

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА

На правах рукописи

Епифанова Майя Владимировна

**ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ
ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, В ЛЕЧЕНИИ
ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

14.01.23 – урология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чалый Михаил Евгеньевич

Москва - 2015

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА ПЕРВАЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
ГЛАВА ВТОРАЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ	27
Общая характеристика больных.....	27
Методы обследования	28
Результаты фармакодупплерографии кавернозных артерий.....	30
Результаты оценки состояния эндотелия сосудов на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01»	35
Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции.....	40
Оптимизация технологии получения АОТ.....	40
Исследование тромбоцитов и факторов роста в АОТ.....	42
Методика получения и введения АОТ.....	62
Методика статистической обработки	67
ГЛАВА ТРЕТЬЯ. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, АКТИВИРОВАННОЙ CaCl₂ В ЛЕЧЕНИИ ЭД	68
Результаты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной CaCl ₂ , в лечении ЭД.....	77
ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, АКТИВИРОВАННОЙ CaCl₂, В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ФДЭ-5 В ЛЕЧЕНИИ ЭД	92
Результаты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной CaCl ₂ , в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 в лечении ЭД.....	101
ГЛАВА ПЯТАЯ. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, НЕАКТИВИРОВАННОЙ CaCl₂ В ЛЕЧЕНИИ ЭД	116
Результаты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной CaCl ₂ в лечении ЭД.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
Результаты лечения ЭД с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста.....	150
ВЫВОДЫ	156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОТ - аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста

МИЭФ - 5 - международный индекс эректильной функции

ПГЕ1 - простагландин E1

ФДГ - фармакододплерография

ФДЭ-5 - фосфодиэстераза 5 типа

цАМФ - циклический аденинмонофосфат

цГМФ - циклический гуанинмонофосфат

ЭД - эректильная дисфункция

EGF - фактор роста эпителия

FGF - фактор роста фибробластов

IGF - инсулиноподобный фактор роста

NO - оксид азота

PDGF - тромбоцитарный фактор роста

SEP - профиль половых отношений

TGF - трансформирующий фактор роста

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Проблема эректильной дисфункции (ЭД) приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости, имея не только медицинское, но и социальное значение, оказывая негативное влияние на качество жизни активных и трудоспособных мужчин.

В настоящее время ЭД определяют, как неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности в том случае, если эти расстройства наблюдаются, по крайней мере, в течение 3 мес. Определено, что 20% мужчин старше 40 лет страдают эректильной дисфункцией, при этом с возрастом распространенность данной патологии увеличивается. Так, мужчины в возрасте от 61-70 лет в 2 раза чаще страдают ЭД, в сравнении с мужчинами в возрасте 51-60 лет. Около 35% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет страдают от частичной или полной невозможности достижения эрекции (Е.О. Laumann, 2007). В Российской Федерации по данным эпидемиологического исследования, при анкетировании 1225 мужчин, признаки эректильной дисфункции отсутствовали только у 10,1% опрошенных, симптомы ЭД присутствовали у 1101 респондентов (Пушкарь Д.Ю., 2012). Предполагают, что в настоящее время во всем мире ЭД страдает свыше 100 миллионов мужчин. К 2025 году данная цифра возрастет до 400 миллионов человек. Наибольший прирост ожидается в развитых странах (Аляев Ю.Г., 2006) (Камалов А.А., 2010).

Механизм эрекции представляет собой сложную цепь нейрососудистых изменений в кавернозной ткани. При этом возникает дилатация артерий полового члена, релаксация трабекулярных гладких мышц. Одновременно из пресинаптических окончаний выделяется окись азота с последующем расширением ячеек кавернозных тел. В результате происходит сдавление венул и блокирование оттока крови из полового члена (веноокклюзивный механизм). Таким образом, любые факторы, приводящие к уменьшению притока крови к кавернозным телам (артериальная недостаточность полового члена) или к

увеличению оттока от них (веноокклюзивная дисфункция), могут являться причиной эректильных расстройств.

