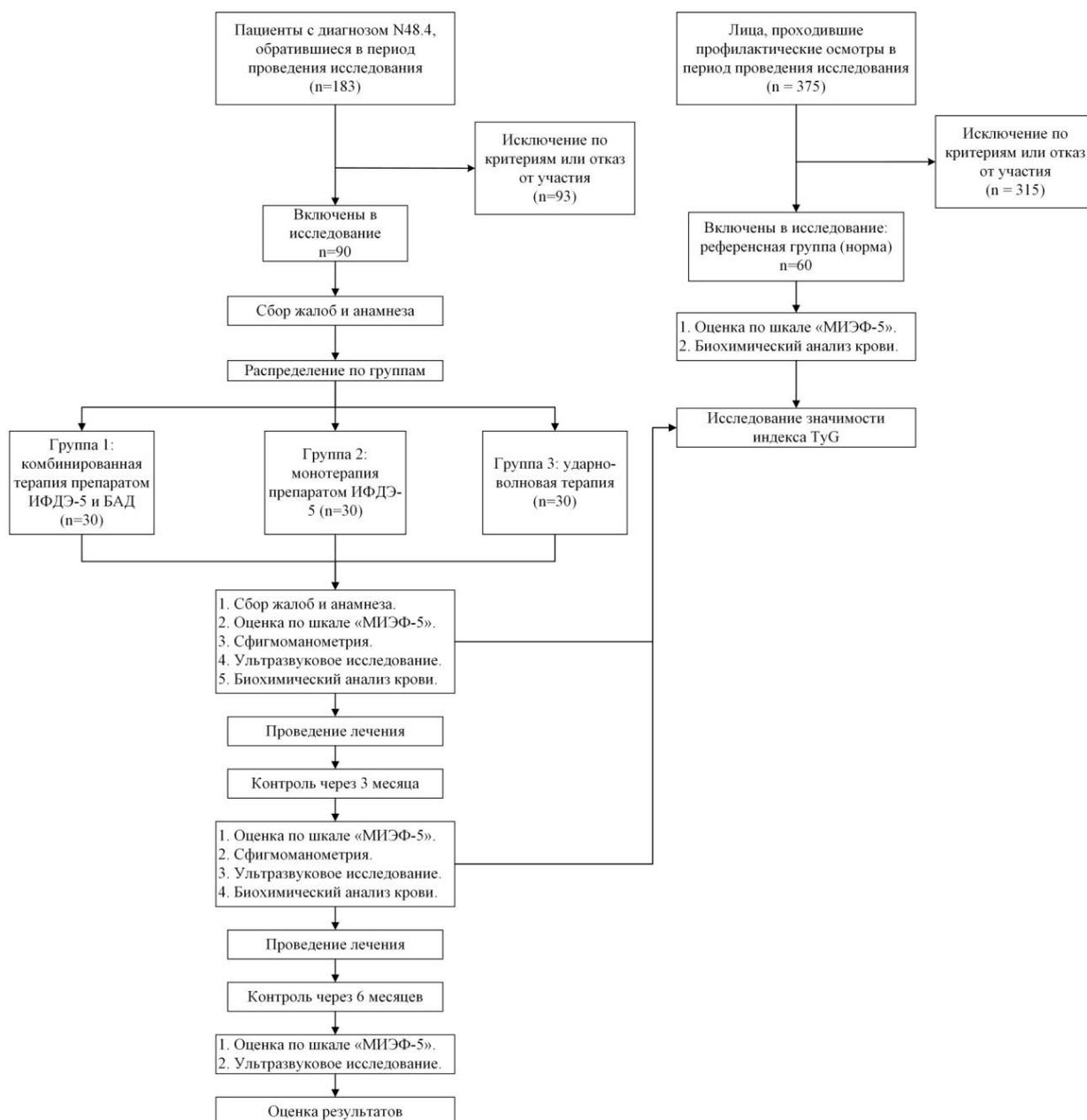


Рисунок 2.1. Схема общего хода исследования

Аналитическая часть представляла собой выборочный (селективный) обзор литературы, исследования аспектов патогенеза эректильной дисфункции, разработку прогностического и диагностического индекса, а также обобщение результатов работы и создание алгоритма персонализированного лечения пациентов с ЭД (выполнено с использованием методов анализа и синтеза, методов статистического анализа).

Клиническая часть выполнена в дизайне когортного проспективного исследования. В ее процессе сравнительно изучалась клиническая эффективность трех методов лечения эректильной дисфункции:

1. Комбинированная терапия: лекарственное средство – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (действующее вещество тадалафил в виде препарата «Сиалис®») и комплексный препарат, включающий действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум.

2. Монотерапия: лекарственное средство – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (действующее вещество тадалафил в виде препарата «Сиалис®»).

3. Физиолечение: ударно-волновая терапия.

Сопоставлялись функциональные результаты, результаты лабораторных и инструментальных исследований до и после лечения.

В клиническое исследование были включены:

1. Лица мужского пола старше 18 лет с эректильной дисфункцией (n=90), проходившие лечение с 2021 по 2022 гг. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Критерии включения:

– подписанное добровольное информированное согласие,
– эректильная дисфункция (диагноз с кодом N48.4 Импотенция органического происхождения в соответствии с «Международной классификацией болезней» 10-го пересмотра), вызванная метаболическими, эндокринными, васкулогенными причинами¹,

– отсутствие видимой органической патологии наружных половых

¹ Пациенты с васкулогенной ЭД включались в группу для ударно-волновой терапии

органов,

- желание вести регулярную половую жизнь.

Критерии исключения:

- эректильная дисфункция, вызванная нейрогенными, механическими, психогенными причинами,
- оценка по шкале «МИЭФ-5» менее 10 баллов,
- острое воспалительное, в т.ч. инфекционное заболевание,
- общесоматическое заболевание (болезни системы кровообращения, онкологические, системные поражения соединительной ткани, сахарный диабет 1 типа, почечная или печеночная недостаточность),
- признаки тромбозов кровеносных сосудов,
- наличие психического заболевания,
- нарушение свертываемости крови,
- прием гиполипидемических средств, антикоагулянтов
- наличие кардиостимулятора,
- открытая раневая поверхность в области воздействия (для ударно-волновой терапии).

Вся совокупность пациентов была разделена на три группы:

Группа 1 (n=30) – комбинированная терапия;

Группа 2 (n=30) – монотерапия;

Группа 3 (n=30) – ударно-волновая терапия.

2. Лица мужского пола (n=60) старше 18 лет, проходившие профилактические осмотры (мероприятия по диспансеризации) с 2018 по 2022 гг. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие,
- индекс массы тела $\geq 18,5$ и < 30 (нормальный или избыточный вес).

Критерии исключения:

- эректильная дисфункция,

- заболевания мочеполовой системы,
- средний или высокий кардиологический риск,
- хроническое неинфекционное заболевание,
- общесоматическое заболевание (болезни системы кровообращения, онкологические, системные поражения соединительной ткани, сахарный диабет 1 типа, почечная или печеночная недостаточность),
- наличие психического заболевания,
- признаки тромбозов кровеносных сосудов,
- нарушение свертываемости крови,
- прием гиполипидемических средств, антикоагулянтов
- наличие кардиостимулятора.

Выборка - референсная группа (норма) - сформирована случайным путем из условно здоровых мужчин старше 18 лет, с учетом требуемой структуры возрастного распределения. В исследовании использованы данные лабораторных биохимических исследований (уровень триглицеридов, глюкозы) референсной группы (норма).

В группу 1 (n=30) вошли пациенты в возрасте от 28 до 58 лет (средний возраст $39,7 \pm 8,0$, медиана 40,5). Средняя длительность заболевания составляла $14,7 \pm 15,4$ месяцев (медиана 12)

В группу 2 (n=30) вошли пациенты в возрасте от 27 до 59 лет (средний возраст $37,6 \pm 7,5$, медиана 40). Средняя длительность заболевания составляла $12,4 \pm 12,6$ месяцев (медиана 12).

В группу 3 (n=30) вошли пациенты только с васкулогенной эректильной дисфункцией в возрасте от 29 до 54 лет (средний возраст $36,8 \pm 5,9$, медиана 39). Средняя длительность заболевания составляла $12,6 \pm 9,5$ месяцев (медиана 11).

В референсную группу вошли 60 условно здоровых мужчин в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст $41,3 \pm 9,4$, медиана 40).

По возрастному распределению, средней длительности основного заболевания все группы, за исключением референсной, были эквивалентны (детальный анализ длительности жалоб изучен в основной части исследования).

Отсутствовали между группами различия по наличию соматической патологии, не входящей в критерии исключения. Также отсутствовали различия по индексу массы тела. В каждой группе этот показатель был в пределах 18-30 кг/м² (в среднем – 27).

Наблюдение за пациентами (n=90) велось в течение 6-ти месяцев. Референсная группа (n=60) обследована однократно.

Инструментальные и лабораторные исследования в полном объеме (сфигмоманометрия, ультразвуковое исследование, биохимический анализ крови) выполнялись пациентам групп 1, 2 и 3 (n=90).

Диагностические исследования

Расспрос. В процессе сбора жалоба и анамнеза пациентам предлагалось заполнить опросник - «Международный индекс эректильной функции» пятого пересмотра (МИЭФ-5) (приложение 1).

Ультразвуковое исследование и фармакодупплерография сосудов полового члена. Ультразвуковые исследования проводили на аппарате «Dopplex Assist Range» по стандартной методике через 5 и 10 минут после инъекции алпростадилла (синтетического аналога естественного простагландина E1), то есть на фоне искусственной фармакологической эрекции. При этом использовали такие показатели качества фармакологической искусственной эрекции:

1. Латентное время (норма 5-7 минут).
 2. Продолжительность ответа (>20 минут).
 3. Шкала Юнема: ER0 - отсутствие ответа; ER1 - незначительная тумесценция (увеличение длины полового члена); ER2 - неполная тумесценция (увеличение диаметра полового члена); ER3 - полная тумесценция (максимальное увеличение диаметра при максимально возможной длине полового члена); ER4 - полуригидное состояние полового члена; ER5 - полноценная эрекция.
- Визуализировали и анализировали кровотоки в артериальном и венозном руслах, в том числе, в кавернозной и дорзальной артериях. Нормальным значением пиковой систолической скорости кровотока (ПСС) считали скорость, большую 30 см/с.

Сфизмоманометрия. Выполняли неинвазивное измерение артериального давления по методу Короткова. Исследование выполняли автоматическим тонометром «Omron M6». Выполняли три последовательных измерения, на основе которых вычислялось среднее давление систолического и диастолического давления, соответствующие средние значения включали в базу данных пациентов для последующего анализа.

Лабораторные исследования. Пациентам выполнялся биохимический анализ крови на анализаторе «Becman Coulter AU480». Оценивались уровень общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c). При этом придерживались следующих референсных значений:

- общий холестерин – <5,0 ммоль/л,
- ЛПНП – 1,3-4,5 ммоль/л,
- ЛПВП – <1,0 ммоль/л,
- триглицериды – <1,7 ммоль/л,
- глюкоза – 3,3-5,5 ммоль/л,
- гликированный гемоглобин (HbA1c) – <6%.

Индекс триглицериды/глюкоза (англ. «triglyceride glucose index (TyG)») вычисляли по формуле [163]:

$$TyG = \text{Натуральный логарифм [Уровень триглицеридов (мг/дл) x Уровень глюкозы (мг/дл)]/2}$$

Исходное референсное значение для наличия риска инсулинорезистентности у условно здорового человека – 4,49 (чувствительность 82,6%, специфичность 82,1%, площадь под характеристической кривой 0,889, 95% ДИ 0,854-0,924) [158].

Лечебные процедуры

Группа 1:

- ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа тадалафил в виде препарата «Сиалис®»; согласно инструкции по применению 5 мг, один раз в сутки, в одно и

то же время, вне зависимости от приёма пищи, в течение 90 дней;

– комплексный препарат в виде биологически активной добавки согласно инструкции по применению по 1 капсуле 2 раза в день во время еды, в течение 90 дней.

Группа 2: ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа тадалафил в виде препарата «Сиалис®»; согласно инструкции по применению 5 мг, один раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приёма пищи, в течение 90 дней.

Группа 3: Ударно-волновая терапия прибором «BTL-6000 SWT TOPLINE» (BTL Corporate) с датчиками диаметром 15 и 20 мм.

Методика проведения:

1. Положение пациента сидя в урологическом кресле или лежа на спине.
2. Кожа в области контакта с датчиком полностью покрывается контактными гелем.
3. Терапия осуществляется контактным путем, посредством прямого воздействия датчиком на область полового члена. Воздействие последовательно оказывают на 5 точек/зон, прикладывая к каждой из них датчик на 3 минуты. Точки/зоны: головка, ствол, корень, левая и правая ножки полового члена,
4. Параметры процедуры: давление от 1,5 до 2,5 бара, частота 12 Гц; на каждую точку подается 300 импульсов (1500 импульсов на процедуру).
5. Параметры курса: общая длительность 9 недель (3 недели лечения, 3 недели перерыв, 3 недели лечения), 2 процедуры в неделю; суммарно на курс 18000 импульсов.

Статистический анализ. В диссертации использованы различные методы статистического анализа в соответствии с руководствами по биомедицинской статистике.

1. Проверка гипотезы о распределении осуществлялась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.
2. Описательная статистика включала показатели: минимального и максимального значений, средняя арифметическая, среднее квадратическое отклонение, мода, медиана, интерквартильный размах.

3. Оценка различий и взаимосвязей оценивалась посредством парного t -критерия Стьюдента (при наличии нормального распределения), коэффициент ранговой корреляции Спирмена, W критерия Уилкоксона и критерия Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения).

4. Факторный анализ выполнен посредством логистической регрессии. Пригодность модели определялась значениями хи-квадрат и площади под характеристической кривой (ROC-анализ), стремящимся к 1,0.

5. Оценка вероятности развития исхода или осложнений оценивалась путем вычисления отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР). ОШ – числовое выражение взаимосвязи отсутствия или наличия конкретного исхода с отсутствием или наличием изучаемого фактора в выборке (ОШ $<$ 1 – вероятность развития исхода ниже в основной группе, ОШ=1 – различий между группами нет, ОШ $>$ 1 – вероятность развития исхода выше в основной группе). ОР – отношение риска развития определенного исхода или состояния (побочного эффекта, осложнения) у пациентов основной группы, в сопоставлении с контрольной группой (ОР $<$ 1 - в основной группе исход развивается реже, ОР=1 – различий между группами нет, ОР $>$ 1 - в основной группе исход развивается чаще).

6. Статистическая достоверность различий: « p » - вероятность случайного характера различий, различия достоверны при $p<0,05$; 95% доверительный интервал (ДИ) - результаты значимы в пределах рассчитанного интервала.

Математический анализ выполнен с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) и «Medcalc 18.2.1» (Medcalc Software Ltd, Бельгия).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКИ РИСКОВ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

3.1. Факторный анализ механизмов развития эректильной дисфункции

Как было показано в литературном обзоре (см. Главу 1), этиология и патогенез эректильной дисфункции отличаются многокомпонентностью, частой взаимосвязью и взаимным отягощением различных патологических механизмов. Персонализированный подход к лечению является современной концепцией, находящей все более широкое применение в урологии. Особенно индивидуализация тактики, как и в целом отношения к пациенту, важна в такой особенной сфере, как репродуктивное здоровье. В таком аспекте формирование программы лечения и реабилитации должно основываться на тонком знании вариантов механизмов патогенеза, формирование каждого конкретного из которых зависит от уникальной комбинации внешних и внутренних факторов. Именно учет таких факторов и создает возможность для индивидуализации тактики лечения пациента с ЭД.

Для реализации сказанного проведено комплексное изучение особенностей патогенеза эректильной дисфункции у совокупности лиц мужского пола старше 18 лет, обратившихся за медицинской помощью с 2021 по 2022 гг. по причине ЭД (n=90).

На первом этапе исследовано влияние анамнестических и иных факторов на показатели пенильного кровотока и биохимические показатели (соответствующие значения инструментальных и лабораторных исследований приведены подробно в следующей главе 4). На втором этапе влияние перечисленных выше факторов на показатели пенильного кровотока и биохимические показатели изучено методом множественной (многофакторной) регрессии.

На первом этапе, в процессе диагностического исследования проводился стандартный опрос пациентов, включавший сбор жалоб и анамнеза, в том числе, с

детализацией расспроса о проблемах урологического и андрологического характера. Такой подход позволил нам выявить несколько особенностей анамнеза и течения основного заболевания, то есть эректильной дисфункции, которые необходимо изучить более детально с точки зрения персонализации выбора и осуществления тактики лечения.

Определены следующие критичные анамнестические данные:

- осуществление самолечения препаратами ИФДЭ-5,
- осуществление самолечения иными средствами (т.н. «народной медицины»),
- наличие болезней мочеполовой системы (перенесенный острый простатит, хламидиоз, рубцовый фимоз).

С точки зрения особенностей развития и протекания ЭД выделены еще два фактора:

- наличие элементов психогенной эректильной дисфункции,
- наличие признаков эякуляторной дисфункции (ухудшение качества эякуляции, преждевременная эякуляция).

Соответствующие факторы были выявлены у 68 пациентов, что составило 75,6%.

Во всей выборке (n=90) фактор №1 – самолечение препаратами ИФДЭ-5 – отмечен у 20 пациентов (22,2%); фактор №2 – самолечение иными средствами – у 18 (20,0%). Почти на одном уровне были признаки эякуляторной дисфункции (фактор №5) и болезни мочеполовой системы в анамнезе (фактор №3) – 11 (12,2%) и 10 (11,1%) соответственно. Элементы психогенной ЭД (фактор №4) отмечены в 9 (10,0%) случаях.

Также, в качестве отдельных факторов нами изучены возраст и длительность жалоб.

Возраст пациентов, включенных в исследование, составлял от 25 до 59 лет, в среднем составляя $40,2 \pm 9,3$ года (рисунок 3.1). В целом, большинство пациентов (68,0%) находилось в возрасте 31-50 лет.

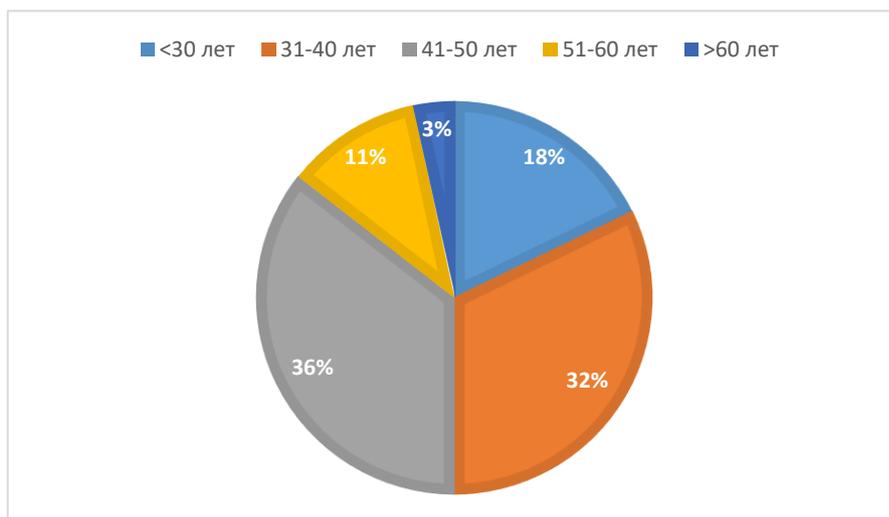


Рисунок 3.1. Возрастная структура пациентов (n=90)

Во всей изучаемой выборке длительность жалоб, связанных с ЭД, колебалась в диапазоне от 1 до 72 месяцев, составляя в среднем $13,5 \pm 13,9$ месяцев. Такое значение среднеквадратичного отклонения свидетельствует об очень значительном варьировании данного показателя, поэтому более целесообразно опираться на показатели моды и медианы, которые составляли 12 месяцев. Длительность жалоб от 1 до 3 месяцев зафиксирована у 30,0% пациентов. Примерно равные доли пациентов отмечали у себя жалобы, связанные с ЭД, в срок 6-12 месяцев и более 1 года – 27,0 и 28,0% соответственно (рисунок 3.2).

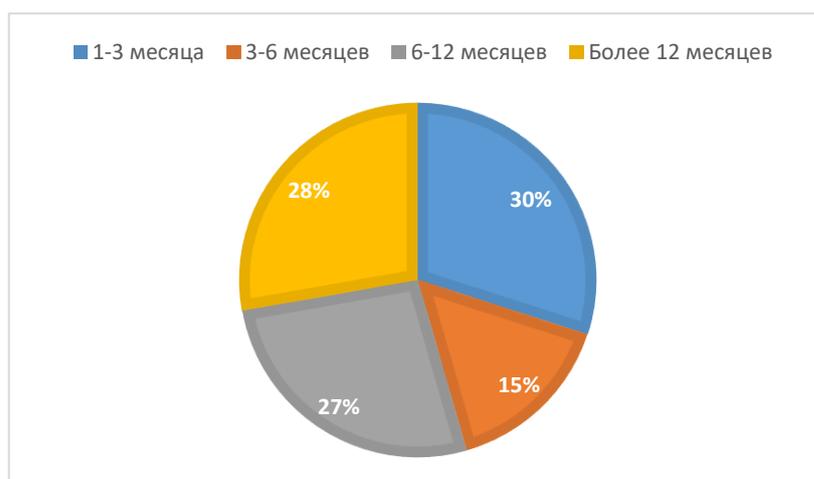


Рисунок 3.2. Структура длительности жалоб, связанных с эректильной дисфункцией, в изучаемой выборке пациентов (n=90)

На втором этапе, как было сказано выше, влияние перечисленных выше

факторов на показатели пенильного кровотока и биохимические показатели изучено методом множественной (многофакторной) регрессии.

Изучено влияние факторов на изменение балльных оценок по шкале «МИЭФ-5», соответствующие параметры регрессии представлены на рисунке 3.3. Установлено, что на степень изменения балльных оценок достоверно влияет длительность жалоб (значение коэффициента регрессии – $-0,0359$, $p=0,005$), наличие факторов самолечения, как препаратами ИФДЭ-5 (коэффициент – $-2,9860$, $p=0,000$), так и иными средствами (коэффициент – $2,2809$, $p=0,001$). Полагаем, что более значительное изменение балльных оценок у пациентов с соответствующими факторами связано с более выраженным психоэмоциональным переживанием. На фоне длительного течения болезни и безуспешных попыток самолечения пациент, наконец-то, получает корректную терапию, что и вызывает несколько завышенную самооценку исходов.

Шкаласамооценки_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	-.0234711	.0181309	-1.29	0.201	-.0598534	.0129112
Длительностьжалобмес	-.0359638	.0123002	-2.92	0.005	-.060646	-.0112815
фактор1	-2.986015	.7187755	-4.15	0.000	-4.428344	-1.543686
фактор2	2.280921	.6186726	3.69	0.001	1.039463	3.522378
фактор3	-.3110816	.585913	-0.53	0.598	-1.486802	.8646387
фактор4	-.1037399	.5662035	-0.18	0.855	-1.23991	1.032431
фактор5	-1.222757	.6412653	-1.91	0.062	-2.50955	.0640363
_cons	5.539106	.7929581	6.99	0.000	3.947919	7.130293

Рисунок 3.3. Параметры регрессии для изменения числа баллов по шкале самооценки (n=90)

Изучено влияние факторов на скорость кровотока в пенильных артериях, соответствующие параметры регрессии представлены на рисунке 3.4. Установлено, что указанные факторы не оказывают комплексного выраженного влияния на скорость кровотока в дорсальных артериях полового члена. Вместе с тем, есть определенная тенденция влияния фактора наличия в анамнезе болезней мочеполовой системы на скорость кровотока в левой дорсальной артерии (значение коэффициента регрессии – $-2,6590$, $p=0,037$), в левой кавернозной артерии

(коэффициент регрессии – -1,8603, $p=0,065$).

Артерия1_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]		
Возраст	.0228763	.030106	0.76	0.451	-.0375358	.0832883	Правая дорсальная артерия
Длительностьжалобмес	.020653	.0204243	1.01	0.317	-.0203313	.0616374	
фактор1	1.087728	1.193512	0.91	0.366	-1.307229	3.482686	
фактор2	-1.461038	1.027293	-1.42	0.161	-3.522453	.6003771	
фактор3	-1.4879433	.9728967	-0.50	0.618	-2.440203	1.464317	
фактор4	-1.43253	.9401696	-1.52	0.134	-3.319119	.4540582	
фактор5	-.0178653	1.064808	-0.02	0.987	-2.154559	2.118829	
_cons	1.822118	1.316691	1.38	0.172	-.8200156	4.464252	

Артерия2_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]		
Возраст	.0272451	.0383685	0.71	0.481	-.049747	.1042371	Левая дорсальная артерия
Длительностьжалобмес	-.0105117	.0260297	-0.40	0.688	-.0627442	.0417208	
фактор1	-.4078432	1.52107	-0.27	0.790	-3.460094	2.644408	
фактор2	1.189487	1.309233	0.91	0.368	-1.437681	3.816655	
фактор3	-2.659004	1.239907	-2.14	0.037	-5.147059	-.1709483	
фактор4	-1.72082	1.198198	-1.44	0.157	-4.12518	.6835406	
фактор5	-.6280319	1.357044	-0.46	0.645	-3.351139	2.095075	
_cons	.920325	1.678055	0.55	0.586	-2.446939	4.287589	

Артерия3_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]		
Возраст	.0496144	.0365903	1.36	0.181	-.0238093	.1230381	Правая кавернозная артерия
Длительностьжалобмес	-.0006166	.0248233	-0.02	0.980	-.0504283	.049195	
фактор1	-2.046165	1.450573	-1.41	0.164	-4.956953	.864624	
фактор2	-.1375374	1.248554	-0.11	0.913	-2.642944	2.36787	
фактор3	-1.608348	1.182441	-1.36	0.180	-3.981091	.7643935	
фактор4	-1.637974	1.142665	-1.43	0.158	-3.9309	.6549516	
фактор5	-.6523073	1.294149	-0.50	0.616	-3.249207	1.944592	
_cons	.6476843	1.600283	0.40	0.687	-2.563518	3.858887	

Артерия4_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]		
Возраст	.0213201	.0305061	0.70	0.488	-.0398948	.082535	Левая кавернозная артерия
Длительностьжалобмес	-.0290366	.0206957	-1.40	0.167	-.0705656	.0124924	
фактор1	1.199206	1.209373	0.99	0.326	-1.227579	3.625991	
фактор2	-2.165668	1.040946	-2.08	0.042	-4.254479	-.0768584	
фактор3	-1.86037	.985826	-1.89	0.065	-3.838574	.1178349	
фактор4	-2.063286	.9526639	-2.17	0.035	-3.974946	-.1516258	
фактор5	-.9931364	1.078959	-0.92	0.362	-3.158226	1.171953	
_cons	1.985624	1.334189	1.49	0.143	-.6916228	4.66287	

Рисунок 3.4. Параметры регрессии для скорости кровотока в пенильных артериях (n=90)

Также, с точки зрения статистики, на скорость кровотока в левой кавернозной артерии влияют самолечение иными средствами (коэффициент – -2,1656, $p=0,042$) и наличие у пациента элементов психогенной ЭД (коэффициент – -2,0632, $p=0,035$). Полагаем, что эти находки говорят о комплексном характере патогенеза ЭД: сосудистый механизм нарушения эрекции сочетается с психогенными элементами.