Выделяют психогенную, органическую и смешанную ЭД. По преимущественному нарушению сосудистых механизмов эрекции, причины ЭД подразделяют на артериальную и венкорпоральную недостаточность.

ЭД - полиэтиологическое заболевание, в большинстве случаев являющееся симптомом системных заболеваний. Сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертония, атеросклероз, курение и сосудистые заболевания составляют 80% всех причин эректильной недостаточности (Ledda A., 2000). ЭД органического генеза у 50-80% мужчин обусловлена недостаточностью артериального кровоснабжения полового члена различного генеза (Жуков О. Б., 2008) (Шевченко Ю.Л., 2004) (Ledda A., 2000). Учитывая меньший размер диаметра пенильных сосудов относительно коронарных артерий, атеросклеротические повреждения прежде всего нарушают пенильный кровоток, поэтому симптоматическая ЭД может быть предшественником сердечно-сосудистых заболеваний (Montorsi P., 2005). К настоящему времени доказано, что можно поставить знак равенства между эндотелиальной дисфункцией и ЭД, и существует тесная взаимосвязь этих патологических состояний (Камалов А. А., 2005) (Gilani M., 2007). Развивающееся ремоделирование со снижением эластичности и уменьшением просвета кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции, приводит к развитию васкулогенной ЭД. Нарушение гемодинамики с тканевой гипоксией полового члена может способствовать прогрессивному развитию склероза кавернозной ткани.

Установлено, что расстройства эректильной функции в 70% - 90% наблюдений связаны с органическими перестройками структур полового члена (Коган М.И., 2009) (Mangir N., 2014). С возрастом в половом члене развиваются значительные структурные изменения. Коллагеновые и эластические волокна белочной оболочки являются основными элементами, обеспечивающими увеличение толщины и длины полового члена во время тумесценции. Исследования биоптатов полового члена показали, что количество эластических

волокон в его тканях с возрастом снижается (Akkus E., 1997). Это в свою очередь приводит к снижению эластичности белочной оболочки полового члена и играет важную роль в патогенезе ЭД у мужчин. Изменение соотношения между гладкомышечной и соединительной тканями ведёт к повышению вероятности развития венозной утечки и веноокклюзивной ЭД (Kim N.N., 2000). Высказано предположение о том, что нарушения содержания коллагеновых и эластических волокон являются первичными, приводя в дальнейшем к хронической ишемии кавернозных тел, которая становится причиной гибели части гладкомышечных клеток (Lin J.S., 2001).

По данным зарубежных коллег, эффективность ингибиторов ФДЭ-5, составляет до 71% (Ferguson James E, 2013). Поэтому, остается часть пациентов, у которых неэффективна любая пероральная фармакотерапия. При этом, 62% продолжают повторно принимать ингибиторы ФДЭ-5 после первого приема препарата и 78% мужчин после второго приема (Fagelman E, 2001). Статистически доказано, что в течение 2,5 летнего наблюдения 38-51% пациентов прекращают прием ингибиторов ФДЭ-5 (Gonzalzo ML, 2003). Основной причиной отказа от продолжения применения ингибиторов ФДЭ-5 у 74–83% респондентов являлось отсутствие эффекта (Souverein PC, 2002). Также при опросе было выявлено, что, по крайней мере, 23% мужчин, хотя бы однажды разочаровывались в результате действия ингибиторов ФДЭ-5 (Eardley I, 2003).

Причиной снижения эффективности ингибиторов ФДЭ-5 у разных людей могут быть как не соблюдение инструкции по применению лекарства, так и индивидуальные особенности организма. Задержанная эвакуация желудочного содержимого, повышенный или сниженный метаболизм печени, сниженная работа системы кровообращения, дефицит нейрональной или эндотелиальной синтазы оксида азота (после радикальной простатэктомии, сахарный диабет), различия в проницаемости клеточной мембраны для ингибиторов ФДЭ-5, различия в чувствительности к фосфодиэстеразе на молекулярном уровне,

приводят к сокращению потенциала эффективности лекарственного средства (Ferguson James E, 2013).

Вместе с тем, остается актуальным поиск новых методов лечения эректильной дисфункции.

Получение и клиническое применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), перспективное направление, связанное с использованием возможностей внедрения современных клеточных технологий, а применение АОТ позволит проводить патогенетически обоснованную терапию, направленную на стимуляцию регенераторных и репаративных возможностей организма.

АОТ - это аутологичная плазма крови, имеющая концентрацию тромбоцитов выше базового уровня. В норме концентрация тромбоцитов в крови 150 – 300 тыс. в 1 микролитре. Научно доказано, что стимулирующий эффект АОТ проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней более 750 тыс./мкл (Lee J.W., 2013). При меньшей концентрации стимулирующий эффект не проявляется. Факторы роста – это естественные полипептиды близкие к гормонам. Подобно гормонам они обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки - стимулируют и ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку клеток. Но в отличие от гормонов, факторы роста действуют локально и не существуют в крови в свободной форме. Поскольку АОТ получают из собственных клеток пациента, то процедура инъектирования абсолютно безопасна с точки зрения переноса инфекционных заболеваний, например, ВИЧ или вирусный гепатит (Marx R.E., 1998) (Weiser L., 1999).

Наиболее доступным источником получения аутогенных факторов роста являются тромбоциты (Alsousou J., 2013). Тромбоциты участвуют в регенерации тканей за счет факторов роста и других активных молекул (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена и фибрина и др.). Они депонируются в α -гранулах, электронно-плотных тельцах и лизосомах и высвобождаются в месте

повреждения (локально) посредством экзоцитоза после активации тромбоцитов тромбином или кальция хлоридом. В настоящее время изучено более 30 факторов роста, содержащихся в α -гранулах тромбоцитов: тромбоцитарные факторы роста (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), два трансформирующих фактора роста (TGF- β 1 и TGF- β 2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1 и IGF-2) и др. (Stiles C.D., 1983). Было доказано, что за счет широкого спектра факторов роста АОР стимулирует образование коллагена, ускоряет регенерацию кожи и слизистых оболочек, индуцирует рост сосудов, эндотелия, обеспечивает гемостаз, уменьшает боль, обладает противовоспалительным эффектом, снижает риск инфекционных осложнений, предотвращает послеоперационные осложнения (Marx R.E., 1998). В основе этих эффектов лежит синергичное взаимодействие с местными клетками, обуславливающее специфические реакции: пролиферацию, клеточную миграцию и синтез экстрацеллюлярного матрикса (Weiser L., 1999).

Применение АОР сегодня востребовано в различных областях медицины: косметологии, нейрохирургии, челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной, ортопедической, сердечно-сосудистой хирургии, в трансплантологии, травматологии, стоматологии, оториноларингологии, офтальмологии, спортивной и ожоговой медицине, дерматологии и гинекологии (Фатхуллина Л.С., 2014) (Albanese A., 2013).

В связи с вышеизложенным и учитывая единообразие процессов регенерации и репарации, представляется крайне важным изучение эффективности аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных эректильной дисфункцией.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность активированной аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ) в лечении больных эректильной дисфункцией.
2. Уточнить эффективность неактивированной АОТ в лечении больных эректильной дисфункцией.
3. Сравнить эффективность применения активированной и неактивированной АОТ в лечении больных эректильной дисфункцией.
4. Определить эффективность комбинированного применения активированной АОТ и ингибиторов ФДЭ-5 в лечении больных эректильной дисфункцией.
5. Сравнить эффективность монотерапии активированной АОТ, и АОТ в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 в лечении больных эректильной дисфункцией.

Научная новизна

1. Диссертация представляет актуальную научно-практическую работу, посвященную современному и перспективному методу лечения пациентов с эректильной дисфункцией.
2. Разработано и внедрено в практику новое направление клеточных технологий в лечении эректильной дисфункции путем применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ).
3. Проведена сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов применения АОТ, а также совместно с ингибиторами ФДЭ-5 при лечении эректильной дисфункции.
4. Доработана и оптимизирована технология получения АОТ на базе Центра крови (Центр коллективного пользования «Трансфузионная медицина» Первого МГМУ им. И. М. Сеченова).