Заслуживает внимания влияние фактора наличия в анамнезе болезней мочеполовой системы. С учетом значительного разнообразия таких болезней в изучаемой выборке пациентов установить явные зависимости невозможно. В целом, этот вопрос требует отдельного изучения за рамками данного диссертационного исследования.

Изучено влияние перечисленных выше анамнестических факторов на уровни биохимических показателей крови, соответствующие параметры регрессии представлены на рисунках 3.5, 3.6.

Холестерин_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	-.003545	.0049266	-0.72	0.475	-.0134404	.0063503
Длительностьжадебмес	.0034963	.0033895	1.03	0.307	-.0033117	.0103044
фактор1	-.3005278	.1953526	-1.54	0.130	-.6929051	.0918495
фактор2	.1617164	.1685705	0.96	0.342	-.1768674	.5003002
фактор3	.3393452	.1756761	1.93	0.059	-.0135107	.6922201
фактор4	.3584074	.1542018	2.32	0.024	.048684	.6681307
фактор5	-.440149	.1763047	-2.50	0.016	-.7942675	-.0860305
_cons	-.1640862	.2155909	-0.76	0.450	-.5971133	.268941

Холестерин

ЛПНП_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	.0015336	.0059731	0.26	0.798	-.0104638	.013531
Длительностьжадебмес	-.0013763	.0041096	-0.33	0.739	-.0096306	.006878
фактор1	-.2261864	.2368517	-0.95	0.344	-.7019171	.2495443
фактор2	.2906716	.2043802	1.42	0.161	-.1198382	.7011813
фактор3	.1909159	.2129953	0.90	0.374	-.2368978	.6187296
фактор4	.086238	.1869591	0.46	0.647	-.2892805	.4617565
фактор5	-.0981495	.2137575	-0.46	0.648	-.527494	.3311951
_cons	-.2325287	.2613893	-0.89	0.378	-.7575447	.2924872

ЛПНП

ЛПВП_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	.0003118	.0052939	0.06	0.953	-.0103213	.010945
Длительностьжадебмес	-.0037964	.0036423	-1.04	0.302	-.0111121	.0035193
фактор1	-.0169555	.2099187	-0.08	0.936	-.4385895	.4046785
фактор2	.0048054	.1811396	0.03	0.979	-.3590241	.368635
фактор3	-.0203601	.188775	-0.11	0.915	-.3995259	.3588057
фактор4	-.1262066	.1656995	-0.76	0.450	-.4590238	.2066107
фактор5	-.06114	.1894505	-0.32	0.748	-.4416625	.3193826
_cons	.1893194	.231666	0.82	0.418	-.2759955	.6546343

ЛПВП

Рисунок 3.5. Параметры регрессии для уровней общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности в крови (n=90)

Триглицериды_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	-.0015713	.0040221	-0.39	0.698	-.00965	.0065073
Длительностьжалобмес	-.001238	.0027672	-0.45	0.657	-.0067962	.0043201
фактор1	-.1835714	.1594877	-1.15	0.255	-.5039119	.1367691
фактор2	.1758469	.1376225	1.28	0.207	-.100576	.4522699
фактор3	.0463626	.1434236	0.32	0.748	-.2417122	.3344375
фактор4	.0624434	.1258918	0.50	0.622	-.1904176	.3153045
фактор5	-.0545271	.1439368	-0.38	0.706	-.3436328	.2345785
_cons	.0105301	.1760105	0.06	0.953	-.3429973	.3640576

Триглицериды

Глюкоза_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	-.01174	.006587	-1.78	0.081	-.0249703	.0014903
Длительностьжалобмес	.0025069	.0045319	0.55	0.583	-.0065956	.0116094
фактор1	-.4142061	.2611908	-1.59	0.119	-.9388233	.1104111
фактор2	.5099559	.2253825	2.26	0.028	.0572618	.96265
фактор3	.3323407	.2348829	1.41	0.163	-.1394355	.804117
фактор4	.1486401	.2061712	0.72	0.474	-.265467	.5627472
фактор5	-.1801013	.2357234	-0.76	0.448	-.6535657	.2933631
_cons	.1842256	.2882499	0.64	0.526	-.3947415	.7631927

Глюкоза

HbA1c_del	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Возраст	-.0065593	.0046374	-1.41	0.163	-.0158737	.0027551
Длительностьжалобмес	.0014381	.0031905	0.45	0.654	-.0049703	.0078465
фактор1	-.223279	.1838843	-1.21	0.230	-.5926214	.1460635
фактор2	.2239212	.1586744	1.41	0.164	-.0947858	.5426281
фактор3	.2246148	.1653629	1.36	0.180	-.1075264	.5567559
фактор4	.131456	.1451492	0.91	0.369	-.1600848	.4229969
фактор5	-.1269684	.1659546	-0.77	0.448	-.4602981	.2063613
_cons	.1478798	.2029345	0.73	0.470	-.2597262	.5554858

HbA1c

Рисунок 3.6. Параметры регрессии для уровней триглицеридов, глюкозы и гликированного гемоглобина в крови (n=90)

Выявлена статистически значимая взаимосвязь наличия факторов №4 и 5 с уровнем общего холестерина. Для фактора «элементы психогенной ЭД» значение коэффициента регрессии составило 0,3584 ($p=0,024$), для признаков эякуляторной дисфункции – -0,4401 ($p=0,016$). Полагаем, что повышенный уровень общего холестерина указывает на комбинированный характер ЭД, то есть психогенные нарушения представляют собой лишь один из компонентов патогенеза эректильной дисфункции. Важна взаимосвязь повышенного уровня общего холестерина и развития эякуляторной дисфункции в виде ускоренного семяизвержения, снижения качества эякуляции. Данный аспект необходимо учитывать в контексте персонализированного лечения, более того – патогенетически обоснованного персонализированного лечения. Также нами выявлено, что с уровнем глюкозы имел статистически значимую взаимосвязь фактор самолечения ЭД иными средствами: значение коэффициента регрессии было 0,5099 ($p=0,028$). Эта

последняя находка не несет, на наш взгляд, патогенетического или клинического значения.

Примечательно, что возраст пациента не оказывал значимого влияния на изменения балльных самооценок по шкале «МИЭФ-5», показатели пенильного кровотока и биохимические параметры крови у пациентов с эректильной дисфункцией.

Сводные данные о статистически достоверном влиянии факторов в наглядном виде представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1. Влияние анамнестических и иных факторов на течение эректильной дисфункции

Фактор	Оценки по шкале «МИЭФ-5»	Скорость кровотока в пенильных артериях	Биохимические показатели крови
1. Самолечение препаратами ИФДЭ-5	+	-	-
2. Самолечение иными средствами	+	+	+
3. Болезни мочеполовой системы	-	+	-
4. Элементы психогенной ЭД	-	+	+
5. Признаки эякуляторной дисфункции	-	-	+
6. Длительность жалоб	+	-	-

Сводное представление данных наглядно подчеркивает сказанное выше. В основе патогенеза эректильной дисфункции лежит комбинация общесоматических (эндокринных, сосудистых) и психогенных факторов. Сдвиги в биохимических параметрах крови, прежде всего в уровне общего холестерина, могут рассматриваться как фактор риска дополнительного развития эякуляторной

дисфункции. Самолечение ассоциируется с ухудшением общего и локального состояния и чревато прогрессированием ЭД.

Таким образом, внимание следует обратить на наличие взаимосвязи уровня общего холестерина с элементами психогенной ЭД – это свидетельство комплексного патогенеза эректильных нарушений даже на фоне явного провоцирующего анамнестического фактора (неудачный половой акт с новым половым партнером, смерть супруги и т.д.). Наличие психогенного компонента не должно исключать комплексный подход к лечению ЭД, с вниманием к комплексному воздействию на организм пациента. По нашим данным, повышенный уровень общего холестерина ассоциируется с развитием нарушений эякуляции, что значительно утяжеляет состояние пациентов с ЭД. Комплексная сексуальная дисфункция негативным образом сказывается на психоэмоциональном состоянии больных, требует более сложного и длительного лечения, чревата худшими исходами. Патогенетически обусловленная терапия ЭД должна включать стабилизацию уровня общего холестерина.

Для дальнейших этапов исследования совокупность лиц мужского пола старше 18 лет, обратившихся за медицинской помощью с 2021 по 2022 гг. по причине ЭД, была разделена на 3 группы, детально описанные в главе 2.

3.2. Разработка патогенетически обоснованного способа оценки риска эректильной дисфункции

Как было показано в литературном обзоре (см. Главу 1), в настоящее время нет общепринятой позиции относительно взаимосвязи уровня триглицеридов и эректильной дисфункции. В исследованиях получены противоречивые данные. Тем не менее ряд авторов все же продемонстрировал наличие статистически значимой зависимости. Наличие таких результатов позволило провести мета-анализ объединенных данных и определить отношение шансов развития ЭД при наличии повышенного уровня триглицеридов в 1,26 95% ДИ 1,12–1,43 (при умеренном уровне гетерогенности) [96].

С учетом того, что между эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом установлена четкая взаимосвязь, представляется актуальным изучить этот аспект более детально.

Известно, что резистентность к инсулину предшествует и способствует развитию диабета, при этом параллельным процессом является прогрессирование эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. На фоне резистентности нарастает уровень инсулина в сыворотке крови, что вызывает активацию симпатической нервной системы и прогрессирование атерогенных факторов риска. Вследствие поражения сосудистого русла развиваются, в том числе, нарушения эректильной функции. Гипергликемия вызывает реактивные окислительные процессы, которые потенциально могут приводить к развитию эластических волокон, нарушениям релаксации гладкой мускулатуры кавернозных тел полового члена, периферической невропатии и повреждению эндотелия. На фоне инсулинорезистентности, за счет повреждающего действия свободных радикалов и соответствующей и эндотелиальной дисфункции, происходит избыточное накопление оксида азота (NO) в тканях. Также, ранее в научных публикациях показано, что инсулинорезистентность сама по себе является независимым предиктором ЭД [147, 153].

В последние годы для быстрой оценки риска инсулинорезистентности используют индекс триглицериды/глюкоза, также называемый «индекс TyG» (от англ. «triglyceride glucose index (TyG)»). Изначально индекс применялся для оценки соответствующего риска у относительно здоровых людей, однако затем появились доказательства его применимости в качестве предиктора осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [124] и предиктора наличия атеросклероза, в том числе - на доклинической фазе течения этого заболевания [94, 108]. Известно, что чем выше значение индекса TyG, тем выше соответствующий риск повышения жесткости стенки артерий. Повышение жесткости обусловлено ремоделированием сосудистой стенки, которое связано с возрастом, наследственными и иными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперхолестеринемию и нарушения углеводного обмена

[173].

Исходя из сказанного, представляется целесообразным изучить возможность использования индекса TuG для оценки риска развития эректильной дисфункции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением.

Проведен анализ базовых средних значений индекса TuG в группах 1-3 в сравнении с референсной группой (норма). Исходные данные представлены в табл. 3.2. В группе 1 у двух пациентов отсутствовали полные данные биохимического исследования крови, поэтому из следующих ниже расчетов эти пациенты были исключены.

Таблица 3.2. Описательная статистика значений индекса TuG в группах исследования

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Референсная группа (норма)
N	28	30	30	60
Min	4,59	4,69	4,61	4,19
Max	4,96	5,09	5,14	4,69
Med	4,78	4,79	4,83	4,44*
95% ДИ	4,74-4,84	4,75-4,82	4,79-4,81	4,41-4,52
Интерквартильный размах	4,69-4,87	4,73-4,82	4,72-4,85	4,35-4,61

* Различия достоверны по сравнению с каждой из групп: для группы 1 - $U = 26,00$ ($p < 0,0001$), группы 2 - $U = 8,00$ ($p < 0,0001$), группы 3 - $U = 13,00$ ($p < 0,0001$).

В группе 1 медиана значений индекса TuG составила 4,78 (95% ДИ 4,74-4,84). Практически аналогичными были значения в группе 2 – 4,79 (95% ДИ 4,75-4,82). Чуть выше был уровень в группе 3 – 4,83 (95% ДИ 4,79-4,81). Однако, доверительные интервалы во всех случаях практически совпадали, статистически значимых различий средних значений индекса TuG между группами не было.

В референсной группе медиана значений индекса TuG была меньше и

составляла 4,44 (95% ДИ 4,41-4,52). Обращает на себя внимание, что интерквартильный размах (то есть интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки) в референсной группе содержит меньшие значения (4,35-4,61), чем в группах 1-3 (в которых диапазоны интерквартильного размаха очень близки и пересекаются).

Проведено последовательное сравнение средних значений индекса TuG каждой группы с референсной группой.

В группах сравнения отсутствовала нормальность распределения, поэтому нами использован U-критерий Манна-Уитни. В результате анализа установлено, что различия значений индекса TuG между каждой из групп и референсной группой носили статистически значимый характер: группа 1 - $U = 26,00$ ($p < 0,0001$); группа 2 - $U = 8,00$ ($p < 0,0001$); группа 3 - $U = 13,00$ ($p < 0,0001$).

Таким образом, выявлен факт повышения уровня индекса TuG у пациентов, страдающих ЭД.

При объединении данных групп 1-3 в одну выборку (в ней отмечается нормальное распределение) и ее сравнении с референсной группой (норма) отмечается тот же результат: уровень индекса TuG взаимосвязан с наличием ЭД (t-критерий равен 11,218, $p < 0,0001$).

Далее, для подтверждения взаимосвязи индекса TuG и наличия эректильной дисфункции использована логистическая регрессия. Проанализированы данные пациентов из групп 1, 2 и 3 до лечения. В качестве независимых переменных использованы возраст, уровень общего холестерина и индекс TuG; зависимой переменной – наличие ЭД в соответствии со шкалой «МИЭФ-5».

Установлено, что переменная «Возраст» не оказывала значимого влияния, в отличие от переменных «Общий холестерин» (коэффициент регрессии 1,89332, $p = 0,0447$) и «Индекс TuG» (коэффициент регрессии 17,00121, $p = 0,0022$). Соответствующие значения отношения шансов приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Отношения шансов развития эректильной дисфункции на фоне

влияния изучаемых факторов

Переменная	Отношение шансов	95% ДИ
Индекс TuG	24,2E+006	456,9762 - 1,28E+012
Возраст	0,9146	0,8159 - 1,0252
Общий холестерин	6,6414	1,0457 - 42,1803

Пригодность модели подтверждается значением хи-квадрат 51,887 при $p < 0,0001$ и значением площади под характеристической кривой 0,977 (95% ДИ 0,892-0,999, $p=0,0155$).

С целью поиска взаимосвязи между степенью тяжести ЭД и значениями индекса TuG мы провели статистический анализ, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Установлено, что между уровнем балльной самооценки по шкале «МИЭФ-5» и значениями индекса TuG есть значимая взаимосвязь ($\rho=0,554$, $p=0,0015$). Таким образом, мы подтвердили корректность литературных данных на репрезентативном клиническом материале. Однако, далее для более детального выявления взаимосвязи значений индекса TuG и степени тяжести ЭД мы разделили базовые данные пациентов, исходя из балльных оценок по шкале «МИЭФ-5». У пациентов с легкой степенью выраженности ЭД зафиксирована достоверная взаимосвязь между уровнем самооценки и значениями индекса TuG ($z=-5,923$, $p < 0,0001$). Впрочем, аналогичная ситуация имела место и для пациентов со средней степенью тяжести ЭД – взаимосвязь также была статистически значимой ($z=7,253$, $p < 0,0001$). Указанные результаты отличаются новизной.

Для уточнения прогностической значимости индекса TuG нами построена еще одна логит-модель, пригодность которой подтверждается значением хи-квадрат 73,681 при $p < 0,0001$ и значением площади под характеристической кривой 0,978 (95% ДИ 0,921-0,997). Согласно этой модели, увеличение значения индекса TuG на 0,1 достоверно повышает шанс наличия ЭД на 19,7 единиц или на 0,5% ($p=0,0001$).

Таким образом, значение индекса TuG достоверно взаимосвязано с наличием

эректильной дисфункции и ее степенью тяжести, а значит индекс может использоваться в качестве предиктора ее развития. Вместе с тем, полагаем возможным использовать индекс и в качестве показателя эффективности лечения ЭД. Однако, для этого необходимо определение соответствующего референсного значения.

Для определения референсного значения индекса TuG, с точки зрения предикции риска ЭД, нами использованы данные пациентов из всех групп исследования. Мы посчитали целесообразным оценить применимость общепринятого референсного значения индекса (4,49 [158]) для определения наличия риска инсулинорезистентности у условно здорового человека.

На первом этапе, оценив диапазон значений индекса TuG у всех включенных в исследование лиц, мы эмпирическим путем предположили возможность увеличения референсного значения до 5,0. Соответственно, мы разделили всех лиц, включенных в исследование, на три категории: со значением индекса TuG менее или равно 4,49, от 4,49 до 5,0, более 5,0. Для соответствующих категорий были определены средние значения балльных самооценок по шкале «МИЭФ-5»: $27,01 \pm 2,3$, $18,6 \pm 4,7$, $16,2 \pm 1,7$ соответственно. Определена статистическая значимость различий средних (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Статистические коэффициенты сравнения средних значений оценок по шкале «МИЭФ-5»

Значимость различий	Категории		
	1 и 2	1 и 3	2 и 3
t-критерий	-8,045	-10,681	-1,236
p	0,0001	0,0001	0,2207

Как следует из приведенных данных, различия в балльных оценках по шкале «МИЭФ-5» имеют статистическую значимость при сравнении категорий 1 и 2, 1 и 3, то есть – при превышении референсного значения индекса TuG в 4,49. Однако, различия между категориями 2 и 3 не имеют значимости. Следовательно, с клинической точки зрения, достаточно считать, что риск развития ЭД возникает

при превышении значения индекса TuG в 4,49. Увеличение порогового уровня до 5,0 не имеет смысла.

На втором этапе нами определено отношение шансов развития ЭД при увеличении значения индекса TuG более 4,49. Установлено, что соответствующее отношение шансов составляет 114,0 (95% ДИ 13,7-947,7, $z=4,383$, $p<0,0001$). Полученное значение многократно превышает единицу, следовательно, 4,49 можно считать референсным значением для определения риска ЭД.

Таким образом, индекс триглицериды/глюкоза (индекс TuG) является предиктором риска развития эректильной дисфункции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением сосудистого русла. Повышение значения индекса TuG более 4,49 является косвенным показанием для патогенетически обоснованной терапии.

Подводя итог, можно утверждать следующее. Нами выявлено достоверное повышение уровня индекса триглицериды/глюкоза (TuG) у пациентов, страдающих ЭД. Повышенные значения уровня общего холестерина и индекса TuG также достоверно повышают риск развития эректильной дисфункции.

Установлена значимая взаимосвязь между уровнем самооценки по шкале «МИЭФ-5» и значениями индекса TuG: меньшая сумма баллов обусловлена более высокими значениями индекса. Данная взаимосвязь достоверна для лиц, страдающих ЭД легкой и средней степени тяжести. Соответственно, индекс TuG может использоваться как предиктор эректильной дисфункции. Установлено референсное значения индекса TuG - 4,49. Доказано, что превышение референсного значения достоверно и очень значительно повышает риск развития ЭД, более того – увеличение индекса более 4,49 может служить косвенным показанием для назначения патогенетически обоснованной терапии (безусловно, на фоне релевантной клинической картины).

Исходя из сказанного в этой главе полагаем целесообразным применить для лечения эректильной дисфункции принципы метаболической терапии. К таковым будет относиться назначение комбинации фармацевтических средств: ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа и препарата, направленного на нормализацию

артериального давления (особенно при наличии метаболического синдрома), уровней общего холестерина, глюкозы, триглицеридов, показателей жирового обмена, то есть – на защиту эндотелиальных клеток кавернозных тел полового члена.

Для достижения поставленных задач можно использовать различные фармацевтические средства, однако, наша гипотеза состоит в том, что комбинированное использование ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа и комплекса аллицина, таншинона ПА и хрома позволит повлиять на ключевые звенья патогенеза ЭД, обеспечив выраженный клинический эффект.

Выбор действующих веществ обусловлен следующим. Вещество аллицин (S-аллилцистеин) ингибирует действие ангиотезин-превращающего фермента, снижая артериальное давление. Вещество таншинон ПА с одной стороны уменьшает повреждающий эффект гипергликемии за счет уменьшения апоптоза клеток кровеносных сосудов кавернозных тел, а с другой – снижает патологическое влияние атеросклеротического процесса за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы. Микроэлемент хром стимулирует утилизацию глюкозы и снижает уровень гликированного гемоглобина за счет прямого влияния на инсулиновые рецепторы. Также прием этого вещества (в форме пиколината хрома) снижает уровень общего холестерина и триглицеридов. В настоящее время есть фармацевтический препарат, включающий в свой состав указанные вещества. Более того, компонентами препарата дополнительно являются олеаноловая кислота, жирные масла и азотистые вещества (в составе вещества псиллиум), препятствующие всасыванию жиров и глюкозы в просвете кишечника за счет связывания желчных кислот и повышения вязкости кишечного содержимого.

Результативность соответствующей комбинированной патогенетически обусловленной терапии (ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа и комплексный препарат, включающий действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум) эректильной дисфункции будет изучена далее.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

4.1. Проспективное когортное исследование клинической эффективности консервативных методов лечения эректильной дисфункции

Сформулирована гипотеза о целесообразности комбинированной метаболической терапии эректильной дисфункции. Также сформулирована вторая гипотеза, которая первоначально состояла в том, что конкретная тактика консервативной терапии ЭД должна формироваться персонализировано; соответственно, ударно-волновая терапия будет столь же клинически эффективна, как и фармацевтические средства, при условии отбора пациентов с преобладанием васкулогенного патогенетического компонента ЭД над метаболическим.

Для проверки указанных гипотез проведено сравнительное изучение эффективности комбинированной патогенетически обусловленной терапии, монотерапии препаратом ИФДЭ-5 и ударно-волновой терапии эректильной дисфункции. Схемы лечения подробно описаны в главе 2. В срок 3 и 6 месяцев оценена результативность лечения, в том числе в сравнении. Оценка результатов проводилась на основе шкалы самооценки «МИЭФ-5», результатов фармакодоплерометрии дорсальных артерий полового члена, результатов лабораторных исследований.

Оценка биохимических показателей и метаболизма. С целью оценки системного влияния разных способов терапии ЭД пациентам в обеих группах выполнен биохимический анализ крови до начала лечения и спустя три месяца.

В таблице 4.1 приведены результаты исследования уровня общего холестерина (значимых различий до лечения в группах не было). В группе 1 у пациентов до начала лечения средний уровень общего холестерина составлял $5,41 \pm 0,38$ ммоль/л (изменяясь в диапазоне от 4,8 до 6,24 ммоль/л). В группе 2 средний уровень был $5,12 \pm 0,71$ ммоль/л (диапазон 3,8 - 6,3 ммоль/л). В группе 3

средний уровень был $5,23 \pm 0,29$ ммоль/л (диапазон 4,1 - 6,19 ммоль/л). Значимых различий между группами не было. Через 3 месяца средний уровень общего холестерина снизился в группе 1 на 0,45 единицы, в группах 2 и 3 – только на 0,04 и 0,06 единиц соответственно. Соответствующие значения стали $4,96 \pm 0,38$, $5,08 \pm 0,73$ и $5,16 \pm 0,24$ ммоль/л. Ключевым результатом здесь стала статистически достоверная разница ($t=-4,586$, $p<0,0001$) в уровнях общего холестерина до начала лечения и спустя три месяца у пациентов, получавших комбинированную патогенетически обусловленную терапию (группа 1); в то время, как в группах 2 и 3 изменения статистической значимости не имели (рисунок 4.1).

Таким образом, комбинированная патогенетически обусловленная терапия ЭД сопровождалась статистически достоверным снижением среднего уровня общего холестерина в сравнении с монотерапией препаратом ИФДЭ-5 и УВТ.

Таблица 4.1. Описательная статистика результатов биохимического анализа крови: общий холестерин, ммоль/л

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	5,41	0,38	5,26; 5,56	4,8	6,24	5,4	5,1	5,75
3 месяца	4,96	0,38	4,81; 5,10	4,2	5,4	5,05	4,7	5,25
Изменение	-0,45	0,39	-0,60; - 0,30	-1,6	0,1	-0,3	- 0,55	-0,2
Группа 2 (n=30)								
Базовый	5,12	0,71	4,86; 5,38	3,8	6,3	5,3	4,6	5,5
3 месяца	5,08	0,73	4,80; 5,35	3,7	6,4	5,2	4,5	5,5
Изменение	-0,04	0,16	-0,10; 0,02	-0,3	0,2	-0,1	-0,1	0,1
Группа 3 (n=30)								
Базовый	5,23	0,29	4,97; 5,39	4,1	6,19	5,4	4,6	5,3
3 месяца	5,16	0,24	4,92; 5,31	4,1	6,0	5,3	4,6	5,4
Изменение	-0,06	0,05	-0,19; 0,06	0,001	0,1	-0,1	-0,1	-0,1

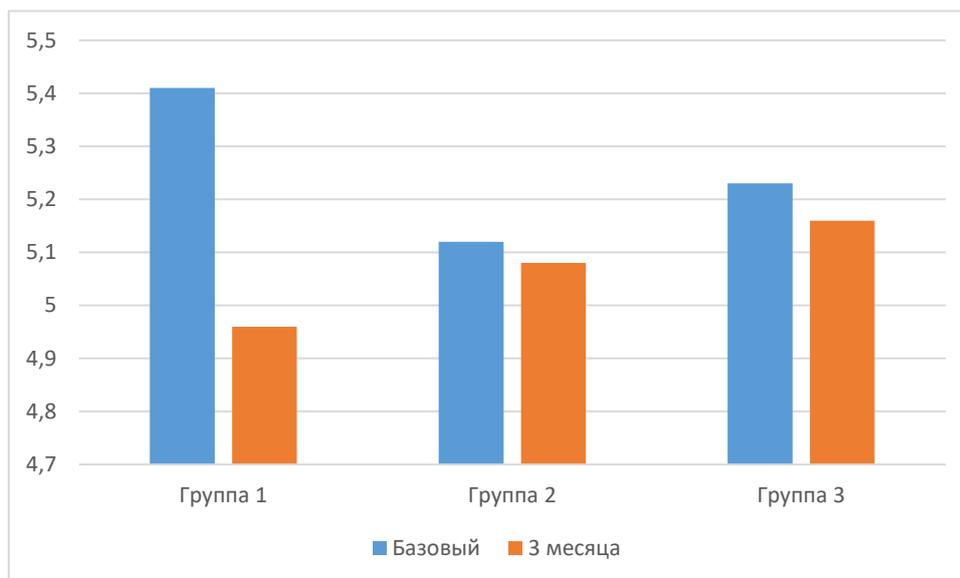


Рисунок 4.1. Динамика среднего уровня общего холестерина в группах наблюдения (ммоль/л)

В табл. 4.2 и 4.3 приведены результаты исследования уровня липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП). До лечения между значениями этих показателей статистически значимых различий между группами не было.

Уровень липопротеинов низкой плотности у пациентов группы 1 до начала лечения колебался в диапазоне от 0,7 до 4,9 ммоль/л, составляя в среднем $3,68 \pm 1,01$ ммоль/л. После трех месяцев патогенетически обусловленного лечения средний уровень ЛПНП стал составлять $3,31 \pm 1,03$ ммоль/л (при диапазоне от 0,7 до 4,3 ммоль/л). У пациентов группы 2 до начала терапии средний уровень ЛПНП составлял $3,82 \pm 0,90$ ммоль/л, спустя 3 месяца он немного возрос до $4,45 \pm 0,53$ ммоль/л. До начала терапии у пациентов группы 3 средний уровень ЛПНП был $3,71 \pm 1,03$ ммоль/л, а спустя 3 месяца – также незначимо возрос до $4,10 \pm 0,78$ ммоль/л.

Таким образом, на фоне метаболической терапии средний уровень ЛПНП в группе 1 снизился на 0,37 единицы, а в группах 2 и 3 – наоборот, даже увеличился. Различия между средними уровнями ЛПНП в группах пациентов до лечения значимости не имели, а после лечения приобрели статистическую значимость ($t=5,390$, $t=1,658$, $p<0,0001$).

Таблица 4.2. Описательная статистика результатов биохимического анализа крови: липопротеины низкой плотности, ммоль/л

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	3,68	1,01	3,28; 4,07	1,3	4,9	3,85	3,35	4,2
3 месяца	3,31	1,03	2,91; 3,71	0,7	4,3	3,7	3,1	3,95
Изменение	-0,37	0,43	-0,53; - 0,20	-2,3	0	- 0,275	- 0,45	-0,1
Группа 2 (n=30)								
Базовый	3,82	0,90	3,01; 4,19	1,4	4,9	3,87	3,5	4,3
3 месяца	4,45	0,53	4,25; 4,65	1,9	5,4	4,2	4,1	4,8
Изменение	0,63	0,2	0,00; 0,15	0,4	0,4	0,1	0,5	0,1
Группа 3 (n=30)								
Базовый	3,71	1,03	3,39; 4,10	1,3	4,8	3,88	3,33	3,7
3 месяца	4,10	0,78	3,43; 4,12	1,2	4,9	4,3	3,5	4,2
Изменение	0,41	0,29	0,04; 0,01	- 0,01	0,3	0,21	0	0,4

Средний уровень липопротеинов высокой плотности у пациентов группы 1 до начала лечения был $2,17 \pm 0,43$ ммоль/л, после лечения он немного увеличился (на 0,17 единицы), достигнув $2,34 \pm 0,38$ ммоль/л. У пациентов группы 2 базовый средний уровень ЛПВП составлял $1,99 \pm 0,41$ ммоль/л. После лечения он также немного возрос (на 0,22 единицы) до $2,21 \pm 0,39$ ммоль/л. В группе 3 наблюдалась аналогичная картина: небольшой прирост от базового уровня в $2,13 \pm 0,39$ до $2,18 \pm 0,38$ (0,05 единицы). Во все периоды наблюдения уровни ЛПВП в группах и между группами не имели статистически значимых различий. Во всех случаях есть тенденция к некоторому возрастанию уровня ЛПВП после проведенного лечения (рисунок 4.2).

Таблица 4.3. Описательная статистика результатов биохимического анализа крови: липопротеины высокой плотности, ммоль/л

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	2,17	0,43	2,00; 2,34	1,66	2,9	2,1	1,95	2,5
3 месяца	2,34	0,38	2,20; 2,49	1,4	2,8	2,45	2,15	2,625
Изменение	0,17	0,47	-0,01; 0,35	-0,2	1,77	0,2	-0,1	0,4
Группа 2 (n=30)								
Базовый	1,99	0,41	1,88; 2,10	1,4	2,7	2,0	1,87	2,4
3 месяца	2,11	0,39	1,99; 2,34	1,5	2,8	2,39	1,95	2,23
Изменение	0,22	-0,12	0,04; 0,25	-0,2	0,3	0,1	0,01	0,2
Группа 3 (n=30)								
Базовый	2,13	0,39	1,96; 2,21	1,7	2,6	2,2	1,91	2,48
3 месяца	2,18	0,38	1,98; 2,32	1,6	2,7	2,43	2,0	2,5
Изменение	0,05	-0,01	0,1; 0,2	-0,1	0,8	0,3	0,07	0,3

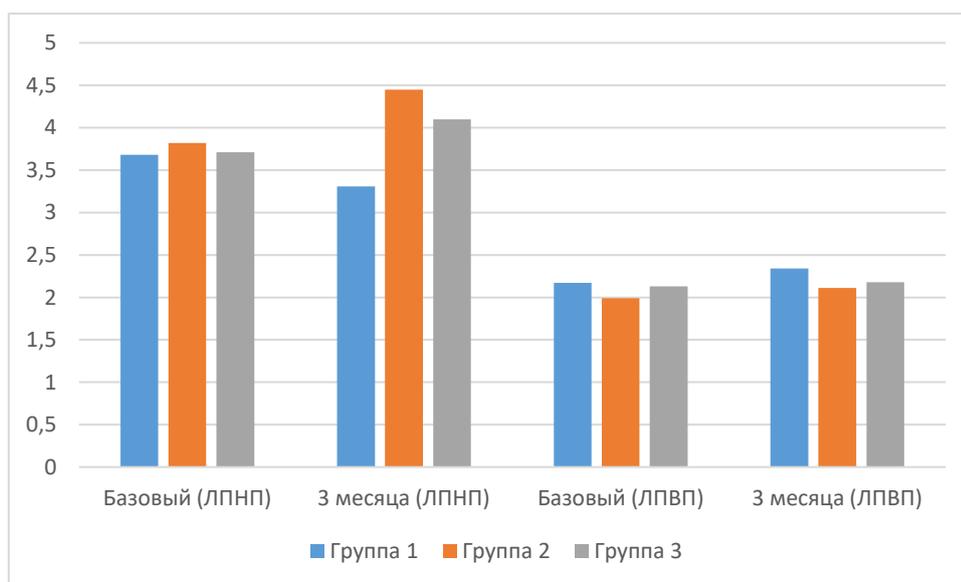


Рисунок 4.2. Динамика среднего уровня липопротеинов низкой и высокой плотности в группах наблюдения (ммоль/л)

Таким образом, на фоне комбинированной патогенетически обусловленной терапии ЭД наблюдалось статистически значимое снижение среднего уровня липопротеинов низкой плотности по сравнению с монотерапией препаратом ИФДЭ-5 и УВТ. Вместе с тем, во всех группах исследования отмечается тенденция к некоторому возрастанию уровня липопротеинов высокой плотности.

В табл. 4.4 приведены результаты исследования уровня триглицеридов. До лечения статистически значимых различий в значении этого показателя между группами не было.

Исходное содержание триглицеридов в крови пациентов группы 1 в среднем составляло $1,96 \pm 0,42$ ммоль/л, изменяясь в диапазоне от 0,92 до 2,8 ммоль/л. После комбинированного патогенетически обусловленного лечения уровень этого показателя снизился на 0,25 единицы и стал составлять $1,71 \pm 0,27$ ммоль/л (диапазон составил 1,29 - 2,2 ммоль/л). Это изменение носило статистически значимый характер ($t = -1,975$, $p < 0,0001$). В группе 2 базовое среднее значение составляло $1,89 \pm 0,42$ ммоль/л (диапазон от 1,3 до 2,4 ммоль/л). После стандартной монотерапии уровень триглицеридов у пациентов группы 2 фактически не изменился. В группе 3 базовое среднее значение составляло $1,94 \pm 0,39$ ммоль/л (диапазон от 1,1 до 2,4 ммоль/л). На фоне УВТ уровень триглицеридов также не изменился - $1,92 \pm 0,41$ ммоль/л.

Различия между уровнем триглицеридов в группе 1 и в группе 2 носили статистически значимый характер: t-критерий – 2,350, $p = 0,0222$; также, как и по сравнению в группе 1 и группе 3: t-критерий – 2,120, $p = 0,0383$.

Таким образом, на фоне комбинированной патогенетически обусловленной терапии ЭД отмечается статистически значимое снижение уровня триглицеридов относительно базового, исходного значения, а также между группами (рис. 4.3).

Таблица 4.4. Описательная статистика результатов биохимического анализа крови: триглицериды, ммоль/л

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	1,96	0,42	1,80; 2,12	0,92	2,4	1,95	1,8	2,2
3 месяца	1,71	0,27	1,68; 1,89	1,29	2,2	1,8	1,6	1,95
Изменение	-0,25	0,27	-0,28; - 0,07	-0,8	0,48	-0,1	- 0,35	- 0,08
Группа 2 (n=30)								
Базовый	1,89	0,42	1,55; 1,78	1,3	2,4	1,5	1,5	1,8
3 месяца	1,88	0,29	1,62; 1,84	1,4	2,6	1,7	1,5	1,8
Изменение	0,02	0,2	-0,01; 0,14	-0,3	0,5	0,2	-0,1	0,2
Группа 3 (n=30)								
Базовый	1,94	0,39	1,87; 2,03	1,1	2,4	1,89	1,8	2,2
3 месяца	1,92	0,41	1,71; 1,99	1,2	2,5	1,9	1,9	2,1
Изменение	0,02	0,2	-0,08; 0,11	0,1	0,07	0,1	0,1	0,2

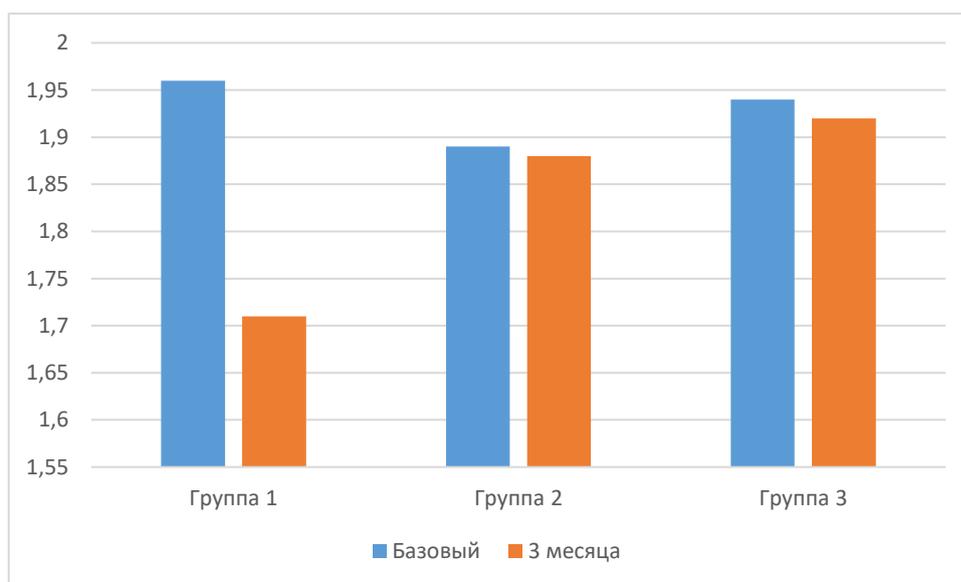


Рисунок 4.3. Динамика среднего уровня триглицеридов в группах наблюдения (ммоль/л)

В таблицах 4.5 и 4.6 приведены результаты исследования уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c). До лечения статистически значимых различий в уровнях этих показателей между группами не было.

В группе 1 базовый средний уровень глюкозы в крови составлял $5,44 \pm 0,99$ ммоль/л. После комбинированной патогенетически обусловленной терапии он снизился на 0,32 единицы и стал составлять $5,11 \pm 0,85$ ммоль/л (диапазон – 4,0-8,7 ммоль/л). В группе 2 также отмечено снижение среднего уровня глюкозы с $5,58 \pm 0,59$ ммоль/л до $5,56 \pm 0,35$ ммоль/л. В группе 3 на фоне УВТ средний уровень глюкозы незначительно возрос с $5,49 \pm 0,62$ до $5,52 \pm 0,44$ ммоль/л. Статистической значимости различия внутри групп 2 и 3 не достигали.

На фоне монотерапии и УВТ средний уровень глюкозы крови через 3 месяца был достоверно более высоким, чем при осуществлении патогенетически обусловленного лечения ($t=-2,681$, $p<0,0095$; $t=2,346$, $p=0,0224$).

Таблица 4.5. Описательная статистика результатов биохимического анализа крови: глюкоза, ммоль/л

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	5,44	0,99	5,05; 5,82	4,3	9,7	5,4	4,9	5,6
3 месяца	5,11	0,85	4,78; 5,44	4	8,7	4,9	4,7	5,3
Изменение	-0,32	0,46	-0,50; - 0,14	-1,2	0,8	-0,3	- 0,55	-0,15
Группа 2 (n=30)								
Базовый	5,58	0,59	5,36; 5,80	4,8	7,4	5,5	5,2	5,8
3 месяца	5,56	0,35	5,43; 5,69	5	6,4	5,5	5,4	5,7
Изменение	-0,02	0,41	-0,18; 0,13	-1	0,8	-0,1	-0,2	0,2
Группа 3 (n=30)								
Базовый	5,49	0,62	5,29; 5,76	4,2	9,4	5,5	4,7	5,7
3 месяца	5,52	0,44	5,11; 5,81	4,9	9,2	5,5	4,9	5,8
Изменение	0,02	0,21	-0,09; 0,14	0,8	0,01	0,01	0,1	0,1

Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов группы 1 до лечения был $5,33 \pm 0,58\%$. После лечения он снизился на 0,14 единицы и стал составлять $5,19 \pm 0,55\%$. В группе 2 средний уровень HbA1c до лечения был $5,35 \pm 0,41\%$, после - $5,38 \pm 0,33\%$. В группе 3 средний уровень этого показателя до УВТ составил $5,29 \pm 0,61\%$, а после физиолечения - $5,36 \pm 0,32\%$. Достоверных различий внутри и между группами пациентов в динамике гликированного гемоглобина не выявлено (рис. 4.4).

Таблица 4.6. Описательная статистика результатов биохимического анализа крови: гликированный гемоглобин (HbA1c), %

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	5,33	0,58	5,10; 5,56	4,3	6,4	5,4	4,9	5,8
3 месяца	5,19	0,55	4,98; 5,40	4,2	6	5,25	4,8	5,7
Изменение	-0,14	0,27	-0,24; - 0,03	-0,7	0,3	-0,1	-0,3	0,06
Группа 2 (n=30)								
Базовый	5,35	0,41	5,20; 5,51	4,4	6,6	5,2	5	5,5
3 месяца	5,38	0,33	5,25; 5,50	4,8	6	5,3	5,1	5,6
Изменение	0,02	0,33	-0,10; 0,15	-0,6	0,8	0,1	-0,2	0,2
Группа 3 (n=30)								
Базовый	5,29	0,61	5,04; 5,67	4,3	6,5	5,3	4,9	5,8
3 месяца	5,36	0,32	5,01; 5,62	4,5	6,1	5,4	4,8	5,8
Изменение	0,06	0,29	-0,02; 0,05	-0,7	0,3	-0,1	-0,1	0,05

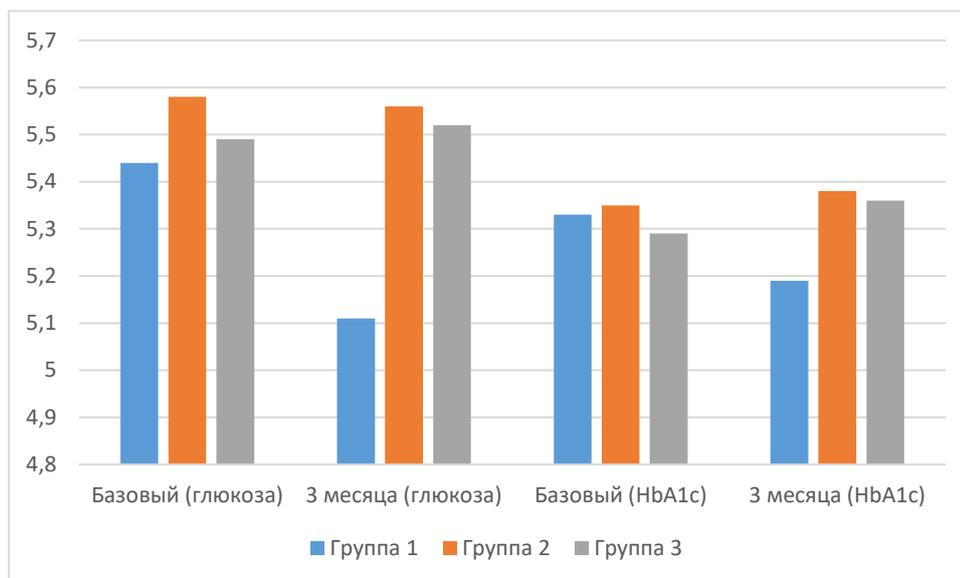


Рисунок 4.4. Динамика среднего уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в группах наблюдения (ммоль/л)

На фоне комбинированной патогенетически обусловленной терапии ЭД отмечается статистически достоверное снижение уровня глюкозы крови, вместе с тем, какие-либо значимые динамические изменения уровня гликированного гемоглобина отсутствуют.

Таким образом, комбинированная патогенетически обусловленная терапия ЭД характеризуется не только местными, но общесистемными положительными изменениями, что проявляется снижением в крови пациентов уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, а также – триглицеридов.

В контексте развития проблематики патогенетически обусловленной терапии эректильной дисфункции, как было показано нами выше, высока значимость индекса триглицериды/глюкоза.

Проведено сравнение значений индекса TuG в группах пациентов до и после лечения, соответствующие исходные данные представлены в табл. 4.7.

Базовое значение медианы индекса триглицериды/глюкоза в группе 1 составило 4,88 (95% ДИ 4,74-4,93), после 3 месяцев комбинированной патогенетически обусловленной терапии индекс снизился до 4,36 (95% ДИ 4,11-4,89). В группе 2 аналогичные значения составили 4,85 (95% ДИ 4,75-4,91) и 4,87 (95% 4,71-5,22 ДИ) соответственно. В группе 3 – 4,83 (95% ДИ 4,79-4,81) и 4,85

(95% 4,72-5,01ДИ) соответственно.

В группах отсутствовало нормальное распределение, поэтому для оценки различий использован *W* критерий Уилкоксона. В группе 1 различия в уровнях индекса *TyG* до и после лечения носили статистически значимый характер ($W=3,074$, $p=0,0021$). В группах 2 и 3 значимые различия отсутствовали. Таким образом, комбинированная патогенетически обоснованная терапия привела к достоверному снижению индекса *TyG* и соответствующему уменьшению риска инсулинорезистентности (как и последующего каскада негативных процессов).

Таблица 4.7. Описательная статистика значений индекса *TyG* в группах пациентов до и после лечения

Параметр	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=30)	
	Базовый	3 месяца	Базовый	3 месяца	Базовый	3 месяца
Min	4,59	4,48	4,69	4,67	4,61	4,63
Max	5,13	4,96	5,09	5,12	5,14	5,13
Med	4,88	4,36	4,85	4,87	4,83	4,85
95% ДИ	4,74-4,93	4,11- 4,89	4,75-4,91	4,71- 5,22	4,79-4,81	4,72- 5,01
P	-	0,0021	-	0,0937	-	0,1023

Результаты биохимического исследования явным образом отражают положительное воздействие комбинированной патогенетически обоснованной терапии.

Сфигмоманометрия (неинвазивное измерения артериального давления по методу Короткова). Пациентам групп 1-3 во время повторных врачебных приёмов выполнялось измерение артериального давления по стандартной методике. Сводные результаты измерений представлены в таблицах 4.8 и 4.9.

Таблица 4.8. Описательная статистика результатов исследования систолического

артериального давления

Период	Параметр				
	Mean	SD	Min	Max	Med
Группа 1 (n=30)					
Базовый	123,5	4,39	120,0	125,0	122,5
3 месяца	114,8	5,33	115,0	125,0	110,0
t-критерий	-5,290, p<0,0001 7,067, p<0,0001		-	-	-
Группа 2 (n=30)					
Базовый	125,0	3,71	115,0	130,0	125,0
3 месяца	123,3	4,01	120,0	130,0	120,0
t-критерий	1,670		-	-	-
Группа 3 (n=30)					
Базовый	124,5	4,03	120,0	135,0	124,0
3 месяца	123,8	4,5	120,0	130,0	122,0
t-критерий	1,986		-	-	-

Таблица 4.9. Описательная статистика результатов исследования диастолического артериального давления

Период	Параметр				
	Mean	SD	Min	Max	Med
Группа 1 (n=30)					
Базовый	78,5	3,51	70,0	80,0	80,0
3 месяца	79,3	4,30	70,0	85,0	80,0
t-критерий	0,822		-	-	-
Группа 2 (n=30)					
Базовый	77,3	2,54	70,0	80,0	75,0
3 месяца	72,7	4,49	75,0	80,0	70,0
t-критерий	-4,950		-	-	-
Группа 3 (n=30)					

Базовый	78,1	2,94	70,0	85,0	70,0
3 месяца	76,9	4,38	70,0	85,0	70,0
t-критерий	-2,252		-	-	-

Исходно у пациентов группы 1 уровень систолического давления колебался от 120,0 до 125,0 мм рт. ст., составляя в среднем $123,5 \pm 4,39$ мм рт. ст.; диастолического – от 70,0 до 80,0, в среднем - $78,5 \pm 3,51$ мм рт. ст. В группе 2 соответствующие диапазоны составили 115,0-130,0 и 70,0-80,0; средние значения систолического и диастолического давления были $125,0 \pm 3,71$ и $77,3 \pm 2,54$ мм рт. ст. соответственно. Исходный уровень систолического давления у пациентов группы 3 колебался от 120,0 до 135,0 мм рт. ст., составляя в среднем $124,5 \pm 4,03$ мм рт. ст.; диастолического – от 70,0 до 85,0, в среднем - $78,1 \pm 2,94$ мм рт. ст.

Исходно, различия средних значений систолического и диастолического артериального давления в группах пациентов были минимальны и не достигали статистической значимости.

На фоне комбинированной патогенетически обоснованной терапии в группе 1 через три месяца отмечено снижение среднего значения систолического артериального давления до $114,8 \pm 5,3$ мм рт. ст. соответственно. Различие имеет статистическую значимость: t-критерий составляет -5,290, $p < 0,0001$. Среднее значение диастолического давления несколько увеличивается (до $79,3 \pm 4,3$ мм рт. ст.), но статистической значимости это различие не имеет.

На этом фоне в группах 2 и 3 различия средних значений (как систолического, так и диастолического артериального давления) на базовом уровне и через 3 месяца отсутствовали.

Примечательно сравнение динамики средних между группами. На фоне комбинированной патогенетически обоснованной терапии в группе 1 среднее значение систолического артериального давления достоверно ниже, чем в группах 2 и 3. Соответствующие значения t-критерия при сравнении были 5,867 и 7,067 ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Различия в диастолическом давлении статистической значимости не достигали.

На рисунке 4.5 наглядно представлены графики изменений среднего уровня систолического артериального давления в группах исследования.

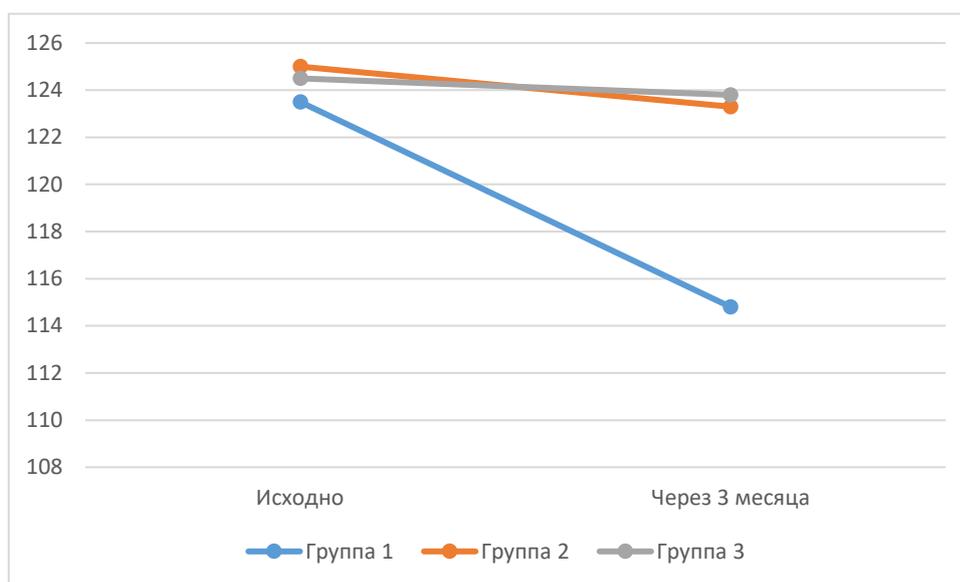


Рисунок 4.5. Динамика среднего уровня систолического артериального давления в группах исследования (различия значимы; t-критерий 5,867, 7,067, $p < 0,0001$)

Безусловно, необходимо отметить, что у пациентов, включенных в исследование отсутствовал диагноз «гипертоническая болезнь/артериальная гипертензия» (в соответствии с кодами МКБ-10). Исходя из этого клиническая задача по нормализации уровня артериального давления отсутствовала, специальные антигипертензивные лекарственные вещества не назначались и не применялись. Вместе с тем, благодаря действию S-аллилцистеина в составе комплексного препарата (использованного в схеме комбинированной терапии), у пациентов группы 1 наблюдается достоверное снижение среднего уровня артериального давления за счет ингибирования ангиотезин-превращающего фермента. Такую ситуацию можно трактовать в положительном ключе, как сдерживание хронических патологических процессов, ведущих к поражению сосудистого русла и, в том числе, к эректильной дисфункции.

Оценка состояния кровоснабжения полового члена.

Для изучения и оценки анатомических исходов использована фармакодупплерометрия дорсальных и кавернозных артерий полового члена. Оценена пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока в правой и левой дорсальных артериях, правой и левой кавернозных артериях полового члена. Соответствующие результаты представлены в таблицах 4.10 и 4.11, на рисунках 4.6.

Таблица 4.10. Описательная статистика результатов фармакодупплерометрии дорсальных артерий полового члена (пиковая систолическая скорость кровотока)

Параметр	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Баз.	3 мес.	Изм.	Баз.	3 мес.	Изм.	Баз.	3 мес.	Изм.
Правая дорсальная артерия									
Mean	16,5	19,5	3,0	16,6	18,9	2,3	18,0	32,0	14,0
SD	2,7	2,6	1,9	2,3	2,9	2,2	3,5	3,2	-0,4
95% ДИ	15,5; 17,5	18,5; 20,4	2,3; 3,7	15,7; 17,5	17,9; 20,0	1,5; 3,2	15,9; 20,7	32,5; 35,4	16,6; 14,7
Min	10	12	-1	12	15	-1	15,5	29,5	14,0
Max	22	25	7	21	24	8	21,5	34,2	12,7
Med	16	19,5	3	17	18	2	17,0	32,9	15,9
Левая дорсальная артерия									
Mean	17,0	19,6	2,6	18,3	18,9	0,6	16,0	33,0	17,0
SD	2,9	3,3	2,4	3,8	3,0	2,7	4,5	6,6	2,1
95% ДИ	15,9; 18,0	18,3; 20,8	1,7; 3,5	16,9; 19,7	17,7; 20,0	-0,4; 1,6	13,9; 18,7	31,2; 34,4	17,3; 15,7
Min	11	14	0	9	13	-3	11,5	26,4	14,9
Max	22	29	10	24	22	5	20,5	39,6	19,1
Med	16	19	2	19	20	-1	17,0	31,5	14,5

Таблица 4.11. Описательная статистика результатов фармакодоплерометрии кавернозных артерий полового члена (пиковая систолическая скорость кровотока)

Параметр	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Баз.	3 мес.	Изм.	Баз.	3 мес.	Изм.	Баз.	3 мес.	Изм.
Правая кавернозная артерия									
Mean	18,1	19,9	1,8	17,0	19,0	2,0	17,7	34,0	16,3
SD	3,0	1,9	2,3	3,3	2,8	2,9	3,4	4,2	0,8
95% ДИ	17,0; 19,2	19,1; 20,6	1,0; 2,7	15,8; 18,2	18,0; 20,1	1,0; 3,1	15,6; 18,3	31,4; 36,1	15,8; 17,8
Min	8	16	-3	10	16	-5	14,3	29,8	15,5
Max	23	24	9	22	25	7	21,1	38,2	17,1
Med	19	20	1,5	16	17	2	16,7	33,9	17,2
Левая кавернозная артерия									
Mean	19,8	21,3	1,5	18,3	20,1	1,8	1 3,2	28,3	15,1
SD	3,7	2,9	1,8	4,7	4,3	2,6	2,9	5,6	2,7
95% ДИ	18,4; 21,2	20,2; 22,3	0,8; 2,2	16,5; 20,0	18,5; 21,7	0,8; 2,8	11,3; 15,1	27,2; 30,2	15,9; 15,1
Min	14	16	-3	9	11	-1	10,7	24,7	14,0
Max	29	26	5	25	26	10	16,1	33,9	17,8
Med	21	22	1	18	21	2	14,0	27,5	13,5

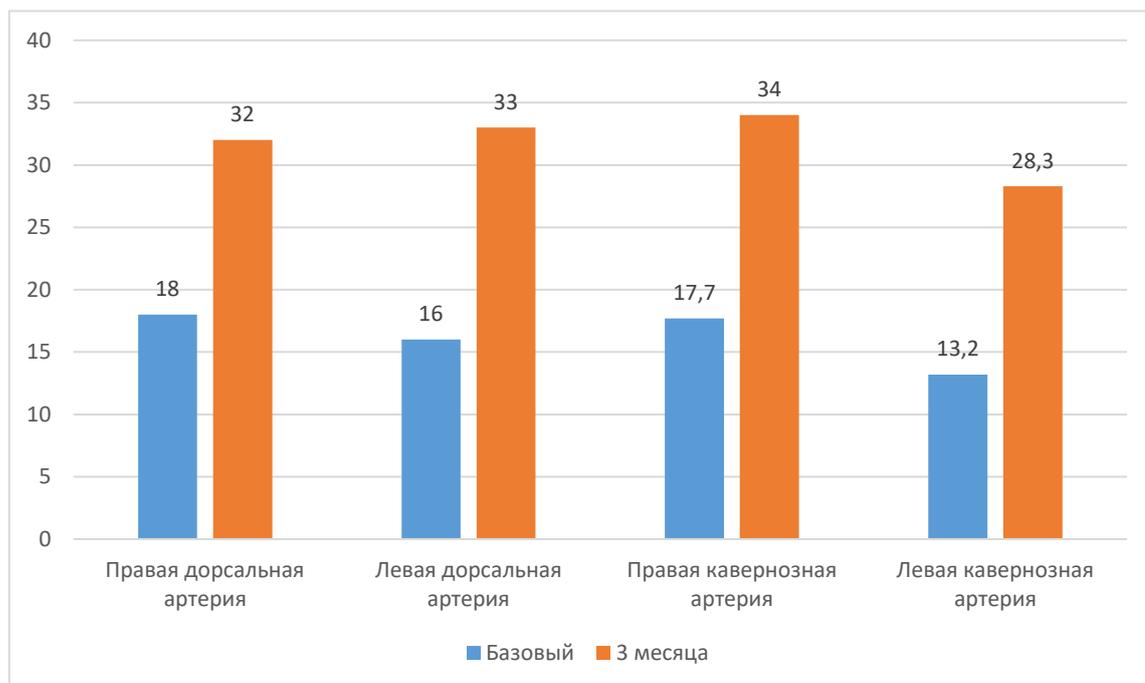


Рисунок 4.6. Динамика среднего значения пиковой систолической скорости кровотока на фоне ударно-волновой терапии у пациентов группы 3, см/с (t-критерий -16,169, 11,656, 16,522, 13,115, $p < 0,0001$)

До начала лечения у пациентов в группе 1 ПСС кровотока в правой дорсальной артерии колебалась от 10 до 22 см/сек, в среднем составляя $16,5 \pm 2,7$ см/сек, в левой – колебалась от 11 до 22 см/сек, в среднем составляя $17,0 \pm 2,9$ см/сек. В группе 2 соответствующие диапазоны составили 12 - 21 и 9 - 24 см/сек, средние значения - $16,6 \pm 2,3$ и $18,3 \pm 3,8$ см/сек. На этом этапе статистически значимых различий между группами 1 и 2 не было.

Через 3 месяца медикаментозной терапии у пациентов в группах 1 и 2 изменились как диапазоны, так и средние значения. В группе 1 ПСС кровотока в правой дорсальной артерии колебалась в пределах 12 – 25 см/сек, среднее значение стало составлять $19,5 \pm 2,6$ см/сек; в левой – среднее значение достигло $19,6 \pm 3,3$, изменяясь в пределах 14 – 29 см/сек. В группе 2 в правой дорсальной артерии скорость кровотока стала варьироваться от 15 до 24 см/сек, в левой – от 13 до 22 см/сек; средние значения составили соответственно $18,9 \pm 2,9$ и $18,9 \pm 3,0$.

В целом, медикаментозное лечение положительно сказалось на состоянии пенильного кровоснабжения, в обеих группах различия показателей скорости кровотока на исходном уровне и через 3 месяца были статистически достоверны

(группа 1 правая дорсальная артерия – $t=4,384$, $p<0,0001$, левая дорсальная артерия – $t=3,242$, $p=0,002$; группа 2 правая дорсальная артерия – $t=3,404$, $p<0,0012$), за исключением ПСС кровотока по левой дорсальной артерии у пациентов группы 2 ($t=0,679$, $p=0,5$) – здесь значения не изменились. Вместе с тем, между группами статистически значимых различий не обнаружилось.

В группе 3 до начала лечения ПСС кровотока в правой дорсальной артерии колебалась от 15,5 до 21,5 см/с, составляя в среднем $18,0\pm 3,5$. После курса ударно-волновой терапии среднее значение выросло практически в два раза и стало составлять $32,0\pm 3,2$ см/с. Существенно изменился и диапазон значений - 29,5-34,2 см/с. Также и средний ПСС кровотока в левой дорсальной артерии после УВТ возрос с $16,0\pm 4,5$ до $33,0\pm 6,6$ см/с. Об изменениях диапазонов значений свидетельствует и рост медианы от 17,0 до 31,5 см/с.

До начала лечения у пациентов группы 1 ПСС кровотока в правой кавернозной артерии колебалась от 8 до 23 см/сек, в среднем составляя $18,1\pm 3,0$ см/сек, в левой – колебалась от 14 до 29 см/сек, в среднем составляя $19,8\pm 3,7$ см/сек. В группе 2 соответствующие диапазоны составили 10 - 22 и 9 - 25 см/сек, средние значения - $17,0\pm 3,3$ и $18,3\pm 4,7$ см/сек. На базовом этапе статистически достоверных различий между группами 1 и 2 не было.

Через три месяца медикаментозной терапии у пациентов группы 1 ПСС кровотока в правой кавернозной артерии стала колебаться в пределах 16 – 24 см/сек, среднее значение стало составлять $19,9\pm 1,9$; в левой – среднее значение достигло $21,3\pm 2,9$, изменяясь в пределах 16 – 26 см/сек. В группе 2 в правой кавернозной артерии скорость кровотока стала варьироваться от 16 до 25 см/сек, в левой – от 11 до 26 см/сек; средние значения составили соответственно $19,0\pm 2,8$ и $20,1\pm 4,3$. На фоне медикаментозного лечения в группах 1 и 2 различия показателей ПСС кровотока на исходном уровне и через 3 месяца были статистически достоверны только для правой кавернозной артерии (группа 1 – $t=2,776$, $p<0,0074$; группа 2 – $t=2,531$, $p<0,0141$). Вместе с тем, различия в изменениях ПСС кровотока по левой кавернозной артерии внутри групп пациентов были недостоверны (группа 1 – $t=1,748$, $p=0,0858$; группа 2 – $t=1,548$, $p<0,1271$). Статистически значимых

различий между группами не обнаружилось.

В группе 3 в правой кавернозной артерии исходно диапазон ПСС кровотока составлял 14,3-21,1 см/с, в среднем - $17,7 \pm 3,4$ см/с. После лечения методом УВТ ситуация принципиально изменилась, среднее значение стало составлять $34,0 \pm 4,2$ см/с. Идентичная ситуация отмечена для ПСС кровотока в левой кавернозной артерии. После лечения среднее значение возросло с $13,2 \pm 2,9$ до $28,3 \pm 5,6$ см/с.

В целом, результаты фармакодоплерометрии можно интерпретировать следующим образом. Как патогенетически обоснованная комбинированная, так и монотерапия положительно влияют на состояние пенильного кровотока, увеличивая пиковую систолическую скорость кровотока в дорсальных и кавернозных артериях полового члена. Терапевтический эффект имеет тенденцию к большей выраженности при осуществлении патогенетически обоснованного лечения. Это утверждение подтверждается следующими соотношениями. В группе 1 изменение среднего значения ПСС кровотока по правой дорсальной артерии составило 3,0 единицы, в группе 2 – 2,3; по левой – 2,6, а в группе 2 – только 0,6; соответствующие изменения скорости кровотока по правой и левой кавернозным артериям в группе 1 были 1,8 и 1,5 единицы, а в группе 2 – 2,0 и 1,8. В группе 2 отсутствует положительная динамика пиковой систолической скорости кровотока по левой дорсальной артерии, в то время, как в группе 1 отмечается достоверное повышение скорости тока крови по обеим дорсальным артериям. Однако, именно благодаря проведению ударно-волновой терапии (группа 3) значительно увеличивается пиковая систолическая скорость кровотока в дорсальных и кавернозных артериях полового члена. Во всех случаях это изменение носит статистически значимый характер: для правой дорсальной артерии t-критерий составляет -16,169, для левой дорсальной артерии – 11,656, для правой кавернозной артерии – 16,522, для левой кавернозной артерии – 13,115, во всех ситуациях $p < 0,0001$.

При сравнении средних значений ПСС установлено, что на фоне комбинированной патогенетически обусловленной терапии, монотерапии ИФДЭ-5 или УВТ отмечается некоторое увеличение пиковой систолической скорости

кровотока в артериях полового члена. Вместе с тем, как было показано выше, в группах 1 и 2 различия показателей ПСС кровотока на исходном уровне и через 3 месяца были статистически достоверны только для правой кавернозной артерии (группа 1 – $t=2,776$, $p<0,0074$; группа 2 – $t=2,531$, $p<0,0141$). В остальных ситуациях различия как внутри групп 1 и 2, так и между ними статистической значимости не достигали. В группе 3, как было сказано выше, ситуация была принципиально иной – применение УВТ привело к достоверному увеличению ПСС кровотока во всех четырех основных артериях.

Более того, средние значения ПСС кровотока артерий полового члена после лечения у пациентов группы 3 было статистически достоверно выше, чем у пациентов групп 1 и 2. Соответствующие значения t-критерия для сравнения средних представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12. Значения t-критерия для сравнения средней пиковой систолической скорости кровотока в артериях полового члена у пациентов в группах исследования ($p<0,0001$ во всех случаях)

Группы / Артерии	Группа 3 ($p<0,0001$)			
	Правая кавернозная артерия	Левая кавернозная артерия	Правая дорсальная артерия	Левая дорсальная артерия
Группа 1	-16,605	-9,946	-16,753	-6,080
Группа 2	-16,615	-10,653	-16,276	-6,361

Персонализированный подход к подбору метода лечения ЭД обеспечил анатомически и функционально более значимый положительный результат. При устранении васкулогенных компонентов патогенеза ударно-волновая терапия приводит к эквивалентным функциональным и более лучшим анатомическим результатам, чем комбинированная или монотерапия. Полученные данные подтверждают положительный анатомический исход.

Вместе с тем, на фоне ударно-волновой терапии какая-либо выраженная динамика биохимических показателей крови отсутствовала. Как было сказано

выше, мы рассматриваем эректильную дисфункцию как комплекс патогенетических факторов, склонных взаимодействовать и взаимно усугублять друг друга. Поэтому ударно-волновая терапия позволяет эффективно влиять на васкулогенный компонент ЭД, при этом метаболический компонент не подвергается терапевтическому воздействию. Именно он, по мере купирования сосудистых нарушений, со временем начнет играть ведущую роль и обусловит новое ухудшение эректильной функции. С учетом доказанных выше положительных эффектов комбинированной терапии, представляется обоснованным рекомендовать также дополнять ударно-волновую терапию приёмом комплексного препарата (действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум). Это позволит влиять как на васкулогенный, так и на метаболический патогенетические компоненты эректильной дисфункции.

Оценка функциональных результатов. Оценка и сравнительное изучение функционального состояния проведено путем заполнения пациентами шкалы «Международный индекс эректильной функции» («МИЭФ-5») – валидированного и общепризнанного инструмента в урологической науке и практике.

Заполнение шкалы (см. приложение) проводилось до начала лечения, через 3 и 6 месяцев терапии. Сводные данные о результатах балльной оценки представлены в таблицах 4.13, 4.14.

Таблица 4.13. Описательная статистика данных шкалы самооценки (базовый уровень, уровень через 3 месяца)

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	17,2	1,7	16,6; 17,9	13	20	18	17	18
3 месяца	22,8	1,8	20,1; 23,1	18	25	23	21	24
Изменение	5,6	0,4	3,8; 5,9	5	5	5	4	6

Группа 2 (n=30)								
Базовый	16,5	2,1	15,7; 17,3	13	20	17	15	18
3 месяца	21	2,1	20,2; 21,8	17	23	21	20	22
Изменение	4,5	0	4,0; 5,1	4	3	4	5	5
Группа 3 (n=30)								
Базовый	15,1	1,7	12,9; 17,3	9	11	10	1	15,1
3 месяца	20,7	5,3	19,1; 22,3	9	25	24	3	20,7
Изменение	10,6	5,3	9,0; 12,2	0	16	13	4	10,6

В группе 1 базовый уровень оценок по шкале «МИЭФ-5» колебался от 13 до 20 баллов, в среднем составляя $17,2 \pm 1,7$ (медиана – 18). В группе 2 базовый уровень колебался в том же диапазоне, среднее значение составляло $16,5 \pm 2,1$ (медиана – 17). В группе 3 значения самооценки по шкале «МИЭФ-5» колебались в диапазоне от 9 до 11, в среднем составляя $15,1 \pm 1,7$ (медиана – 10). Статистически значимых различий на этом этапе между группами пациентов не было, что свидетельствовало о сопоставимости изучаемых выборок.

После терапии в течение 3 месяцев проведено повторное анкетирование, в результате которого выявлено изменение ситуации. В группе 1 диапазон оценок стал составлять от 18 до 25, то есть увеличился как минимальный, так и максимальный уровень. Среднее значение, на фоне комбинированной патогенетически обоснованной терапии, стало составлять $22,8 \pm 1,8$. В группе 2 диапазон оценок также улучшился, минимальный уровень достиг значения в 17 баллов, максимальный – 23, аналогично группе 1. Изменение минимального уровня в группе 1 составило 5 баллов, в группе 2 – 4 балла; максимального – 5 и 3 балла соответственно. Различия между базовым уровнем и оценками после 3 месяцев терапии носили статистически значимый характер. В группе 3, после курса УВТ, при повторном опросе в срок 3 месяца, отмечается повышение среднего балла до $20,7 \pm 5,3$ (медиана – 24). На этом фоне минимальный уровень оценки не изменился (9), зато значительно возрос максимальный, достигнув 25.

Различия средних значений имели статистическую значимость: t-критерий составлял 5,511, $p < 0,0001$.

Во всех группах достигнуты значимые различия между базовым уровнем и оценками после 3 месяцев терапии, однако констатация данного факта не обязательно говорит о положительном исходе лечения, достижения ощущаемых пациентами позитивных результатов.

На международном уровне для шкалы «МИЭФ-5» установлен общепринятый минимально клинически значимый уровень изменений: усредненный уровень – 4 балла, уровень для эректильной дисфункции легкой степени – 2 балла, средней степени – 5, для выраженной тяжелой – 7. Необходимо подчеркнуть, что указанные значения применимы к ЭД любой этиологии [99].

Исходя из сказанного в изучаемых группах отмечается клинически значимое изменение среднего уровня оценок по шкале «МИЭФ-5» после 3-х месячной медикаментозной терапии: по медиане в группе 1 – на 5 баллов, в группе 2 – на 4 балла, в группе 3 – на 10 баллов.

В группах 1 и 2 различия среднего уровня оценок по шкале «МИЭФ-5» после лечения носили статистически значимый характер ($t=0,612$, $p=0,0072$), причем более выраженная положительная динамика отмечалась в группе 2. Различия в оценках между группами 1 и 3, 2 и 3 статистической значимости не имели. Еще через 3 месяца наблюдений ситуация изменилась (табл. 4.14).

Таблица 4.14. Описательная статистика данных шкалы самооценки (базовый уровень, уровень через 6 месяцев)

	Параметр							
	Mean	SD	95% ДИ	Min	Max	Med	Q1	Q3
Группа 1 (n=30)								
Базовый	17,2	1,7	16,6; 17,9	13	20	18	17	18
6 месяцев	21,6	1,5	19,6; 22,3	17	24	22	19	21
Изменение	4,4	0,5	3,0; 3,9	4	4	4	2	3

Группа 2 (n=30)								
Базовый	16,5	2,1	15,7; 17,3	13	20	17	15	18
6 месяцев	18,9	1,2	18,1; 19,9	15	21	18	17	19
Изменение	2,4	0,9	3,2; 4,1	2	1	3	2	1
Группа 3 (n=30)								
Базовый	15,1	1,7	12,9; 17,3	9	11	10	1	15,1
6 месяцев	19,4	5,3	17,9; 21,0	9	24	22	3	19,4
Изменение	9,4	5,3	7,8; 11,0	-1	14	12	4	9,4

В среднесрочной перспективе, когда период наблюдения составил уже 6 месяцев, в группе 1 диапазон балльных оценок составил от 17 до 24, среднее значение сохранилось на близком к прежнему уровню - $21,6 \pm 1,5$. В группе 2 диапазон стал составлять от 15 до 21, а среднее значение уменьшилось до $18,9 \pm 1,2$.

В период наблюдения 6 месяцев в группах 1 и 2 сохранялась статистическая значимость отличия среднего уровня оценок от базового. Такая ситуация вполне ожидаема, однако для группы 1 она представляет собой особо важную находку. Принципиально важен факт того, что в группах достоверно отличались средние балльные оценки через 6 месяцев после начала лечения ($t=-4,518$, $p<0,0001$). При этом средний уровень в группе 2 снизился, по отношению к предыдущему значению в срок 3 месяца. Это различие также было статистически достоверным ($t=-4,756$, $p<0,0001$). В то время, как в группе 1 различия между средними балльными оценками в срок 3 и 6 месяцев после начала лечения, не смотря на некоторое их снижение, статистической значимости не имели ($t=1,219$, $p<0,2279$)

В группе 3 минимальное значение диапазона осталось прежним, максимальное уменьшилось на 1 балл. Средняя оценка составила $19,4 \pm 5,3$ (медиана уменьшилась до 22). Вместе с тем, средние оценки в 3 и 6 месяцев не имели статистически значимой разницы между собой (t-критерий 0,950, $p=0,3461$). Однако, по сравнению с базовой, оценка через полгода была достоверно выше: t-критерий $-4,231$, $p=0,0001$.

Отметим, что через 6 месяцев в группах 1 и 3 сохранялся клинически значимый уровень изменений балльных оценок, по отношению к базовому значению (изменение медианы равно или более 4). В то время, как в группе 2 изменение медианы относительно базового значения перестало соответствовать усредненному клинически значимому уровню, составив всего 3 балла.

Для наглядности динамика средних значений балльных оценок по шкале «МИЭФ-5» в разные периоды наблюдений представлена на рисунке 4.7.

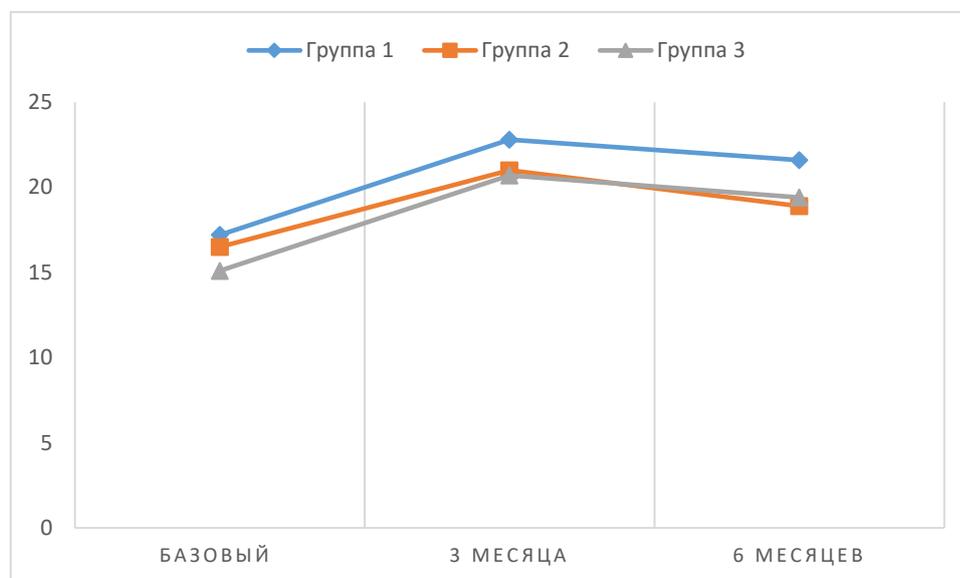


Рисунок 4.7. Динамика средних значений балльных оценок по шкале «МИЭФ-5»

Таким образом, в краткосрочной перспективе (3 месяца) во всех группах пациентов достигнут клинически значимый уровень изменения оценок по шкале «МИЭФ-5», что свидетельствовало о положительном функциональном исходе лечения в этот период.

В среднесрочной перспективе (6 месяцев) ситуация изменилась. Функциональный результат лечения в целом оставался положительным, однако, в группе 1, на фоне патогенетически обоснованной комбинированной терапии, сохранился стабильный уровень оценок по шкале «МИЭФ-5»; в то время, как в группе 2 этот уровень снизился (статистически значимо по отношению к уровню в срок 3 месяца), соответствующее снижение составило 2,1 балла, по сравнению с 1,2 в группе 1. Примечательно, что уровень снижения в группе 3 также был минимален

(1,3), что подтверждает патогенетически обусловленный характер влияния УВТ.

Полученная картина свидетельствует о следующем. Благодаря патогенетически обоснованной комбинированной терапии ЭД достигается более устойчивый функциональный результат, состояние пациентов сохраняется стабильным более длительный период времени. Объяснение наблюдаемого результата состоит в минимизации повреждающего действия гипергликемии, за счет действия танзинона ПА, пиколината хрома и иных компонентов препарата, а также – в снижении выраженности атеросклеротического процесса (в том числе, в кровеносных сосудах полового члена). В отличие от монотерапии, действие комбинированной терапии носит общесистемный характер, воздействуя на патологические процессы, ведущие к эндотелиальной дисфункции. Можно уверенно говорить о достаточно высокой клинической эффективности комбинированной терапии, монотерапии и ударно-волновой терапии при лечении ЭД. Ключевым фактором, при этом, является персонализированный подход, так как в каждой ситуации существуют особенности влияния терапии на тот или иной компонент патогенеза ЭД.

Результаты балльной самооценки нами использованы еще и следующим образом.

Представляет интерес выявление биохимических факторов, влияющих на функциональные исходы лечения, под которыми мы понимаем уровень балльной самооценки по шкале «МИЭФ-5» после лечения. Для этого использована логистическая регрессия. Проанализированы данные пациентов из групп 1 и 2 (с учетом изложенных выше результатов применения УВТ в сравнении с фармакологическими средствами, изучение в данном вопросе группы 3 было нецелесообразно). В качестве независимых переменных использованы базовые уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и индекс ТyG; зависимой переменной – оценка по шкале «МИЭФ-5». Пригодность модели подтверждается значением хи-квадрат 9,522 при $p < 0,0493$ и значением площади под характеристической кривой 0,872 (95% ДИ 0,699-0,965). Важно подчеркнуть, что представленная логит-модель является пригодной только в том случае, если в число независимых переменных

входит значение индекса TuG. При его исключении p приобретает значение 0,1187, модель становится нерабочей.

В группе 1 все вышеперечисленные факторы не были взаимосвязаны с исходом лечения. В то время, как в группе 2 базовые уровни общего холестерина и ЛПВП значимо влияли на результат терапии. Соответствующие отношения шансов составляли 52,62 (95% ДИ 0,22-12845,99) и 8,59 (95% ДИ 0,01-13490,66). Особенно значительна роль общего холестерина. Пригодность модели подтверждается значением хи-квадрат 9,522 при $p=0,0493$ и значением площади под характеристической кривой 0,872 (95% ДИ 0,699-0,965). Полученные результаты мы объясняем следующим образом. Уровень общего холестерина обуславливает каскад патологических процессов, ведущих к поражению сосудистой стенки и, в конечном итоге, к эректильной дисфункции. Эффективность монотерапии будет зависеть от содержания указанного биохимического вещества в крови пациента. Чем выше содержание, тем хуже результат. С другой стороны, при проведении комбинированной патогенетически обоснованной терапии происходит достоверное снижение, вплоть до нормализации, уровня общего холестерина. Достигается более стойкий терапевтический эффект. Таким образом, преимуществом комбинированной патогенетически обоснованной терапии является устранение влияния фактора уровня общего холестерина на результативность лечения. В то время, как при использовании исключительно препаратов ИФДЭ-5 этот фактор может оказаться критичным.

Клиническая оценка исходов лечения. Оценка вероятности достижения положительного функционального исхода проведена путем расчета показателей отношения шансов и относительного риска. Признаком достижения положительного исхода мы считали изменение балльных оценок по шкале «МИЭФ-5» на минимально клинически значимом уровне (МКЗУ); при этом руководствовались усредненным минимальным уровнем в 4 балла. Также использованы данные о количестве негативных явлений (осложнений), возникших в процессе лечения.

В группе 1 негативных явлений, побочных эффектов, реакций на

принимаемые препараты не зафиксировано. В группе 2 побочные реакции развились в 10,0% (3) случаев. Негативные явления заключались в реакциях средней тяжести (тахикардия, умеренные головные боли) и легких проявлениях (приливы к лицу, заложенность носа). Во всех ситуациях имело место сочетание разных побочных проявлений. В группе 3 негативные явления отмечены в 3,3% случаев (1), они заключались в появлении умеренной колющей боли в области проведения процедуры.

Относительный риск развития побочной реакции в группе 2 относительно группы 1 составил 1,1111 (95% ДИ 0, 9862; 1,2519). Это значение превышает единицу, поэтому при осуществлении комбинированной патогенетически обусловленной терапии риски развития негативных побочных реакций достоверно ниже. Определено значение отношения шансов развития положительного функционального исхода при применении УВТ для лечения ЭД в сравнении с комбинированной и монотерапией. Установлено, что в первом случае ОШ составляет 2,1 ($p=0,1792$), во втором – 0,55 ($p=0,3507$) соответственно. Однако, в обеих ситуациях для полученных результатов отсутствует статистическая значимость. Аналогичная ситуация получена и при расчете относительного риска развития негативных явлений (осложнений). Для пациентов группы 3 относительный риск, в сравнении с группой 1, составляет 3,0 ($p=0,4958$), в сравнении с группой 2 – 0,3333 ($p=0,3290$). Оба результата не имеют статистической значимости.

С точки зрения достижения благоприятного клинического исхода комбинированная патогенетически обусловленная терапия в 1,47 раза повышает шанс достижения положительного функционального исхода по сравнению с монотерапией. К тому же, она более безопасна – ее применение в 1,1 раза снижает риск развития нежелательных побочных явлений по сравнению с монотерапией. Относительно УВТ в очередной раз можно говорить о высокой клинической эффективности этого метода с точки зрения воздействия на сосудистые нарушения, однако на фоне успешного влияния на васкулогенный компонент ЭД, её метаболический компонент сохраняется без изменений.

Таким образом, первая гипотеза о том, что комбинированное использование ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа и комплекса аллицина, таншинона ПА и хрома позволит повлиять на ключевые звенья патогенеза ЭД, обеспечив выраженный клинический эффект, подтверждена на основе клинических и биохимических результатов когортного проспективного исследования.

В составе комбинированной терапии препарат, содержащий действующие вещества аллицин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум, уменьшил повреждающий эффект гипергликемии, снизил патологическое влияние атеросклеротического процесса (как за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы, так и за счет снижения уровней общего холестерина и триглицеридов). Благодаря приему препарата удалось терапевтически воздействовать на такую причину нарушений эрекции как эндотелиальная дисфункция, за счет действия S-аллилцистеина профилактировать развитие гипертонической болезни, значимой как на общесистемном уровне, так и с точки зрения усугубления выраженности ЭД

Вторая гипотеза была отклонена, точнее потребовала следующего уточнения. Эректильная дисфункция, как правило, имеет смешанный характер патогенетических процессов. Предложенный фармацевтический подход воздействует на биохимическом уровне, минимизируя эндотелиальную дисфункцию, однако васкулогенный характер ЭД реализуется не только за счет этого патологического механизма. В случае преобладания именно васкулогенных механизмов, наряду с биохимическим воздействием, требуется применение средств для устранения дефицита и общего улучшения местного кровообращения, ликвидации венозного застоя. При этом сосудорасширяющий эффект ИФДЭ-5 может быть недостаточным. Поэтому, конкретная тактика консервативной терапии ЭД должна формироваться персонализировано. Ударно-волновая терапия положительно влияет на васкулогенный патогенетический компонент ЭД (за счет активизации микроциркуляции и неоангиогенеза, стимуляции метаболических процессов, а также снижения выраженности фиброзных и склеротических изменений, общего противовоспалительного воздействия [17, 56, 126, 164]);

однако, при этом полностью сохраняется метаболический патогенетический компонент эректильной дисфункции. Исходя из этого, перспективным является комбинация патогенетически обусловленной и ударно-волновой терапии у пациентов с исходным преобладанием васкулогенного компонента.

В совокупности полученные результаты позволили научно обосновать алгоритм персонализированного консервативного лечения пациентов с эректильной дисфункцией.

4.2. Научное обоснование алгоритма персонализированного консервативного лечения пациентов с эректильной дисфункцией

Известно, что по этиологии эректильная дисфункция может быть механической, психогенной, нейрогенной, эндокринной, васкулогенной (в том числе, артерио-, веногенной или в следствие эндотелиальной дисфункции). Результаты нашего исследования позволяют решить задачу улучшения лечения пациентов с эндокринной и васкулогенной эректильной дисфункцией легкой и средней степени тяжести. Соответственно, если основываться на идее персонализированного подхода к пациенту, то первым шагом индивидуализации консервативной терапии будет именно отбор больных по этиологии и степени тяжести основного заболевания. Вместе с тем, эректильную дисфункцию следует рассматривать как единый комплекс, сочетающий общесоматические (эндокринные, сосудистые) и психогенные факторы, которые не только взаимно дополняют, но и отягощают друг друга, иногда даже формируют «порочный круг».

Основными методами консервативного лечения, предлагаемыми к использованию в рамках разработанного алгоритма (рисунок 4.8), являются:

1. Комбинированная патогенетически обоснованная терапия ИФДЭ-5 и комплексным препаратом (S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома,

псиллиум).

2. Монотерапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа.
3. Ударно-волновая терапия в сочетании с метаболической терапией комплексным препаратом (S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум).

Клиническая эффективность препаратов ИФДЭ-5 и УВТ детально изучена в целом ряде научных исследований, а эффективность комбинированной терапии – в данной диссертации. В настоящее время отсутствуют научно обоснованные подходы к выбору конкретного метода лечения (даже для ИФДЭ-5 и УВТ, не говоря уже о нашей новой разработке). Поэтому создание алгоритма, включающего персонализированный подход в принятии решения о выборе конкретного способа лечения, является чрезвычайно актуальным (рисунок 4.8).

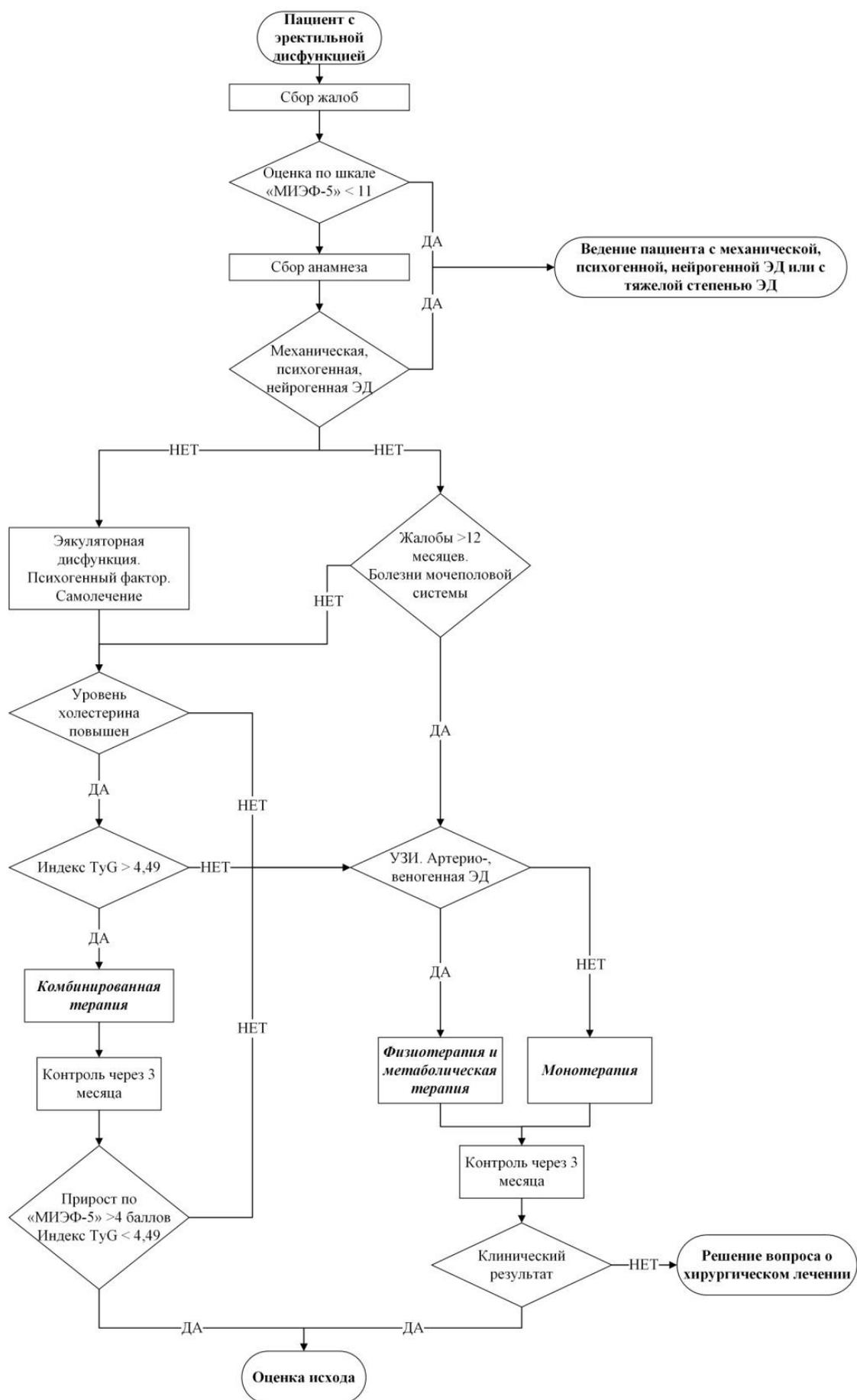


Рисунок 4.8. Алгоритм персонализированного консервативного лечения пациентов с эректильной дисфункцией

При исследовании пациента с подозрением на наличие эректильной дисфункции проводят стандартный сбор жалоб и обязательное анкетирование с использованием опросника «МИЭФ-5». На этом этапе самооценка позволяет провести предварительную стратификацию пациентов по тяжести заболевания. Если в результате заполнения опросника «МИЭФ-5» отмечается оценка менее 11 баллов, то для данного больного консервативное лечение представляется бесперспективным, а дальнейшее ведение должно осуществляться по специальным алгоритмам (протоколам) для пациентов с тяжелой ЭД.

Далее проводится тщательный сбор анамнеза, с углубленным выяснением следующих аспектов:

1. Этиология. Определение базового вида ЭД - механической, нейрогенной, васкулогенной, эндокринной. Психогенный фактор должен быть тщательно изучен при сборе анамнеза, причем в контексте общесоматического состояния пациента (как минимум антропологических параметров, индекса массы тела). На этом этапе необходимо принять предварительное решение о том, является ли психогенный фактор исключительным или отягощающим, сопутствующим.

2. Наличие эякуляторной дисфункции (ухудшение качества эякуляции, преждевременная эякуляция).

3. Длительность жалоб и взаимосвязанный вопрос о методах и эффективности самолечения (безусловно, при отсутствии ранее проводимого врачебного лечения).

4. Наличие воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваний органов мочеполовой системы.

Относительно этиологического фактора: при подозрении на наличие механической, нейрогенной ЭД дальнейшее ведение пациента должно осуществляться по специальным алгоритмам (протоколам), в рамках этой диссертационной работы не рассматриваемым.

При наличии в анамнезе заболеваний мочеполовой системы рекомендуется направить пациента на инструментальное ультразвуковое исследование с целью

дифференциальной диагностики. Аналогичное решение рекомендуется принимать, если жалобы на наличие ЭД у пациента длятся 12 месяцев или более.

В остальных случаях, особенно при наличии признаков эякуляторной дисфункции, неуспешного самолечения, а также отягощающего (но не исключительного) психогенного фактора, рекомендуется направлять пациента на лабораторное исследование – биохимический анализ крови. В результатах, с целью дальнейшего формирования тактики ведения, особое внимание уделяют уровню общего холестерина и триглицеридов, обязательно вычисляют индекс TyG – как ключевой диагностический и прогностический показатель.

При выявлении повышенного уровня общего холестерина (согласно установленным референсным значениям для конкретной возрастной группы) и при значении индекса TyG более 4,49, а также лицам, у которых ЭД преимущественно связана с метаболическим синдромом и эндотелиальной дисфункцией, целесообразно назначать комбинированную патогенетически обоснованную терапию. Рекомендуется назначать ингибитор ФДЭ-5 и комплексный препарат, содержащий действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум.

Соответствующая терапия проводится 3 месяца. При благоприятном течении действующие вещества комплексного препарата обеспечивают системный эффект:

а) уменьшают повреждающий эффект гипергликемии за счет уменьшения апоптоза клеток кровеносных сосудов кавернозных тел (таншинон ПА), стимуляции утилизации глюкозы и снижения уровня гликированного гемоглобина путем прямого влияния на инсулиновые рецепторы (пиколинат хрома), снижения обратного всасывания глюкозы в просвете кишечника за счет связывания желчных кислот и повышения вязкости кишечного содержимого (псиллиум);

б) снижают повреждающее воздействие атеросклеротического процесса на кровеносные сосуды полового члена за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы (таншинон ПА), снижения уровня общего холестерина и триглицеридов (пиколинат хрома);

с) нормализуют артериальное давление за счет ингибирования ангиотезин-превращающего фермента (S-аллилцистеин).

Относительно последнего пункта надо указать, что антигипертензивное действие комбинированного препарата носит очень мягкий характер и недостаточно для лечения клинически диагностированной гипертонической болезни.

Также необходимо указать, что повышенный уровень общего холестерина и индекса ТyG является фактором риска развития эякуляторной дисфункции. В этом аспекте, комбинированная патогенетически обоснованная терапия является, по сути, единственной мерой профилактики данного расстройства. С другой стороны, такой фактор риска может быть использован в беседе с пациентом для дополнительной мотивации к лечению.

Эффективность комбинированной терапии оценивают путем мониторинга индекса ТyG и самооценки по шкале «МИЭФ-5». Показателями наличия положительного терапевтического эффекта следует считать прирост оценок по шкале «МИЭФ-5» минимум на 4 балла или более (то есть на усредненный минимальный клинически значимый уровень), а также снижение индекса ТyG ниже установленного нами референсного значения в 4,49.

Если по результатам мониторинга изменения носят пограничный характер, то рекомендуется продолжить комбинированную патогенетически обоснованную терапию.

Если же положительной динамики балльной самооценки и индекса ТyG не отмечается (или наоборот ситуация ухудшается), то рекомендуется направить пациента на инструментальное ультразвуковое исследование.

В соответствии с предложенным алгоритмом, пациент с признаками ЭД может быть направлен на фармакодоплерометрию либо по результатам тщательного сбора анамнеза (в частности, при выявлении значимых анамнестических факторов – наличия жалоб на ЭД более 12 месяцев и перенесенных болезней мочеполовой системы), либо при безуспешности комбинированной терапии (с учетом мониторинга оценок по шкале «МИЭФ-5» и

индекса TuG).

В любом случае ультразвуковое исследование проводится с целью дифференциальной диагностики и уточнения наличия артерио- и/или веногенной эректильной дисфункции.

Специально отметим, что мы не рекомендуем направлять весь поток пациентов с ЭД легкой и средней степени тяжести на ультразвуковое исследование. Противоположный подход обуславливает необоснованные назначения диагностического исследования, создающие избыточную нагрузку на отделения ультразвуковой и функциональной диагностики.

Для потока пациентов с ЭД легкой и средней степени тяжести мы предлагаем использовать сортировку по результатам биохимического анализа крови (общий холестерин и индекс TuG) с дальнейшей комбинированной патогенетически обоснованной терапией. Такая тактика является вариантом дифференциальной диагностики, к тому же обеспечивающей экономию ресурсов системы здравоохранения.

По результатам ультразвукового исследования принимается следующее решение. Если при фармакодоплерометрии признаки васкулогенной ЭД не выявлены, то пациенту рекомендуется назначить препарат ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (в соответствии с клиническими рекомендациями, инструкцией по применению конкретного лекарственного средства).

Если при фармакодоплерометрии установлено наличие васкулогенной ЭД, то методом выбора является физиолечение, а именно - ударно-волновая терапия. С учетом рассмотрения ЭД как единого комплекса, сочетающего взаимно отягощающие общесоматические (эндокринные, сосудистые, метаболические) и психогенные факторы, УТВ целесообразно дополнять метаболической терапией комплексным препаратом (S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум).

При безуспешности консервативных методов лечения эректильной дисфункции следует рассматривать вопрос о хирургическом лечении.

Таким образом, разработан алгоритм консервативного лечения пациента с

эректильной дисфункцией, отличающийся рядом принципиальных положений.

Во-первых, алгоритм носит персонализированный характер. Индивидуализация тактики ведения и лечения достигается путем стратификации по этиологическому признаку, учета конкретных анамнестических факторов.

Во-вторых, алгоритм отличается патогенетически обоснованным подходом, так как выбор конкретного способа лечения (комбинированная, моно-, ударно-волновая терапия в сочетании с метаболической терапией) осуществляется на основе результатов этапных диагностических исследований.

В-третьих, алгоритм включает оценку индекса TuG в качестве диагностической и прогностической метрики, что является научной новизной.

В-четвертых, алгоритм направлен на оптимизацию использования ресурсов системы здравоохранения за счет сокращения необоснованных направлений пациентов с ЭД на ультразвуковые исследования.

Ведение пациентов с эректильной дисфункцией легкой и средней степени тяжести на основе алгоритма персонализированного консервативного лечения положительным образом скажется на клинических исходах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью исследования стало научное обоснование персонализированного подхода к консервативному лечению эректильной дисфункции. Для достижения цели был последовательно выполнен ряд задач.

Проведено комплексное изучение особенностей патогенеза эректильной дисфункции в аспекте того, что персонализированное формирование программы лечения и реабилитации должно основываться на тонком знании вариантов механизмов патогенеза, формирование каждого конкретного из которых зависит от уникальной комбинации внешних и внутренних факторов.

Исследовано влияние анамнестических и иных факторов на показатели пенильного кровотока и биохимические показатели, в том числе методом множественной (многофакторной) регрессии.

В процессе опроса пациентов ($n=90$), включавшего сбор жалоб и анамнеза, а также детальный расспрос о проблемах урологического и андрологического характера, выявлено несколько критичных особенностей анамнеза и течения основного заболевания. К числу таких критичных, с точки зрения формирования лечебной тактики ЭД, анамнестических данных отнесены: осуществление самолечения препаратами ИФДЭ-5; осуществление самолечения иными средствами (т.н. «народной медицины»); наличие болезней мочеполовой системы (перенесенный острый простатит, хламидиоз, рубцовый фимоз); наличие элементов психогенной эректильной дисфункции; наличие признаков эякуляторной дисфункции (ухудшение качества эякуляции, преждевременная эякуляция). Установлено, что на степень изменения балльных оценок достоверно влияет длительность жалоб (значение коэффициента регрессии – $-0,0359$, $p=0,005$), наличие факторов самолечения, как препаратами ИФДЭ-5 (коэффициент – $-2,9860$, $p=0,000$), так и иными средствами (коэффициент – $2,2809$, $p=0,001$). Более значительное изменение балльных оценок у пациентов с соответствующими факторами связано с более выраженным психоэмоциональным переживанием.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь наличия факторов №4 и 5 с уровнем общего холестерина. Для фактора «элементы психогенной ЭД» значение коэффициента регрессии составило 0,3584 ($p=0,024$), для признаков эякуляторной дисфункции – -0,4401 ($p=0,016$). Полагаем, что повышенный уровень общего холестерина указывает на комбинированный характер ЭД, то есть психогенные нарушения представляют собой лишь один из компонентов патогенеза эректильной дисфункции. Важна взаимосвязь повышенного уровня общего холестерина и развития эякуляторной дисфункции в виде ускоренного семяизвержения, снижения качества эякуляции. Данный аспект необходимо учитывать в контексте персонализированного лечения, более того – патогенетически обоснованного персонализированного лечения. Также нами выявлено, что с уровнем глюкозы имел статистически значимую взаимосвязь фактор самолечения ЭД иными средствами: значение коэффициента регрессии было 0,5099 ($p=0,028$). Эта последняя находка не несет, на наш взгляд, патогенетического или клинического значения.

Отметим, что в научных публикациях вопрос эякуляторной дисфункции, сопутствующей ЭД вследствие метаболических нарушений, рассмотрен поверхностно. Salama et al, 2020 лишь подтвердили данные более ранних исследований показав, что метаболический синдром является независимым фактором риска развития нарушений как эрекции, так и эякуляции. Другие авторы лишь констатируют общность патогенетических механизмов обоих состояний, приводят ограниченную статистику распространенности [77, 123, 156, 157, 162, 171]. В диссертации с применением статистического анализа показана значимость эякуляторной дисфункции, как критично значимого анамнестического фактора, который необходимо учитывать при принятии решения о тактике лечения пациента в ЭД.

Было установлено, что возраст пациента не оказывал значимого влияния на изменения балльных самооценок по шкале «МИЭФ-5», показатели пенильного кровотока и биохимические параметры крови у пациентов с эректильной дисфункцией.

Таким образом, в основе патогенеза эректильной дисфункции лежит комбинация общесоматических (эндокринных, сосудистых) и психогенных факторов. Сдвиги в биохимических параметрах крови, прежде всего в уровне общего холестерина, могут рассматриваться как фактор риска дополнительного развития эякуляторной дисфункции. Самолечение ассоциируется с ухудшением общего и локального состояния и чревато прогрессированием ЭД.

С точки зрения персонализированного подхода целесообразно обратить внимание на наличие взаимосвязи уровня общего холестерина с элементами психогенной ЭД – это свидетельство комплексного патогенеза эректильных нарушений даже на фоне явного провоцирующего анамнестического фактора. По нашим данным, повышенный уровень общего холестерина ассоциируется с развитием нарушений эякуляции, что значительно утяжеляет состояние пациентов с ЭД. Комплексная сексуальная дисфункция негативным образом сказывается на психоэмоциональном состоянии больных, требует более сложного и длительного лечения, чревата худшими исходами. Патогенетически обусловленная терапия ЭД должна включать стабилизацию уровня общего холестерина.

Результаты биохимического исследования крови пациентов с ЭД позволили нам изучить возможность использования индекса TuG для оценки риска развития эректильной дисфункции, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением. Индекс TuG (от англ. «triglyceride glucose index (TuG)» или индекс триглицериды/глюкоза является валидированным способом оценки рисков инсулинорезистентности, наличия атеросклероза, в том числе - на доклинической фазе течения этого заболевания. С учетом того, что между эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом установлена четкая взаимосвязь, представляется актуальным изучить применимость индекса TuG в аспекте диагностики и прогнозирования ЭД.

Проведен анализ базовых средних значений индекса TuG в группах 1-3 (90 пациентов с легкой и средней степени тяжести ЭД) в сравнении с референсной группой (60 условно здоровых мужчин, без ЭД). В группе 1 медиана значений индекса TuG составила 4,78 (95% ДИ 4,74-4,84). Практически аналогичными были

значения в группах 2 и 3 - 4,79 (95% ДИ 4,75-4,82) и 4,83 (95% ДИ 4,79-4,81) соответственно. Статистически значимых различий средних значений индекса TuG между группами 1, 2 и 3 не было. В референсной группе медиана значений индекса TuG была меньше и составляла 4,44 (95% ДИ 4,41-4,52). Проведено последовательное сравнение средних значений индекса TuG каждой группы (1, 2, 3) с референсной группой. Установлено, что различия значений индекса TuG между каждой из групп (1, 2, 3) и референсной группой носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$). Таким образом, выявлен факт повышения уровня индекса TuG у пациентов, страдающих эректильной дисфункцией. При объединении данных групп 1, 2 и 3 в одну выборку (в ней отмечается нормальное распределение) и ее сравнении с референсной группой (норма) отмечается тот же результат: уровень индекса TuG взаимосвязан с наличием ЭД (t-критерий равен 11,218, $p < 0,0001$).

Далее, для подтверждения взаимосвязи индекса TuG и наличия эректильной дисфункции использована логистическая регрессия. Установлено, что переменная «Возраст» не оказывала значимого влияния, в отличие от переменных «Общий холестерин» (коэффициент регрессии 1,89332, $p = 0,0447$) и «Индекс TuG» (коэффициент регрессии 17,00121, $p = 0,0022$). Установлено, что между уровнем балльной самооценки по шкале «МИЭФ-5» и значениями индекса TuG есть значимая взаимосвязь (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = 0,554$, $p = 0,0015$). Далее для более детального выявления взаимосвязи значений индекса TuG и степени тяжести эректильной дисфункции мы разделили базовые данные пациентов, исходя из балльных оценок по шкале «МИЭФ-5». У пациентов с легкой степенью выраженности ЭД зафиксирована достоверная взаимосвязь между уровнем самооценки и значениями индекса TuG ($z = -5,923$, $p < 0,0001$). Впрочем, аналогичная ситуация имела место и для пациентов со средней степенью тяжести ЭД – взаимосвязь также была статистически значимой ($z = 7,253$, $p < 0,0001$). Указанные результаты отличаются новизной. Для уточнения прогностической значимости индекса TuG нами построена еще одна логит-модель, согласно которой увеличение значения индекса TuG на 0,1 достоверно повышает шанс наличия ЭД

на 19,7 единиц или на 0,5% ($p=0,0001$).

Таким образом, значение индекса TuG достоверно взаимосвязано с наличием эректильной дисфункции и ее степенью тяжести, а значит индекс может использоваться в качестве предиктора ее развития. Вместе с тем, полагаем возможным использовать индекс и в качестве показателя эффективности лечения ЭД. Однако, для этого необходимо определение соответствующего референсного значения.

Для определения референсного значения индекса TuG, с точки зрения предикции риска ЭД, нами использованы данные пациентов из всех групп исследования. Изучена применимость общепринятого референсного значения индекса (4,49) для определения наличия риска инсулинорезистентности у условно здорового человека.

На первом этапе, оценив диапазон значений индекса TuG у всех включенных в исследование лиц, мы эмпирическим путем предположили возможность увеличения референсного значения до 5,0. Соответственно, мы разделили всех лиц, включенных в исследование, на три категории: со значением индекса TuG менее или равно 4,49, от 4,49 до 5,0, более 5,0. Для соответствующих категорий были определены средние значения балльных самооценок по шкале «МИЭФ-5»: $27,01 \pm 2,3$, $18,6 \pm 4,7$, $16,2 \pm 1,7$ соответственно. Различия в балльных оценках имели статистическую значимость при сравнении категорий 1 и 2, 1 и 3, то есть – при превышении референсного значения индекса TuG в 4,49. Однако, различия между категориями 2 и 3 не имели значимости. Следовательно, с клинической точки зрения, достаточно считать, что риск развития ЭД возникает при превышении значения индекса TuG в 4,49. Увеличение порогового уровня до 5,0 не имеет смысла. Определено ОШ развития ЭД при увеличении значения индекса TuG более 4,49: 114,0 (95% ДИ 13,7-947,7, $z=4,383$, $p<0,0001$). Полученное значение многократно превышает единицу, следовательно, 4,49 можно считать референсным значением для определения риска ЭД.

Таким образом, выявлено достоверное повышение уровня индекса триглицериды/глюкоза (TuG) у пациентов, страдающих эректильной дисфункцией.

Повышенные значения уровня общего холестерина и индекса TuG также достоверно повышают риск развития эректильной дисфункции.

В научной литературе показана применимость индекса TuG в контексте скрининга, тактики ведения и лечения пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы [94, 108, 124]. Wu et al, 2021 доказали взаимосвязь роста уровня индекса с повышением жесткости стенки артерий, наступающим, как правило, в силу ее ремоделирования из-за гиперхолестеринемии и нарушений углеводного обмена [173]. На этом фоне, вопросы применения индекса TuG в контексте эректильной дисфункции практически не изучены. Нами не только устранен этот недостаток, но и обосновано референсное значение индекса в контексте прогнозирования и тактики ведения эректильной дисфункции.

Установлена значимая взаимосвязь между уровнем самооценки по шкале «МИЭФ-5» и значениями индекса TuG: меньшая сумма баллов обусловлена более высокими значениями индекса. Данная взаимосвязь достоверна для лиц, страдающих ЭД легкой и средней степени тяжести. Соответственно, индекс TuG может использоваться как предиктор эректильной дисфункции. Установлено референсное значения индекса TuG - 4,49. Доказано, что превышение референсного значения достоверно и очень значительно повышает риск развития ЭД, более того – увеличение индекса более 4,49 может служить косвенным показанием для назначения патогенетически обоснованной терапии (безусловно, на фоне релевантной клинической картины).

Исходя из сказанного выше, утверждается целесообразность применения для лечения ЭД принципов метаболической терапии. Сформулирована гипотеза, что комбинированное использование ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа и комплекса аллицина, таншинона ПА и хрома позволит повлиять на ключевые звенья патогенеза ЭД, обеспечив выраженный клинический эффект.

Для проверки гипотезы о целесообразности комбинированной терапии эректильной дисфункции нами проведено когортное проспективное исследование. Сформированы три группы пациентов: группа 1 (n=30) – лечение ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа (действующее вещество тадалафил) и комплексным

препаратом, включающим действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум; группа 2 (n=30) – лечение ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа (действующее вещество тадалафил); группа 3 (n=30) – ударно-волновая терапия. По возрастному распределению, средней длительности основного заболевания все группы были эквивалентны. Отсутствовали между группами различия по наличию соматической патологии, не входящей в критерии исключения. Также отсутствовали различия по индексу массы тела.

С целью оценки системного влияния разных способов терапии ЭД пациентам в обеих группах выполнен биохимический анализ крови до начала лечения и спустя три месяца.

В группе 1 через 3 месяца средний уровень общего холестерина снизился в группе 1 на 0,45 единицы ($t=-4,586$, $p<0,0001$), в группах 2 и 3 снижение было минимальным и незначимым. Средний уровень липопротеинов низкой плотности у пациентов группы 1 после трех месяцев патогенетически обусловленного лечения стал составлять $3,31 \pm 1,03$ ммоль/л. В группах 2 и 3 этот показатель, наоборот, несколько увеличился. Различия между средними уровнями ЛПНП после лечения в группах пациентов 1 и 2, 1 и 3 были статистически достоверны ($t=5,390$, $t=1,658$, $p<0,0001$). Средний уровень липопротеинов высокой плотности у всех пациентов после лечения немного увеличился, статистической значимости различия во все периоды наблюдения не имели. После комбинированного патогенетически обусловленного лечения уровень триглицеридов в группе 1 снизился на 0,25 единицы. Это изменение носило статистически значимый характер ($t=-1,975$, $p<0,0001$). После стандартной монотерапии и УВТ уровень триглицеридов у пациентов групп 2 и 3 фактически не изменился. Различия между уровнем триглицеридов в группе 1 и в группах 2 и 3 носили статистически значимый характер (t-критерий – 2,350, $p=0,0222$; t-критерий – 2,120, $p=0,0383$ соответственно). Также, в группе 1 после комбинированной патогенетически обусловленной терапии уровень глюкозы снизился на 0,32 единицы. Напротив, как после монотерапии, так и после УВТ средний уровень глюкозы крови через 3 месяца был достоверно более высоким, чем при осуществлении патогенетически

обусловленного лечения ($t=-2,681$, $p<0,0095$; $t=2,346$, $p=0,0224$).

Значимые динамические изменения уровня гликированного гемоглобина не выявлены.

Таким образом, комбинированная патогенетически обусловленная терапия ЭД характеризуется не только местными, но общесистемными положительными изменениями, что проявляется снижением в крови пациентов уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, а также – триглицеридов.

Проведено сравнение значений индекса TyG в группах пациентов до и после лечения. Базовое значение медианы индекса триглицериды/глюкоза в группе 1 составило 4,88 (95% ДИ 4,74-4,93), после 3 месяцев комбинированной патогенетически обусловленной терапии индекс снизился до 4,36 (95% ДИ 4,11-4,89); это различие носило значимый характер ($W=-3,074$, $p=0,0021$). В группе 2 аналогичные значения составили 4,85 (95% ДИ 4,75-4,91) и 4,87 (95% 4,71-5,22 ДИ) соответственно. В группе 3 – 4,83 (95% ДИ 4,79-4,81) и 4,85 (95% 4,72-5,01 ДИ) соответственно. В группах 2 и 3 значимые различия отсутствовали. Таким образом, комбинированная патогенетически обоснованная терапия привела к достоверному снижению индекса TyG и соответствующему уменьшению риска инсулинорезистентности (как и последующего каскада негативных процессов).

Результаты биохимического исследования явным образом отражают положительное воздействие комбинированной патогенетически обоснованной терапии.

Пациентам групп 1, 2 и 3 во время повторных врачебных приёмов выполнялось измерение артериального давления по стандартной методике.

На фоне комбинированной патогенетически обоснованной терапии в группе 1 через три месяца отмечено достоверное снижение среднего значения систолического артериального давления до $114,8 \pm 5,3$ мм рт. ст. соответственно (t -критерий – $-5,290$, $p<0,0001$). На этом фоне в группах 2 и 3 различия средних значений (как систолического, так и диастолического артериального давления) на базовом уровне и через 3 месяца отсутствовали. Вместе с тем, на фоне комбинированной патогенетически обоснованной терапии в группе 1 среднее

значение систолического артериального давления достоверно ниже, чем в группах 2 и 3 (t-критерий $-5,867$ и $7,067$, $p < 0,0001$). Различия в диастолическом давлении статистической значимости не достигали. Клиническая задача по нормализации уровня артериального давления отсутствовала, специальные антигипертензивные лекарственные вещества не назначались и не применялись. Вместе с тем, благодаря действию S-аллилцистеина в составе комплексного препарата (использованного в схеме комбинированной терапии), у пациентов группы 1 наблюдается достоверное снижение среднего уровня артериального давления за счет ингибирования ангиотезин-превращающего фермента. Такую ситуацию можно трактовать в положительном ключе, как сдерживание хронических патологических процессов, ведущих к поражению сосудистого русла и, в том числе, к эректильной дисфункции.

Таким образом, гипотеза о том, что комбинированное использование ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа и комплекса аллицина, таншинона ПА и хрома позволит повлиять на ключевые звенья патогенеза ЭД, обеспечив выраженный клинический эффект, подтверждена на основе клинических и биохимических результатов когортного проспективного исследования.

В составе комбинированной терапии препарат, содержащий действующие вещества аллицин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум, уменьшил повреждающий эффект гипергликемии, снизил патологическое влияние атеросклеротического процесса (как за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы, так и за счет снижения уровней общего холестерина и триглицеридов). Удалось терапевтически воздействовать на такую причину нарушений эрекции как эндотелиальная дисфункция, за счет действия S-аллилцистеина профилактировать развитие гипертонической болезни, значимой как на общесистемном уровне, так и с точки зрения усугубления выраженности ЭД.

В аспекте метаболической терапии ЭД действующие вещества препарата, использованного в схеме комбинированной терапии:

а) уменьшают повреждающий эффект гипергликемии за счет уменьшения апоптоза клеток кровеносных сосудов кавернозных тел (таншинон ПА),

стимуляции утилизации глюкозы и снижения уровня гликированного гемоглобина путем прямого влияния на инсулиновые рецепторы (пиколинат хрома), снижения обратного всасывания глюкозы в просвете кишечника за счет связывания желчных кислот и повышения вязкости кишечного содержимого (псиллиум);

b) снижают повреждающее воздействие атеросклеротического процесса на кровеносные сосуды полового члена за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы (таншинон ПА), снижения уровня общего холестерина и триглицеридов (пиколинат хрома);

c) нормализуют артериальное давление за счет ингибирования ангиотезин-превращающего фермента (S-аллилцистеин).

Вместе с тем, известно, что ЭД, как правило, имеет смешанный характер патогенетических процессов. Предложенный фармацевтический подход воздействует на биохимическом уровне, минимизируя эндотелиальную дисфункцию, однако васкулогенный характер ЭД реализуется не только за счет этого патологического механизма. В случае преобладания именно васкулогенных механизмов, наряду с биохимическим воздействием, требуется применение средств для устранения дефицита и общего улучшения местного кровообращения, ликвидации венозного застоя. При этом сосудорасширяющий эффект ИФДЭ-5 может быть недостаточным.

Идея комбинированной фармацевтической терапии ЭД не отличается новизной. В мета-анализе Mykoniatis et al, 2021, показано, что такой подход положительно влияет на функциональные исходы, отличается безопасностью и, в целом, рекомендован даже для клинически сложных случаев, в том числе – для рефрактерной ЭД. Вместе с тем, достоверно показано, что единые подходы к формированию схемы комбинированной терапии отсутствуют [148]. В этом аспекте результаты нашего исследования отличаются новизной и значимостью, так как обосновывают конкретную схему комбинированной терапии, сочетающую «целевое» воздействие на пенильный кровоток и общесистемное метаболическое воздействие.

Наша вторая гипотеза состояла в том, что конкретная тактика

консервативной терапии ЭД должна формироваться персонализировано; соответственно, ударно-волновая терапия будет столь же клинически эффективна, как и фармацевтические средства, при условии отбора пациентов с более выраженным васкулогенным характером ЭД.

Проведено сравнительное изучение клинической эффективности при применении комбинированной патогенетически обусловленной терапией, монотерапии препаратом ИФДЭ-5 и ударно-волновой терапии эректильной дисфункции. Пациенты из группы 3 получили курс УВТ, подробно описанный в главе 2. В срок 3 и 6 месяцев оценена результативность лечения, в том числе в сравнении с перечисленными выше методами лечения ЭД. Оценка результатов проводилась на основе шкалы самооценки «МИЭФ-5» (функциональный исход) и результатов фармакодуплерометрии дорсальных артерий полового члена (анатомический исход).

Для изучения и оценки анатомических исходов использована фармакодуплерометрия дорсальных и кавернозных артерий полового члена. Оценена пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока в правой и левой дорсальных артериях, правой и левой кавернозных артериях полового члена.

До начала лечения статистически значимых различий ПСС кровотока в дорсальных и кавернозных артериях полового члена между группами 1 и 2 не было. Через 3 месяца медикаментозное лечение положительно сказалось на состоянии пенильного кровоснабжения, в обеих группах различия показателей скорости кровотока на исходном уровне и через 3 месяца были статистически достоверны (группа 1 правая дорсальная артерия – $t=4,384$, $p<0,0001$, левая дорсальная артерия – $t=3,242$, $p=0,002$; группа 2 правая дорсальная артерия – $t=3,404$, $p<0,0012$), за исключением ПСС кровотока по левой дорсальной артерии у пациентов группы 2 ($t=0,679$, $p=0,5$) – здесь значения не изменились. Вместе с тем, между группами статистически значимых различий не обнаружилось.

В группе 3 до начала лечения ПСС кровотока в правой дорсальной артерии колебалась от 15,5 до 21,5 см/с, составляя в среднем $18,0 \pm 3,5$. После курса ударно-волновой терапии среднее значение выросло практически в два раза и стало

составлять $32,0 \pm 3,2$ см/с. Существенно изменился и диапазон значений - 29,5-34,2 см/с. Также и средний ПСС кровотока в левой дорсальной артерии после УВТ возрос с $16,0 \pm 4,5$ до $33,0 \pm 6,6$ см/с. Об изменениях диапазонов значений свидетельствует и рост медианы от 17,0 до 31,5 см/с.

Через три месяца медикаментозной терапии в группах 1 и 2 различия показателей ПСС кровотока на исходном уровне и через 3 месяца были статистически достоверны только для правой кавернозной артерии (группа 1 – $t=2,776$, $p<0,0074$; группа 2 – $t=2,531$, $p<0,0141$). Вместе с тем, различия в изменениях ПСС кровотока по левой кавернозной артерии внутри групп пациентов были недостоверны (группа 1 – $t=1,748$, $p=0,0858$; группа 2 – $t=1,548$, $p<0,1271$). Статистически значимых различий между группами не обнаружилось.

В группе 3 в правой кавернозной артерии исходно диапазон ПСС кровотока составлял 14,3-21,1 см/с, в среднем - $17,7 \pm 3,4$ см/с. После лечения методом УВТ ситуация принципиально изменилась, среднее значение стало составлять $34,0 \pm 4,2$ см/с. Идентичная ситуация отмечена для ПСС кровотока в левой кавернозной артерии. После лечения среднее значение возросло с $13,2 \pm 2,9$ до $28,3 \pm 5,6$ см/с.

В целом, результаты фармакодопплерометрии можно интерпретировать следующим образом. Как патогенетически обоснованная комбинированная, так и монотерапия положительно влияют на состояние пенильного кровотока, увеличивая пиковую систолическую скорость кровотока в дорсальных и кавернозных артериях полового члена. Терапевтический эффект имеет тенденцию к большей выраженности при осуществлении патогенетически обоснованного лечения. Это утверждение подтверждается следующими соотношениями. В группе 1 изменение среднего значения ПСС кровотока по правой дорсальной артерии составило 3,0 единицы, в группе 2 – 2,3; по левой – 2,6, а в группе 2 – только 0,6; соответствующие изменения скорости кровотока по правой и левой кавернозным артериям в группе 1 были 1,8 и 1,5 единицы, а в группе 2 – 2,0 и 1,8. В группе 2 отсутствует положительная динамика пиковой систолической скорости кровотока по левой дорсальной артерии, в то время, как в группе 1 отмечается достоверное повышение скорости тока крови по обеим дорсальным артериям. Однако, именно

благодаря проведению ударно-волновой терапии (группа 3) значительно увеличивается пиковая систолическая скорость кровотока в дорсальных и кавернозных артериях полового члена. Во всех случаях это изменение носит статистически значимый характер: для правой дорсальной артерии t-критерий составляет -16,169, для левой дорсальной артерии – 11,656, для правой кавернозной артерии – 16,522, для левой кавернозной артерии – 13,115, во всех ситуациях $p < 0,0001$.

При сравнении средних значений ПСС установлено, что на фоне комбинированной патогенетически обусловленной терапии, монотерапии ИФДЭ-5 или УВТ отмечается некоторое увеличение пиковой систолической скорости кровотока в артериях полового члена. Вместе с тем, как было показано выше, в группах 1 и 2 различия показателей ПСС кровотока на исходном уровне и через 3 месяца были статистически достоверны только для правой кавернозной артерии (группа 1 – $t=2,776$, $p < 0,0074$; группа 2 – $t=2,531$, $p < 0,0141$). В остальных ситуациях различия как внутри групп 1 и 2, так и между ними статистической значимости не достигали. В группе 3, как было сказано выше, ситуация была принципиально иной – применение УВТ привело к достоверному увеличению ПСС кровотока во всех четырех основных артериях.

С учетом описанных выше результатов биохимического исследования крови можно констатировать, что УВТ эффективно влияла на васкулогенный компонент ЭД, однако метаболический компонент на этом фоне не подвергался какому-либо терапевтическому воздействию. Соответственно, метаболические нарушения продолжали «вносит вклад» в формирование патологических механизмов эректильной дисфункции.

Оценка и сравнительное изучение функционального состояния проведено путем заполнения пациентами шкалы «Международный индекс эректильной функции» («МИЭФ-5»).

В группе 1 базовый уровень оценок по шкале «МИЭФ-5» колебался от 13 до 20 баллов, в среднем составляя $17,2 \pm 1,7$ (медиана – 18). В группе 2 базовый уровень

колебался в том же диапазоне, среднее значение составляло $16,5 \pm 2,1$ (медиана – 17). В группе 3 значения самооценки по шкале «МИЭФ-5» колебались в диапазоне от 9 до 11, в среднем составляя $15,1 \pm 1,7$ (медиана – 10). Статистически значимых различий на этом этапе между группами пациентов не было, что свидетельствовало о сопоставимости изучаемых выборок.

После терапии в течение 3 месяцев проведено повторное анкетирование, в результате которого выявлено изменение ситуации. В группе 1 диапазон оценок стал составлять от 18 до 25, то есть увеличился как минимальный, так и максимальный уровень. Среднее значение, на фоне комбинированной патогенетически обоснованной терапии, стало составлять $22,8 \pm 1,8$. В группе 2 диапазон оценок также улучшился, минимальный уровень достиг значения в 17 баллов, максимальный – 23, аналогично группе 1. Изменение минимального уровня в группе 1 составило 5 баллов, в группе 2 – 4 балла; максимального – 5 и 3 балла соответственно. Различия между базовым уровнем и оценками после 3 месяцев терапии носили статистически значимый характер. В группе 3, после курса УВТ, при повторном опросе в срок 3 месяца, отмечается повышение среднего балла до $20,7 \pm 5,3$ (медиана – 24). На этом фоне минимальный уровень оценки не изменился (9), зато значительно возрос максимальный, достигнув 25. Различия средних значений имели статистическую значимость: t-критерий составлял 5,511, $p < 0,0001$.

Во всех группах достигнуты значимые различия между базовым уровнем и оценками после 3 месяцев терапии, однако констатация данного факта не обязательно говорит о положительном исходе лечения, достижения ощущаемых пациентами позитивных результатов.

На международном уровне для шкалы «МИЭФ-5» установлен общепринятый минимально клинически значимом уровень изменений: усредненный уровень – 4 балла, уровень для эректильной дисфункции легкой степени – 2 балла, средней степени – 5, для выраженной тяжелой – 7. Необходимо подчеркнуть, что указанные значения применимы к ЭД любой этиологии [99].

Исходя из сказанного в изучаемых группах отмечается клинически значимое

изменения среднего уровня оценок по шкале «МИЭФ-5» после 3-х месячной медикаментозной терапии: по медиане в группе 1 – на 5 баллов, в группе 2 – на 4 балла, в группе 3 – на 10 баллов.

В группах 1 и 2 различия среднего уровня оценок по шкале «МИЭФ-5» после лечения носили статистически значимый характер ($t=0,612$, $p=0,0072$), причем более выраженная положительная динамика отмечалась в группе 2. Различия в оценках между группами 1 и 3, 2 и 3 статистической значимости не имели. Еще через 3 месяца наблюдений ситуация изменилась.

В среднесрочной перспективе, когда период наблюдения составил уже 6 месяцев, в группе 1 диапазон балльных оценок составил от 17 до 24, среднее значение сохранилось на близком к прежнему уровню - $21,6 \pm 1,5$. В группе 2 диапазон стал составлять от 15 до 21, а среднее значение уменьшилось до $18,9 \pm 1,2$.

В период наблюдения 6 месяцев в группах 1 и 2 сохранялась статистическая значимость отличия среднего уровня оценок от базового. Такая ситуация вполне ожидаема, однако для группы 1 она представляет собой особо важную находку. Принципиально важен факт того, что в группах достоверно отличались средние балльные оценки через 6 месяцев после начала лечения ($t=-4,518$, $p<0,0001$). При этом средний уровень в группе 2 снизился, по отношению к предыдущему значению в срок 3 месяца. Это различие также было статистически достоверным ($t=-4,756$, $p<0,0001$). В то время, как в группе 1 различия между средними балльными оценками в срок 3 и 6 месяцев после начала лечения, не смотря на некоторое их снижение, статистической значимости не имели ($t=1,219$, $p<0,2279$)

В группе 3 минимальное значение диапазона осталось прежним, максимальное уменьшилось на 1 балл. Средняя оценка составила $19,4 \pm 5,3$ (медиана уменьшилась до 22). Вместе с тем, средние оценки в 3 и 6 месяцев не имели статистически значимой разницы между собой (t-критерий 0,950, $p=0,3461$). Однако, по сравнению с базовой, оценка через полгода была достоверно выше: t-критерий -4,231, $p=0,0001$.

Отметим, что через 6 месяцев в группах 1 и 3 сохранялся клинически

значимый уровень изменений балльных оценок, по отношению к базовому значению (изменение медианы равно или более 4). В то время, как в группе 2 изменение медианы относительно базового значения перестало соответствовать усредненному клинически значимому уровню, составив всего 3 балла.

Благодаря патогенетически обоснованной комбинированной терапии ЭД достигается более устойчивый функциональный результат, состояние пациентов сохраняется стабильным более длительный период времени. Объяснение наблюдаемого результата состоит в минимизации повреждающего действия гипергликемии, за счет действия таншинона ПА, пиколината хрома и иных компонентов препарата, а также – в снижении выраженности атеросклеротического процесса (в том числе, в кровеносных сосудах полового члена). В отличие от монотерапии, действие комбинированной терапии носит общесистемный характер, воздействуя на патологические процессы, ведущие к эндотелиальной дисфункции. Можно уверенно говорить о высокой клинической эффективности комбинированной терапии, монотерапии и ударно-волновой терапии при лечении ЭД. Ключевым фактором, при этом, является персонализированный подход, так как каждый метод оказывает преимущественное воздействие лишь на определенный компонент патогенеза ЭД.

Относительный риск развития побочной реакции в группе 2 относительно группы 1 составил 1,1111 (95% ДИ 0, 9862; 1,2519). Это значение превышает единицу, поэтому при осуществлении комбинированной патогенетически обусловленной терапии риски развития негативных побочных реакций достоверно ниже. Определено значение отношения шансов развития положительного функционального исхода при применении УВТ для лечения ЭД в сравнении с комбинированной и монотерапией. Установлено, что в первом случае ОШ составляет 2,1 ($p=0,1792$), во втором – 0,55 ($p=0,3507$) соответственно. Однако, в обеих ситуациях для полученных результатов отсутствует статистическая значимость. Аналогичная ситуация получена и при расчете относительного риска развития негативных явлений (осложнений). Для пациентов группы 3 относительный риск, в сравнении с группой 1, составляет 3,0 ($p=0,4958$), в

сравнении с группой 2 – 0,3333 ($p=0,3290$). Оба результата не имеют статистической значимости.

Таким образом, вторая гипотеза была отклонена и потребовала уточнения. Полученные результаты позволили сформировать следующие положения. Конкретная тактика консервативной терапии ЭД должна формироваться персонализировано. Ударно-волновая терапия положительно влияет на васкулогенный патогенетический компонент ЭД; однако, при этом полностью сохраняется метаболический патогенетический компонент эректильной дисфункции. Перспективным является комбинация патогенетически обусловленной и ударно-волновой терапии у пациентов с исходным преобладанием васкулогенного компонента.

В совокупности полученные результаты позволили научно обосновать алгоритм персонализированного консервативного лечения пациентов с эректильной дисфункцией, отличающийся рядом принципиальных положений:

1. Алгоритм носит персонализированный характер. Индивидуализация тактики ведения и лечения достигается путем стратификации по этиологическому признаку, учета конкретных анамнестических факторов.
2. Алгоритм отличается патогенетически обоснованным подходом, так как выбор конкретного способа лечения (комбинированная терапия, монотерапия ИФДЭ-5, ударно-волновая терапия) осуществляется на основе результатов этапных диагностических исследований.
3. Алгоритм включает оценку индекса TuG в качестве диагностической и прогностической метрики, что является научной новизной.
4. Алгоритм направлен на оптимизацию использования ресурсов системы здравоохранения за счет сокращения необоснованных направлений пациентов с ЭД на ультразвуковые исследования.

Ведение пациентов с эректильной дисфункцией легкой и средней степени тяжести на основе алгоритма персонализированного консервативного лечения положительным образом скажется на клинических исходах.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с эректильной дисфункцией выявлена взаимосвязь повышенного уровня общего холестерина и наличия сопутствующей эякуляторной дисфункции в виде ускоренного семяизвержения, снижения качества эякуляции; выявлена тенденция взаимосвязи снижения скорости кровотока в пенильных артериях и психогенных механизмов нарушения эрекции. Уровень общего холестерина значимо влияет на функциональные результаты консервативного лечения эректильной дисфункции (хи-квадрат 9,522 $p < 0,0493$).

2. Обосновано применение индекса триглицериды/глюкоза (индекса TyG) для оценки риска и диагностики эректильной дисфункции, обусловленной метаболическим синдромом. Значение индекса TyG достоверно взаимосвязано с наличием эректильной дисфункции (t-критерий 11,218, $p < 0,0001$) и ее степенью тяжести (коэффициент Спирмена $\rho = 0,554$, $p = 0,0015$).

3. Увеличение значения индекса TyG на 0,1 достоверно повышает шанс наличия ЭД на 19,7 единиц или на 0,5% ($p = 0,0001$). Повышение значения индекса TyG более 4,49 является косвенным показанием для комбинированной патогенетически обоснованной терапии.

4. Комбинированная патогенетически обоснованная терапия эректильной дисфункции включает: а) ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа; б) комплексный препарат (действующие вещества S-аллилцистеин, таншинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум). Она обеспечивает клинически значимое и более длительное повышение среднего уровня оценок по шкале «МИЭФ-5», по сравнению с монотерапией препаратами ИФДЭ-5 ($t = -4,756$, $p < 0,0001$). Лучшие функциональные результаты комбинированной терапии обусловлены уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции и активности атеросклеротического процесса, в том числе – снижением уровней общего холестерина (монотерапия $t = -4,586$, $p < 0,0001$), липопротеинов низкой плотности (монотерапия $t = 5,390$, $p < 0,0001$), триглицеридов (монотерапия $t = 2,350$, $p = 0,0222$),

глюкозы крови (монотерапия $t=-2,681$, $p<0,0095$); снижением систолического артериального давления (монотерапия $t=5,867$, $p<0,0001$).

5. Комбинированная патогенетически обоснованная терапия у пациентов с эректильной дисфункцией легкой и средней степени тяжести в 1,5 раза повышает шанс достижения положительного функционального исхода по сравнению с монотерапией ИФДЭ-5 (ОШ = 1,4706, 95% ДИ 0,6625; 3,2642).

6. Ударно-волновая терапия значительно повышает пиковую систолическую скорость кровотока во всех четырех основных артериях полового члена (комбинированная терапия $t=-16,605$, $-9,946$, $-16,753$, $-6,080$, $p<0,0001$; монотерапия $t=-16,615$, $-10,653$, $-16,276$, $-6,361$, $p<0,0001$). На ее фоне полностью сохраняется метаболический патогенетический компонент эректильной дисфункции, что обуславливает необходимость комбинации ударно-волновой терапии и метаболической терапии.

7. Разработан алгоритм консервативного лечения пациента с эректильной дисфункцией, отличающийся персонализацией тактики ведения пациента; патогенетически обоснованным подходом к выбору конкретного способа лечения; применением индекса TuG в качестве диагностической и прогностической метрики; направленностью на оптимизацию использования ресурсов системы здравоохранения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная патогенетически обоснованная терапия эректильной дисфункции, включающая: а) ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, б) комплексный препарат (действующие вещества S-аллилцистеин, танзинон ПА, пиколинат хрома, псиллиум), является методом выбора для лечения пациентов с эректильной дисфункцией легкой и средней степени тяжести.

2. Если при расспросе пациента с ЭД выявляются признаки эякуляторной дисфункции, факты неуспешного самолечения, а также наличие отягощающего (но не исключительного) психогенного фактора, то рекомендуется направлять пациента на лабораторное исследование – биохимический анализ крови – для установления уровня общего холестерина и триглицеридов, с дальнейшим вычислением индекса TuG.

3. Повышение значения индекса TuG более 4,49 является косвенным признаком наличия ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим процессом. При этом увеличение значения индекса TuG на 0,1 достоверно повышает шанс наличия ЭД на 19,7 единиц или на 0,5% ($p=0,0001$). В случае превышения референсного значения индекса TuG показана комбинированная патогенетически обоснованная терапия ЭД.

4. Если при расспросе пациента с ЭД выявляются в анамнезе заболевания мочеполовой системы, а общая длительность жалоб на ЭД составляет 12 месяцев или более, то рекомендуется направить пациента на инструментальное ультразвуковое исследование с целью дифференциальной диагностики. При выявлении васкулогенной ЭД рекомендуется назначить ударно-волновую терапию в сочетании с метаболической терапией, в противном случае – монотерапию ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Ш.П. Основные аспекты влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на развитие бесплодия у мужчин / Ш.П.Абдуллаев, Д.В. Вихрев, М.Н. Шатохин, О.В. Теодорович // Урология. – 2022. – № 5. – С. 127-134.
2. Азимов, С.И. Комплексное патогенетическое лечение больных с сахарным диабетом, осложненным эректильной дисфункцией / С.И. Азимов, М.Х.Гуламов, Б.С.У. Каримов // Вестник науки и образования. – 2020. – № 23–2(101). – С. 76-80.
3. Алексеева, Т.А. Консенсус экспертов российского медицинского общества по артериальной гипертонии. артериальная гипертония и эректильная дисфункция / Т.А.Алексеева, А.Ю. Литвин, Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, В.Н. Ларина, Е.В. Шпоть, В.И. Подзолков, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 69-79.
4. Алексеева, Т.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и эректильной дисфункции у больных артериальной гипертонией/ Т.А. Алексеева, А.Ю. Литвин // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 38-43.
5. Аль-Шукри, А.С. Тадалафил-сз в лечении преждевременной эякуляции у мужчин молодого возраста: сравнительное плацебо-контролируемое исследование / А.С. Аль-Шукри, С.В. Костюков, А.В. Максимова, К.Г. Пыгамов, В.Я. Дубинский // Урологические ведомости. – 2022. – Т. 12. – № 2. – С. 147-155.
6. Аполихин, О.И. Оценка гормонального профиля и динамики состояния репродуктивной системы у лиц, перенесших COVID-19: результаты проспективного исследования / О.И. Аполихин, С.С. Красняк, Ф.А. Севрюков, Н.Г. Ткаля, А.Н. Шаров // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 120-129.
7. Аполихин, О.И. Инновационный подход к улучшению здоровья населения на модели урологических заболеваний / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, М.И. Катибов, О.В. Золотухин, И.А. Шадеркин, М.Ю. Просяников, Д.А. Войтко //

Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. –2017. –№ 2. –С. 23-36.

8. Аполихин, О.И. Прогнозирование развития эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний на основании профиля факторов риска / О.И. Аполихин, Е.А. Ефремов, И.А. Шадеркин, О.В. Золотухин, Ю.Ю. Мадыкин, М.М. Зеленский, С.С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. –№ 4. –С. 34-41.

9. Артамонов, А.А. Ожирение и морфология полового члена: есть ли взаимосвязь? (экспериментальное исследование) / А.А. Артамонов, С.В. Боголюбов, Т.И. Елисеева, О.Б. Поздняков, А.В. Астахова // Урология. –2020. –№ 6. –С. 70-74.

10. Архипова, А.Ю. Коррекция эндотелиальных нарушений у пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне стресс-индуцированной артериальной гипертензии / А.Ю. Архипова, Б.А. Неймарк, А.И. Неймарк, А.П. Момот, С.А. Гарани // Фармакология & Фармакотерапия. –2023. – № 1. – С. 58-65.

11. Бабанов, С.А. Репродуктивная функция мужчин при сочетанном течении вибрационной болезни и артериальной гипертензии / С.А. Бабанов, Р.А. Бараева // Наука и инновации в медицине. –2019. –Т. 4. –№ 1. – С. 32-36.

12. Берников, А.Н. Диагностические подходы, методики лечения и наблюдения за больными эректильной дисфункцией в Российской Федерации: результаты многоцентрового российского исследования / А.Н. Берников, И.А. Рева, Д.Ю. Пушкарь // Фарматека. – 2016. –№ S1. –С. 15-24.

13. Бойцов, С.А. Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертензии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение / С.А. Бойцов, Ю.А. Карпов, О.Д. Остроумова, Ф.Т. Агеев, О.А. Кисляк, Р.И. Стрюк, С.В. Недогода, Я.А. Орлова // Атмосфера. Новости кардиологии. –2020. –№ 1. – С. 20-29.

14. Бондаренко, В.М. Величина ультразвуковых показателей локальных жировых депо у пациентов с эректильной дисфункцией / В.М. Бондаренко, С.И. Пиманов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации.

Материалы 75-ой научной сессии сотрудников университета. – Витебск, 2020. – С. 183-185.

15. Борисов, В.В. Снижение мужского репродуктивного потенциала в России: причины, диагностика, возможности коррекции / В.В. Борисов // Урология. – 2020. – № 4. – С. 157-164.

16. Борисов, В.В. Комбинированная терапия $\alpha 1$ -адреноблокатором и ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эректильной дисфункцией: результаты наблюдательного проспективного мультицентрового исследования. / В.В. Борисов // Урология. – 2020. – № 3. – С. 50-55.

17. Бурдин, К.А. Обоснование оптимальной схемы ударно-волновой терапии при васкулогенных эректильных дисфункциях / К.А. Бурдин, П.С. Кызласов, А.Т. Мустафаев, А.Г. Мартов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 4. – С. 89-95.

18. Ванда, А.С. Сохранение репродуктивного здоровья в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции / А.С. Ванда, Л.А. Малькевич, И.О. Стома // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29. № S2. – С. 23-24.

19. Васильева, О.В. Связь ожирения с уровнем тестостерона, признаками тревоги, депрессии и ускоренного старения у мужчин / О.В. Васильева, В.Г. Селяницкая // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 1. – С. 81-86.

20. Верюгина, Н.И. Эндотелиальная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.И. Верюгина, А.Ш. Чимагомедова, И.М. Старовойтова, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017;117(6-2) – С. 73-80.

21. Винаров, А.З. Перспективы комбинированного применения препаратов Эффекс® красный корень и Эффекс® трибулус при хроническом простатите и эректильной дисфункции / А.З. Винаров, Л.Г. Спивак, Д.В. Еникеев, Л.М. Рапопорт, Д.В. Платонова, М.С. Евдокимов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 29. – С. 60-69.
22. Власов, Т.Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т.Д. Власов, И.И. Нестерович, Д.А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – № 18(2). – С.19-27.
23. Гамидов, С.И. Эректильная дисфункция у больных с метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.40 / Гамидов Сафаил Израил оглы; [Место защиты: ГОУВПО "Московская медицинская академия"]. – Москва, 2007. – 313 с.
24. Гамидов, С.И. Оценка эффективности дапоксетина при первичной и вторичной формах преждевременной эякуляции / С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Т.В. Шатылко, К.И. Ли, Р.И. Сафиуллин // Урология. – 2022. – № 1. – С. 46-49.
25. Гамидов, С.И. Факторы риска развития эректильной дисфункции: известные и неожиданные факты (обзор литературы) / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, Т.В. Шатылко // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22. – № 4. – С. 13-21.
26. Гамидов, С.И. Новые подходы к терапии эректильной дисфункции и симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы / С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов, Н.А. Наумов // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20. – № 3. – С. 21-25.
27. Гамидов, С.И. Мужское здоровье и ожирение – диагностика и терапевтические подходы. / С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 29-36.

28. Глыбочко, П.В. Эректильная функция после эндоскопических операций по удалению гиперплазии предстательной железы / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.В. Еникеев, Н.Д. Ахвледиани, Л.Г. Спивак, Я.Н. Чернов, Е.А. Лаухтина, А.В. Дымова, М.С. Тараткин // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 4. – С. 12-18.

29. Горпинченко, И.И. Эффективность монотерапии экстрактом якорцов стелющихся у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко // Здоровье мужчины. – 2020. – № 2 (73). – С. 27-30.

30. Губанов, Е.С. Низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия в восстановительном лечении фибропластической индурации полового члена (болезни Пейрони). / Е.С. Губанов, Е.А. Боряев, С.А. Столяров, М.А. Качковский, Е.И. Канаев // Физическая и реабилитационная медицина. – 2020. – Т. 2. – № 4. – С. 75-81.

31. Драпкина, О.М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина, С.Н. Авдеев, М.В. Агальцов, Л.М. Александрова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 5-232.

32. Драпкина, О.М. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования / О.М. Драпкина, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева, Ю.А. Баланова, С.А. Максимов, Г.А. Муромцева, В.А. Куценко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 48-57.

33. Есауленко, Д.И. Клинико-эпидемиологические характеристики нарушений половой функции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / Д.И. Есауленко, Р.В. Роживанов, В.В. Шишкина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 10. – № 3 (36). – С. 31-37.

34. Ефименко, А.П. Природные, преформированные факторы и медикаменты в восстановительном лечении больных эректильной дисфункцией, обусловленной метаболическим синдромом / А.П. Ефименко // Курортная медицина. – 2012. – № 4. – С. 57-62.

35. Ефремов, Е.А. Оценка информативности диагностических методов в определении этиологии эректильной дисфункции / Е.А. Ефремов, Ю.В. Кастрикин, А.С. Коздоба, А.О. Бутов, Т.А. Едоян // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 20. – С. 16-20.

36. Ефремов, Е.А. Диагностика эректильной дисфункции. Современное состояние проблемы / Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцов, Ю.В. Кастрикин, А.О. Бутов, Т.А. Едоян // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 16. – С. 38-45.

37. Ефремов, Е.А. Оценка информативности диагностических методов в определении этиологии эректильной дисфункции. / Е.А. Ефремов, Ю.В. Кастрикин, А.С. Коздоба, А.О. Бутов, Т.А. Едоян // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 20. – С. 16-20.

38. Зеленина, Т.А. Заместительная гормональная терапия тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и нейропатией. / Т.А. Зеленина, В.В. Салухов, А.Б. Земляной, О.Е. Чебыкина // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 4. – С. 55-61.

39. Зырянов, А.В. Региональные программы по выявлению эректильной дисфункции, как раннего признака заболеваний сердечно-сосудистой системы. / А.В. Зырянов, И.В. Борзунов, А.А. Макарян, А.В. Возжаев // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 12 (180). – С. 145-148.

40. Ибрагимов, Д.Н. Эректильная дисфункция при заболеваниях внутренних органов. / Д.Н. Ибрагимов // Экономика и социум. – 2022. – № 6-1 (97). – С. 563-566.

41. Казаков, С.А. Кардиологическое консультирование пациентов с эректильной дисфункцией / С.А. Казаков // Здоровоохранение (Минск). – 2023. – № 3 (912). – С. 5-15.

42. Калинин, С.Ю. Эректильная дисфункция: парадоксы и парадигмы современной патогенетической фармакотерапии / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т. 16. – № 1. – С. 75-79.

43. Каприн, А.Д. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова, С.В. Мухтарулина, В.С. Юдина, П.Д. Лопухов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 103-109.

44. Каприн, А.Д. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции: обзор доклинических и клинических исследований / А.Д. Каприн, А.А. Костин, М.В. Епифанова, М.Е. Чалый, Е.В. Гамеева, С.А. Артеменко // *Исследования и практика в медицине*. – 2019. – Т. 6. – № 3. – С. 74-86.

45. Капутовский, А.А. Роль препаратов растительного происхождения, витаминов и микроэлементов в лечении нарушений мужской сексуальной функции и мужского бесплодия / А.А. Капутовский // *Урология*. – 2019. – № 4. – С. 168-170.

46. Кнорринг, Г.Ю. Вопросы терапии эректильной дисфункции у пациентов с кардиологической патологией / Г.Ю. Кнорринг // *Znanstvena Misel*. – 2020. – № 39-1 (39). – С. 26-28.

47. Кобякова, О.С. Вклад комбинаций факторов риска в развитие хронических неинфекционных заболеваний / О.С. Кобякова, Е.А. Старовойтова, И.В. Толмачев, К.С. Бразовский, И.А. Деев, Е.С. Куликов, А.А. Альмикеева, Н.М. Файзулина, М.А. Балаганская // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2020. – Т. 66. – № 5. – С. 1-17.

48. Комарова, С.В. Психоэмоциональное напряжение как фактор риска нарушений репродуктивного здоровья / С.В. Комарова // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2020. – Т. 60. – № 11. – С. 794-796.

49. Корнеев, И.А. Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение / И.А.Корнеев, И.А. Мацуева // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 153-162.

50. Красняк, С.С. Рациональная фармакотерапия метаболических факторов риска эректильной дисфункции. / С.С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 4. – С. 86-95.

51. Кузнецова, Л.А. Роль аргинина и эндотелиальной синтазы оксида азота при заболевании метаболическим синдромом и COVID-19 / Л.А. Кузнецова, Н.Е. Басова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2022. – Т. 7. – № 6. – С. 51-70.

52. Кузьменко, А.В. Эректильная дисфункция как следствие психологических и соматических заболеваний у мужчин разных возрастных групп / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяргиев, А.А. Проценко, Н.С. Шишонкова // Тенденции развития науки и образования. – 2020. – № 61-1. – С. 44-47.

53. Кульчавеня, Е.В. Метаболический синдром и хронический простатит. / Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, С.В. Стовбун // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 5. – С. 141-148.

54. Кульчицкая, Д.Б. Бальнеотерапия в комплексных программах санаторно-курортного лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными эректильной дисфункцией / Д.Б. Кульчицкая, А.Д. Фесюн, В.А. Кияткин, Н.В. Стафорандова, В.В. Машнин // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. – 2023. – № 1. – С. 23-27.

55. Кульчицкая, Д.Б. Влияние высокоинтенсивного импульсного магнитного поля на состояние микроциркуляции у пациентов с хроническим простатитом, осложненным эректильной дисфункцией / Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова, В.А. Кияткин, Е.В. Нестерова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 5-2. – С. 36.

56. Кульчицкая, Д.Б. Динамика показателей микроциркуляции под влиянием ударно-волновой терапии у пациентов с эректильной дисфункцией / Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова, В.А. Кияткин // Физиотерапевт. – 2019. – № 2. – С. 63-66.

57. Курашова, Н.А. Нарушения жирового обмена как фактор риска мужской инфертильности / Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев, Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова // Урология. – 2022. – № 1. – С. 109-112.

58. Лебедев, Г.С. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы / Г.С. Лебедев, Н.А. Голубев, И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина, О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 4-13.

59. Лукьянова, М.Е. Эректильная дисфункция: современные методы диагностики и рентгенэндохирургического лечения / М.Е. Лукьянова // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2022. – № 69. – С. 56-67.

60. Лутов, Ю.В. Связь эректильной дисфункции с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом у мужчин Западно-Якутского промышленного района / Ю.В. Лутов, В.Г. Селятицкая, О.И. Кузьминова, Е.Г. Новикова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-1. – С. 63-67.

61. Лучицкий В.Е. Радиологические методы в диагностике нарушений кавернозной гемодинамики у мужчин с сахарным диабетом и эректильной дисфункцией / В.Е. Лучицкий // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14. – № 6. – С. 561-564.

62. Мазо, Е.Б. Аспекты патогенеза и особенности клинического течения эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / Е.Б. Мазо, С.И. Гамидов, Р.В. Гасанов // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10. – № 4. – С. 62-65.

63. Мазо, Е.Б. Патогенез эректильной дисфункции при метаболическом синдроме / Е.Б. Мазо, С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили, Р.В. Гасанов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 2. – С. 21-26.

64. Мазо, Е.Б. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего

фермента (апф i/d) в патогенезе и прогнозировании эректильной дисфункции у больных метаболическим синдромом / Е.Б. Мазо, С.И. Гамидов, Д.В. Щербаков, Р.В. Гасанов // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – Т. 10. – № 2. – С. 80-85.

65. Маркосян, Т.Г. Диагностика и комбинированная лечебная тактика у больных эректильной дисфункцией при синдроме "пустого турецкого седла" / Т.Г. Маркосян, С.С. Болевич, С.С. Никитин, А.Г. Маркосян, Н.Б. Корчажкина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 4-12.

66. Михайленко, Д.С. Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики и практические аспекты лабораторной диагностики / Д.С. Михайленко, И.Ю. Соболев, Е.А. Ефремов, О.И. Аполихин, А.С. Танас, Б.Я. Алексеев, М.В. Немцова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 1. – С. 96-105.

67. Михайлова, З.Д. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция: тактика ведения / З.Д. Михайлова, А.Б. Строганов // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 8. – С. 17-23.

68. Мкртумян, А.М. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин / А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын, Ю.А. Шишкова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 12. – С. 56-67.

69. Новикова, Е.Г. Выраженность признаков урологической патологии у мужчин в зависимости от индекса массы тела и типа распределения жира / Е.Г. Новикова, О.В. Васильева, В.Г. Селятицкая // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Ответственный редактор В.А. Шкурупий. – 2018. – С. 102-104.

70. Паршин, А.Г. Наш опыт обследования урологических больных с высоким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны / А.Г. Паршин, Р.А. Елоев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 73-77.

71. Попов, С.В. Новые технологии и подходы в диагностике и лечении эректильной дисфункции. / С.В. Попов, И.Н. Орлов, Е.А. Гринь, С.М. Малевич,

А.М. Гулько, Т.М. Топузов, П.С. Кызласов, Э.А. Повелица // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 78-92.

72. Пушкарь, Д.Ю. Оптимизация терапии больных эректильной дисфункцией. / Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. // Урология. – 2015. – № 4. – С. 90-95.

73. Пушкарь, Д.Ю. Психогенная эректильная дисфункция и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа / Д.Ю.Пушкарь, А.С. Сегал // Урология. – 2016. – № 6. – С. 158-163.

74. Пушкарь, Д.Ю. Первое пилотное эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. / Д.Ю. Пушкарь, А.А. Камалов, С.Х. Аль-шукри, А.А. Еркович, М.И. Коган, В.Н. Павлов, В.Н. Журавлев, А.Н. Берников // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 9. – С. 28-31.

75. Пушкарь, Д.Ю. Результаты реальной клинической практики влияния монотерапии алфузозином на сексуальную функцию пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (итоги российского многоцентрового исследования) / Д.Ю.Пушкарь, О.Б. Лоран, А.Н. Берников // Урология. – 2022. – № 6. – С. 21-29.

76. Редькин, Ю.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения возрастного андрогенодефицита / Ю.А. Редькин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. № 1-1. – С. 31-35.

77. Сихымбаев, М.Д. Патогенез эякуляторной дисфункции / М.Д. Сихымбаев, Д.А. Оспанова, А.М. Гржибовский, А.С. Аубакирова, Т.Р. Фазылов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2022. – № 1. – С. 291-295.

78. Созданов, П.В. Диагностическое значение гемодинамических нарушений у больных с эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом /

П.В. Созданов // Санкт-Петербургские научные чтения-2019. Тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 452.

79. Старшинин, А.В. Эволюция проактивного диспансерного наблюдения в системе Московского здравоохранения / А.В. Старшинин, Е.С. Кучерявых, О.Ф. Гавриленко, Е.И. Аксенова, Н.Н. Камынина, Ю.В. Бурковская // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2023. – Т. 31. – № 2. – С. 255-263.

80. Стаценко, М.Е. Влияние тадалафила на эндотелиальную функцию пациентов с эректильной дисфункцией / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, М.А. Косивцова, С.А. Костромеев // Урология. – 2021. – № 1. – С. 50-55.

81. Терешин, А.Т. Патогенетическое обоснование нейростимуляционной терапии метаболического синдрома у больных с эректильной дисфункцией / А.Т. Терешин, Р.К. Долаев, Л.А. Черевашенко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 25-30.

82. Ткачук, В.Н. Эпидемиология, патогенез и особенности клинического течения эректильной дисфункции: современное состояние проблемы / В.Н. Ткачук // Справочник поликлинического врача. – 2016. – № 5. – С. 28-29.

83. Тураев М.А. Метаболическая характеристика андрогенного дефицита у больных сахарным диабетом 2-го типа / М.А. Тураев, Ш.К. Юсупова, Г.А. Холматова, А.А. Абдусаттаров // Экономика и социум. – 2022. – № 3-2 (94). – С. 860-863.

84. Ферзиев, Р.Р. Распространенность и выраженность эректильной дисфункции у мужчин Ивановской области / Р.Р. Ферзиев, А.А. Шевырин // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. VI Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2020. – С. 84-85.

85. Фесюн, А.Д. Методы физиотерапии в лечении пациентов с эректильной дисфункцией / А.Д. Фесюн, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова, В.А. Кияткин //

Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 6 (100). – С. 75-80.

86. Хадарцева, К.А. Причины снижения фертильности в России (научный обзор литературы) / К.А. Хадарцева, Е.А. Малютина, Д.В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 42-62.

87. Чувалов, Л.Л. Современные технологии и новые тенденции в консервативном лечении эректильной дисфункции / Л.Л. Чувалов, Д.О. Королёв, Ю.П. Горобец, Д.Н. Фиев, И.С. Лумпов, Г.И. Иванян, С.Н. Штеренгарц, И.В. Фокин, М.Э. Еникеев, Ю.В. Олефир // Вопросы урологии и андрологии. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 27-34.

88. Шкодкин, С.В. Эректильная и микционная дисфункции при метаболическом синдроме / С.В. Шкодкин, А.В. Полищук, С.В. Чирков, А.Ф. Хусейнзода, М.З. Абед Альфаттах Зубаиди // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 80-86.

89. Шодмонова, З.Р. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа: клиническая эффективность и роль в терапии эректильной дисфункции. / З.Р. Шодмонова, Р.Р. Гафаров, С.А. Аллазов, Ш.И. Гиясов // Урология. – 2021. – № 2. – С. 135-140.

90. Adam, D.R. Erectile Dysfunction: Pharmacological Pathways with Understudied Potentials / D.R. Adam, M.M. Alem // Biomedicines. – 2022. – Dec 25– Vol.11(1). – P. 46.

91. Akdemir, A.O. Visceral adiposity index is useful for evaluating obesity effect on erectile dysfunction / A.O. Akdemir, M. Karabakan, B.K. Aktas, A. Bozkurt, E.G. Ozgur, N. Akdogan, M. Yaris // Andrologia. – 2019. – Vol. 51(6). – P. 132.

92. Azab, S.S. The Predictive Value of Arteriogenic Erectile Dysfunction for Coronary Artery Disease in Men / S.S. Azab, H. El Din Hosni, T.A. El Far, N.N. Ismail, Y.K. El Bakdady, A.F. Mohamed // Sex Med. – 2018. – Vol. 15(6). – P. 880-887.

93. Bakr, A.M. Extracorporeal Shockwave Therapy in Peyronie's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / A.M. Bakr, A.I.El-Sakka // Sex Med. – 2021. – Vol. 18(10). – P. 1705-1714.

94. Baydar, O. The Triglyceride-Glucose Index, a Predictor of Insulin Resistance, Is Associated With Subclinical Atherosclerosis / O. Baydar, A. Kilic, J. Okcuoglu, Z. Apaydin, M.M. Can // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72(10). – P. 994-1000.
95. Ben Khedher, M.R. Role of disturbed fatty acids metabolism in the pathophysiology of diabetic erectile dysfunction / M.R. Ben Khedher, H. Bouhajja, S. Haj Ahmed, M. Abid, K. Jamoussi, M.Hammami // *Lipids Health Dis*. – 2017. – Vol. 1–6(1). – P. 241.
96. Besiroglu, H. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies / H. Besiroglu, A. Otunctemur, E. Ozbek // *Sex Med*. – 2015. – Vol.;12(6). – P. 1309-18.
97. Binmoammar, T.A. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review / T.A. Binmoammar, S. Hassounah, S. Alsaad, S. Rawaf, A. Majeed // *JRSM Open*. – 2016. – Vol. 7(3).
98. Bolat, M.S. Impact of high visceral adiposity index associated with metabolic syndrome on erectile function in sexually active men: Results of a cross-sectional study / M.S. Bolat, M.L. Ozbek, B. Şahin, M. Yılmaz, F. Kocamanoglu, R. Buyukalpelli, A.T. Sunter, R. Asci // *Clin Pract*. – 2021. – Vol. 75(6). – P. 141-151.
99. Cappelleri, J.C. Clinically important difference on the Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction questionnaire in patients with erectile dysfunction / J.C. Cappelleri, L.J. Tseng, V.J. Stecher, S.E. Althof // *Clin Pract*. – 2018. – Vol. 72(4). – P. 130-173.
100. Carrizzo, A. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. / A. Carrizzo, C. Izzo, M. Oliveti, A. Alfano, N. Virtuoso, M. Capunzo // *Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19(10). – P. 29-68.
101. Chaudhary, R.K. Study of the relationship between male erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus/metabolic syndrome and its components / R.K. Chaudhary,

B.H. Shamsi, T. Tan, H.M. Chen, J.P. Xing. // *Int Med Res.* – 2016. – Vol. 44(3). – P. 735-741.

102. Chai, Y. Efficacy and Safety of Combination Comprising Tamsulosin and PDE5-Is, Relative to Monotherapies, in Treating Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis / Y. Chai, Y. Zhang // *Mens Health.* – 2021. – Vol. 15(1).

103. Chen, Q. Discontinuation Rates of Tadalafil Alone and in Combination with α -Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms with or without Coexisting Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Chen, Y. Mao, H. Zhou, S. Tang // *Clin Pract.* – 2022. – Vol. 3.

104. Cheng, J.Y. Prevalence of erectile dysfunction in Asian populations: a meta-analysis / J.Y. Cheng, E.M. Ng, R.Y. Chen, J.S. Ko // *Impot Res.* – 2007. – Vol. 19(3). – P. 229-244.

105. De Leonardis, F. Endothelial Dysfunction, Erectile Deficit and Cardiovascular Disease: An Overview of the Pathogenetic Links / F. De Leonardis, G. Colalillo, E. Finazzi Agrò, R. Miano, A. Fuschi, A.D. Asimakopoulos // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10(8). – P. 1848.

106. De Simone, G. Erectile dysfunction and arterial hypertension: Still looking for a scapegoat / G. De Simone, C. Mancusi // *Intern Med.* – 2020. – Vol. 81. – P. 22-23.

107. Defeudis, G. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments / G. Defeudis, R. Mazzilli, M. Tenuta, G. Rossini, V. Zamponi, S. Olana, A. Faggiano, P. Pozzilli, A.M. Isidori, D. Gianfrilli // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022. – Vol. 38(2). – P. 3494.

108. Ding, X. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. / X. Ding, X. Wang, J. Wu, M. Zhang, M. Cui // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20(1). – P. 76.

109. Diosdado-Figueiredo, M. Erectile dysfunction in patients with arterial hypertension. Cardiovascular risk and impact on their quality of life / M. Diosdado-

Figueiredo, V. Balboa-Barreiro, S. Pértega-Díaz, T. Seoane-Pillado, S. Pita-Fernández, V. Chantada-Abal // *Med Clin (Barc)*. – 2019. – Vol. 152(6). – P. 209-215.

110. Duman, D.G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study / D.G. Duman, E. Biçakci, Ç.A. Çelikel, C. Akbal // *Sex Med*. – 2016. – Vol. 13(3). – P. 383-388.

111. Dursun, M. Increased visceral adiposity index associated with sexual dysfunction in men / M. Dursun, H. Besiroglu, S.S. Cakir, A. Otunctemur, E.Ozbek // *Aging Male*. – 2018. – Vol. 21(3). – P. 187-192.

112. Dursun, M., Association between cardiometabolic index and erectile dysfunction: A new index for predicting cardiovascular disease / M. Dursun, H. Besiroglu, A. Otunctemur, E.Ozbek // *Kaohsiung J Med Sci*. – 2016. – Vol. 32(12). – P. 620-623.

113. Farmakis, I.T. Effects of Major Antihypertensive Drug Classes on Erectile Function: a Network Meta-analysis / I.T. Farmakis, N. Pyrgidis, I. Doundoulakis, I. Mykoniatis, E. Akrivos, G. Giannakoulas // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 2022. – Vol. 36(5). – P. 903-914.

114. Foresta, C. Italian Study Group on Cardiometabolic Andrology. The great opportunity of the andrological patient: cardiovascular and metabolic risk assessment and prevention / C. Foresta, A. Ferlin, A. Lenzi, P. Montorsi // *Andrology*. – 2017. – Vol. 5(3). – P. 408-413.

115. Furuta, K. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications / K. Furuta, X. Tang, S. Islam, A. Tapia, Z.B. Chen, S.H. Ibrahim // *Pharmacol Ther*. – 2023. – Vol. 244. – P. 108372.

116. Gerbild, H. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies / H. Gerbild, C.M. Larsen, C. Graugaard, K. Areskoug Josefsson // *Sex Med*. – 2018. – Vol. 6(2). – P. 75-89.

117. Ghosh, A. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction / A. Ghosh, L. Gao, A. Thakur, P.M. Siu, C.W.K. Lai // *Biomed Sci*. – 2017. – Vol. 24(1). – P. 50.

118. Hasanain, A.F.A. Erectile dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease / A.F.A. Hasanain, R.E. Mahdy, A.M.A. Mahran, A.S.M. Safwat, A.O. Mohamed, S.M. Abdel-Aal // Arab J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 18(1). – P. 21-24.

119. Hawksworth, D.J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Male Sexual Dysfunction, and Infertility: Common Links, Common Problems / D.J. Hawksworth, A.L. Burnett // Sex Med Rev. – 2020. – Vol. 8(2): – P. 274-285.

120. Hernández-Cerda, J. Understanding Erectile Dysfunction in Hypertensive Patients: The Need for Good Patient Management / J. Hernández-Cerda, V. Bertomeu-González, P. Zuazola, A. Cordero // Vasc Health Risk Manag. – 2020. – Vol. 16. – P. 231-239.

121. Iafrate, M. Metabolic syndrome and andrological diseases / M. Iafrate, C. Ermacora, A. Morlacco, F. Dal Moro, A. DI Vincenzo, M. Rossato // Panminerva Med. – 2022. – Vol. 64(3). – P. 324-328.

122. Irwin, G.M. Erectile Dysfunction / G.M. Irwin // Prim Care. – 2019. – Vol. 46(2). – P. 249-255.

123. Jeh, S.U. Metabolic Syndrome Is an Independent Risk Factor for Acquired Premature Ejaculation / S.U. Jeh, S. Yoon, J.H. Choi, J. Do, D.H. Seo, S.W. Lee, S.M. Choi, C. Lee, S.C. Kam, J.S. Hwa, K.H. Chung, H.W. Kang, J.S.Hyun // World J Mens Health. – 2019. – Vol. 37(2). – P. 226-233.

124. Jin, J.L. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease / J.L. Jin, Y.X. Cao, L.G. Wu, X.D. You, Y.L. Guo, N.Q. Wu, C.G. Zhu, Y. Gao, Q.T. Dong, H.W. Zhang, D. Sun, G. Liu, Q. Dong, J.J. Li // Thorac Dis. – 2018. – Vol. 10(11). – P. 6137-6146.

125. Kang, W.H. Gaps in the management of diabetes in Asia: A need for improved awareness and strategies in men's sexual health / W.H. Kang, M.N. Mohamad Sithik, J.K. Khoo, Y.G. Ooi, Q.H. Lim, L.L. Lim // Diabetes Investig. – 2022. – Vol. 13(12). – P. 1945-1957.

126. Kalyvianakis, D. Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD)

and frequency of sessions / D. Kalyvianakis, I. Mykoniatis, E. Memmos, P. Kapoteli, D. Memmos, D. Hatzichristou // *Impot Res.* – 2020. – Vol. 32(3). – P. 329-337.

127. Kataoka, T. Effect of High Testosterone Levels on Endothelial Function in Aorta and Erectile Function in Rats / T. Kataoka, A. Fukamoto, Y. Hotta, A. Sanagawa, Y. Maeda, Y. Furukawa-Hibi, K. Kimura // *Sex Med.* – 2022. – Vol. 10(5). – P. 100-550.

128. Katz, J. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients / J. Katz, S. Yue, W. Xue, H. Gao // *Endocrinol Invest.* – 2022. – Vol. 45(4). – P. 859-864.

129. Kaya-Sezginer, E. The Inflammation Network in the Pathogenesis of Erectile Dysfunction: Attractive Potential Therapeutic Targets. / E. Kaya-Sezginer, S. Gur // *Pharm Des.* – 2020. – Vol. 26(32). – P. 3955-3972.

130. Kessler, A. The global prevalence of erectile dysfunction: a review / A. Kessler, S. Sollie, B. Challacombe, K. Briggs, M. Van Hemelrijck // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 124(4). – P. 587–599.

131. Korhonen, P. Factors modifying the effect of blood pressure on erectile function / P. Korhonen, O. Ettala, H. Kautiainen, I. Kantola // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 975-980.

132. Kouidrat, Y. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies / Y. Kouidrat, D. Pizzol, T. Cosco, T. Thompson, M. Carnaghi, A. Bertoldo, M. Solmi, B. Stubbs, N. Veronese // *Diabet Med.* – 2017. – Vol. 34(9). – P. 1185-1192.

133. Kuneinen, S. Metabolic syndrome is not associated with erectile dysfunction in apparently healthy men / S. Kuneinen, R.J. Kaaja, T.J. Vahlberg, P.E. Korhonen // *Prim Care Diabetes.* – 2020. – Vol. 14(5). – P. 460-463.

134. Kurt, H.A. Endothelial Dysfunction and Ischemia-Modified Albumin Levels in Males with Diabetic and Nondiabetic Erectile Dysfunction / H.A. Kurt, E. Demirci, C. Alan // *Dis Markers.* – 2022. – Vol. 9. – P. 2022.

135. Leisegang, K. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic

inflammation and the impact on the male reproductive system / K. Leisegang, R. Henkel, A. Agarwal // *Reprod Immunol.* – 2019. – Vol. 82(5) – P. 3178.

136. Li, R. Metabolic syndrome in rats is associated with erectile dysfunction by impairing PI3K/Akt/eNOS activity / R. Li, K. Cui, K. Liu, H. Li, Y. Zhang, X. Liu, R. Chen, M. Li, T. Wang, S. Wang, J. Liu, K. Rao // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 18;7(1). – P. 134-164.

137. Liu, S. Effects of Low-intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Liu, J. Pu, X. Li, R. Li, Y. Wang, Z. Dong // *Coll Physicians Surg Pak.* – 2022. – Vol. 32(9). – P. 1181-1186.

138. Lowe, G. 10-year analysis of adverse event reports to the Food and Drug Administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors / G. Lowe, R. Costabile // *Sex Med.* – 2012. – Vol. 9. – P. 265-270.

139. MacDonald, S.M. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction / S.M. MacDonald, A.L. Burnett // *Urol Clin North Am.* – 2021. – Vol. 48(4). – P. 513-525.

140. Mahamat-Azaki, O. Prévalence et caractéristiques de la dysfonction érectile chez les patients coronariens à l'Institut de cardiologie d'Abidjan en Côte d'Ivoire [Prevalence and characteristics of erectile dysfunction in coronary patients in Abidjan Heart Institute of Côte d'Ivoire] / O. Mahamat-Azaki, A. Ekou, E. Soya, R. N'guetta // *Cardiol Angeiol (Paris).* – 2023. – Vol. 72(2).

141. Maiorino, M.I. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome / M.I. Maiorino, G. Bellastella, D. Giugliano, K. Esposito // *Endocrinol Invest.* – 2018. – Vol. 41(11). – P. 1249-1258.

142. Manolis, A. Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy: Focus on β -blockers / A. Manolis, M. Doumas, C. Ferri, G. Mancia // *Intern Med.* – 2020. – Vol. 81. – P. 1-6.

143. Matsui, H. Early-stage Type 2 Diabetes Mellitus Impairs Erectile Function

and Neurite Outgrowth From the Major Pelvic Ganglion and Downregulates the Gene Expression of Neurotrophic Factors / H. Matsui, B. Musicki, N.A. Sopko, X. Liu, P.J. Hurley, A.L. Burnett, T.J. Bivalacqua, J.L.Hannan // *Urology*. – 2017. – Vol. 99. – P. 287.

144. McCabe, M.P. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015 / M.P. McCabe, I.D. Sharlip, R. Lewis, E. Atalla, R. Balon, A.D. Fisher // *Sex Med*. – 2016. – Vol. 13(2). – P. 144-152.

145. Mobley D.F. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction / D.F. Mobley, M. Khera, N. Baum // *Postgrad Med*. – 2017. – Vol. 93(1105). – P. 679-685.

146. Molina-Vega, M. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in young nondiabetic obese men: results from a regional study / M. Molina-Vega, M. Asenjo-Plaza, M.J. Banderas-Donaire, M.D. Hernández-Ollero, S. Rodríguez-Moreno, J.J. Álvarez-Millán, P. Cabezas-Sanchez, F. Cardona-Díaz, J. Alcaide-Torres, L. Garrido-Sánchez, D. Castellano-Castillo, F.J. Tinahones, J.C. Fernández-García // *Asian Androl*. – 2020. – Vol. 22(4). – P. 372-378.

147. Moon, K.H. Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication / K.H. Moon, S.Y. Park, Y.W. Kim // *World Mens Health*. – 2019. – Vol. 37(2). – P. 138-147.

148. Mykoniatis, I. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis / I. Mykoniatis, N. Pyrgidis, I. Sokolakis, A. Ouranidis, P. Sountoulides, A.B. Haidich, K. van Renterghem, G. Hatzichristodoulou, D. Hatzichristou // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4(2).

149. Nguyen, H.M.T. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors / H.M.T. Nguyen, A.T. Gabrielson, W.J.G. Hellstrom // *Sex Med Rev*. – 2017. – Vol. 5(4). – P. 508-520.

150. Oztekin, C.V. Male Urogenital Disorders and Metabolic Syndrome: Possible Links, Characteristics and Potential Treatment Strategies / C.V. Oztekin,

E. Kaya-Sezginer, D. Yilmaz-Oral, S. Gur // *Pharm Des.* – 2018. – Vol. 24(9). – P. 1019-1033.

151. Plata, M. Prevalence of metabolic syndrome and its association with lower urinary tract symptoms and sexual function / M. Plata, J.I. Caicedo, C.G. Trujillo, Á.M. Mariño-Alvarez, N. Fernandez, A. Gutierrez, F. Godoy, M. Cabrera, J.G. Cataño-Cataño, D. Robledo // *Actas Urol Esp.* – 2017. – Vol. 41(8). – P. 522-528.

152. Pyrgidis, N. Effect of phosphodiesterase-type 5 inhibitors on erectile function: an overview of systematic reviews and meta-analyses / N. Pyrgidis, I. Mykoniatis, A.B. Haidich, M. Tirta, P. Talimtzzi, D. Kalyvianakis, A. Ouranidis, D. Hatzichristou // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11(8).

153. Rey-Valzacchi, G.J. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study / G.J. Rey-Valzacchi, P.R. Costanzo, L.A. Finger // *Androl.* – 2012. – Vol. 33(4). – P. 608-614.

154. Rew, K.T. Erectile Dysfunction / K.T. Rew, J.J. Heidelbaugh // *Am Fam Physician.* – 2016. – Vol.15;94(10). – P. 820-827.

155. Saltan, M.A.H. Improvement in Erectile Dysfunction Among Male Obese Patient, Following Bariatric Surgery in Hospital Canselor Tuanku Muhriz (HUKM) / M.A.H. Saltan, M.H.M. Zin, F. Hayati, Z.M. Zainuddin, N.R. Kosai, R. Rajan, Z.A.Z. Abidin, D.C. Febriany // *Obes Surg.* – 2023. – Vol. 33(5). – P. 1506-1518.

156. Salama, M.N. Prevalence of erectile dysfunction in Egyptian males with metabolic syndrome / M.N. Salama, A.A. Eid, A. Hatem, A.K.Swidan // *Aging Male.* – 2020 – Vol. 23(4). – P. 257-263.

157. Salama, M.N. Increased prevalence of premature ejaculation in men with metabolic syndrome / M.N. Salama, A.A. Eid, A. Hatem, A.K.Swidan // *Aging Male.* – 2017. – Vol. 20(2). – P. 89-95.

158. Salazar, J. Insulin resistance indices and coronary risk in adults from Maracaibo city, Venezuela: A cross sectional study / J. Salazar, V. Bermúdez,

L.C. Olivar, W. Torres, J. Palmar, R. Añez, M.G. Ordoñez, J.R. Rivas, M.S. Martínez, J.D. Hernández, M. Graterol, J. Rojas // *F1000Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 7-44.

159. Sanchez, E. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies / E. Sanchez, A.W. Pastuszak, M. Khera // *Transl Androl Urol.* – 2017. – Vol. 6(1). – P. 28-36.

160. Schulster, M.L. Metabolic syndrome and sexual dysfunction / M.L. Schulster, S.E. Liang, B.B. Najari // *Opin Urol.* – 2017. – Vol. 27(5). – P. 435-440.

161. Sebastianelli, A. Outcomes of combination therapy with daily tadalafil 5 mg plus tamsulosin 0.4 mg to treat lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men with or without metabolic syndrome / A. Sebastianelli, S. Morselli, P. Spatafora, A. Liaci, L. Gemma, C. Zaccaro, L. Vignozzi, M. Maggi, K.T. McVary, S.A. Kaplan, C. Chapple, S. Gravas, S. Serni, M. Gacci // *Minerva Urol Nephrol.* – 2021. – Vol. 73(6). – P. 836-844.

162. Shin Y.S. Lifestyle Modification Strategy for Patients with Premature Ejaculation as Metabolic Syndrome / Y.S. Shin, H.S. Shin, J.K. Park // *World Mens Health.* – 2019. – Vol. 37(3). – P. 372-373.

163. Simental-Mendía, L.E. The Triglycerides and Glucose Index is Negatively Associated with Insulin Secretion in Young Adults with Normal Weight / L.E. Simental-Mendía, R. Gómez-Díaz, N.H. Wachter, F. Guerrero-Romero // *Horm Metab Res.* – 2022. – Vol.54(1). – P. 33-36.

164. Sokolakis, I. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / I. Sokolakis, G. Hatzichristodoulou // *Impot Res.* – 2019. – Vol. 31(3). – P. 177-194.

165. Sood, R. The correlation between erectile dysfunction and metabolic syndrome in an Indian population: A cross-sectional observational study / R. Sood, D. Sharma, H. Goel, N. Khattar, B. Kulshreshtha, K.K. Singh // *Arab Urol.* – 2019. – Vol. 17(3). – P. 221-227.

166. Stridh, A. Placebo Responses Among Men with Erectile Dysfunction Enrolled in Phosphodiesterase 5 Inhibitor Trials: A Systematic Review and Meta-analysis

/ A. Stridh, M. Pontén, S. Arver, I. Kirsch, C. Abé, K.B. Jensen // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3(3). – P. 201-423.

167. Su, L. Effect of Antioxidants Supplementation on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / L. Su, Z.T. Yang, H. Qu, C.L. Luo, G.X. Yuan, J. Wu, Y.Z. Jiao // *Sex Med Rev*. – 2022. – Vol. 10(4). – P. 754-763.

168. Suarez Arbelaez, M.C. Association between body mass index, metabolic syndrome and common urologic conditions: a cross-sectional study using a large multi-institutional database from the United States / M.C. Suarez Arbelaez, S. Nackeeran, K. Shah, R. Blachman-Braun, I. Bronson, M. Towe, A. Bhat, R. Marcovich, R. Ramasamy, H.N. Shah // *Ann Med*. – 2023. – Vol. 55(1). – P. 219-293.

169. Ternov, K.K. Erectile dysfunction and metabolic syndrome / K.K. Ternov, P.B. Østergren, M. Fode, L. Lund // *Ugeskr Laeger*. – 2022. – Vol. 184(42).

170. Tomin, T. Mass Spectrometry-Based Redox and Protein Profiling of Failing Human Hearts / T. Tomin, M. Schittmayer, S. Sedej, H. Bugger, J. Gollmer, S. Honeder // *Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22(4). – P. 1787.

171. Ventus, D. Lifestyle Factors and Premature Ejaculation: Are Physical Exercise, Alcohol Consumption, and Body Mass Index Associated with Premature Ejaculation and Comorbid Erectile Problems? / D. Ventus, P. Jern // *Sex Med*. – 2016. – Vol. 13(10). – P. 1482-1487.

172. Viigimaa, M. Lifestyle modification in erectile dysfunction and hypertension / M. Viigimaa, C. Vlachopoulos, M. Doumas, // *Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease*. – Switzerland: Springer, 2015. – P. 167-174.

173. Wu, S. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study / S. Wu, L. Xu, M. Wu, S. Chen, Y. Wang, Y. Tian // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 146.

174. Wu, Z.G. Low-dose PDE5 inhibitors for erectile dysfunction with subclinical metabolic syndrome / Z.G. Wu, C.F. Zhou, Y.B. Xiao, Q.Q. Wang, J. Cai, C.D. Li, X.J. Shang // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2019. – Vol. 25(6). – P. 522-528.

175. Yafi, F.A. Erectile dysfunction / F.A. Yafi, L. Jenkins, M. Albersen, G. Corona, A.M. Isidori, S. Goldfarb, M. Maggi, C.J. Nelson, S. Parish, A. Salonia, R. Tan, J.P. Mulhall, W.J. Hellstrom // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 163.

176. Yao, H. Systematic Review and Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Trials of Clinical Outcomes of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Treating Erectile Dysfunction / H. Yao, X. Wang, H. Liu, F. Sun, G. Tang, X. Bao, J. Wu, Z. Zhou, J. Ma // *Mens Health*. – 2022. – Vol. 16(2).

177. Yilmaz, M. Predicting risk of erectile dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease / M. Yilmaz, O. Odabas, M. Karaaslan, O.F. Guler, T. Toprak, S. Bicer, S. Tonyali // *Andrologia*. – 2021. – Vol. 53(7). – P. 140-191.

178. Zsoldos, M. A szexuális funkciózavar és a metabolikus szindróma kapcsolata [Relation between sexual dysfunction and metabolic syndrome] / M. Zsoldos, A. Pajor, H. Pusztafalvi // *Orv Hetil*. – 2019. – Vol. 160(3). – P. 98-103.

179. Zhou, R. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Tamsulosin Plus Tadalafil Compared with Tamsulosin Alone in Treating Males with Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostrate Hyperplasia / R. Zhou, X. Che, Z. Zhou, Y. Ma // *Mens Health*. – 2023. – Vol. 17(1).

180. Zou, Z.J. Short-term efficacy and safety of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis / Z.J. Zou, L.Y. Tang, Z.H. Liu, J.Y. Liang, R.C. Zhang, Y.J. Wang, Y.Q. Tang, R. Gao, Y.P. Lu // *Braz Urol*. – 2017. – Vol.43(5). – P. 805-821.

**«Международный индекс эректильной функции» пятого пересмотра
(МИЭФ-5)**

Вопрос	Балл					
	0	1	2	3	4	5
Как Вы оцениваете свою уверенность, что Вы можете достичь и сохранить эрекцию?	При попытках полового сношения часто они заканчиваются для Вас успешно?	Очень низко	Низко	Средне	Высоко	Очень высоко
При эрекции в результате половой стимуляции как часто эрекция у Вас достаточно сильная для введения?	При попытках полового сношения часто они заканчиваются для Вас успешно?	Почти никогда или никогда	Несколько раз (намного меньше половины случаев)	Иногда (около половины случаев)	В большинст ве (намного больше половины случаев)	Почти всегда или всегда
При половом сношении как часто Вам удается сохранить эрекцию после введения в партнера?	Не было попыток половых сношений	Почти никогда или никогда	Несколько раз (намного меньше половины случаев)	Иногда (около половины случаев)	В большинст ве (намного больше половины случаев)	Почти всегда или всегда

При половом сношении насколько Вам трудно сохранять эрекцию для завершения полового сношения?	Не было попыток половых сношений	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Трудновато	Не трудно
При попытках полового сношения как часто они заканчиваются для Вас успешно?	Не было попыток половых сношений	Почти никогда или никогда	Несколько раз (намного меньше половины случаев)	Иногда (около половины случаев)	В большинстве (намного больше половины случаев)	Почти всегда или всегда

Интерпретация результатов:

Сумма баллов	Степень эректильной дисфункции
26-30	нет ЭД
18-25	легкая
11-17	средняя
6-10	тяжелая

Цитируется по:

1. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):822-30.

2. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Опросник МИЭФ (IIEF). Библиотека пациента. *Урология // РМЖ*. 2013. №18. С. 11.