5. Определена практическая ценность методики применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, демонстрирующая эффективность данного метода лечения эректильной дисфункции.

Практическая значимость

1. Разработано и внедрено в практику новое направление клеточных технологий в лечении эректильной дисфункции путем применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ).
2. Оптимизирована технология получения АОТ для клинического применения.
3. Определены показания для применения АОТ в лечении эректильной дисфункции.
4. Оценена клиническая эффективность применения АОТ при лечении эректильной дисфункции.
5. Оценены ближайшие и отдаленные результаты применения АОТ больным ЭД.

Реализация результатов работы

Результаты проведенного исследования применяются в практической работе клиники урологии УКБ№2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Данные полученные в ходе исследования, применяются в обучении студентов, интернов, ординаторов и слушателей курса повышения квалификации.

Получен патент на изобретение РФ: «Способ лечения эректильной дисфункции», №2514639, от 05 марта 2014 г.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 11-ом Российском научно-образовательном форуме «Мужское здоровье и долголетие». Москва, 2013г., XIII съезде Российского общества урологов. Москва, 2013г., 12-ом Российском научно-образовательном форуме «Мужское здоровье и долголетие». Москва, 2014г., 1-ом Российско - азиатском уро-

андрологическом конгрессе. Санкт-Петербург, 2014г., III молодежном медицинском форуме «MedWAYS - перспективные научные направления – 2014г. Москва, 2014г., XI конгрессе с международным участием «Мужское здоровье». Сочи, 2015г., IX Международном конгрессе по репродуктивной медицине. Москва 2015г., 10-ом Юбилейном конгрессе Профессиональной Ассоциации Андрологов России и 2-ом Российско-азиатском уро-андрологическом конгрессе. Дагомыс, 2015г., заседание Ученого совета НИЦ и НИИ. Москва, 2015г., XV конгрессе Российского общества урологов с участием Европейской Ассоциации Урологов. Санкт-Петербург, 2015г., Первом медицинском конгрессе Прикаспийских государств «Урология 2015». Астрахань, 2015г.

Апробация диссертации состоялась 30 июня 2015г. на совместной научно-практической конференции кафедры урологии и НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Диссертация рекомендована к защите.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), - инновационный метод лечения больных с эректильной дисфункцией.
2. Предложенная оптимизированная методика получения АОТ, позволяет достичь максимальной концентрации тромбоцитов.
3. Предложенный новый метод лечения эректильной дисфункции с применением АОТ, может быть использован как в монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5.
4. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, - эффективный и безопасный метод лечения эректильной дисфункции.

Связь диссертации с планом научных исследований

Название комплексной темы, в рамках которой выполняется исследование, номер государственной регистрации: «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики в уронефрологии и при проблемах репродуктивного здоровья человека», № 01201168523

Публикации по теме исследований

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 в центральных периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 1 патент РФ на способ лечения.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по классическому типу и изложена на 167 страницах машинописи, иллюстрирована 85 диаграммами, 22 рисунками, 28 таблицами. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 102 источника: 23 отечественных и 79 иностранных.

Автор исследования выражает искреннюю благодарность и признательность за конструктивную критику, и ценные замечания при написании данной работы моему наставнику и научному руководителю д.м.н., профессору кафедры урологии лечебного факультета Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Михаилу Евгеньевичу Чалому.

Проводимые исследования стали возможными благодаря поддержке коллектива урологической клиники им. Р.М. Фронштейна и НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, за что выражаю отдельную благодарность и признательность.

ГЛАВА ПЕРВАЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эректильная дисфункция (ЭД) - неспособность достижения и поддержания эрекции, достаточной для осуществления полового контакта. Это состояние не представляет опасности для жизни, однако существенно влияет на ее качество. ЭД затрагивает физическую и психическую составляющие здоровья (Feldman Н.А., 1994).

Определено, что 20% мужчин старше 40 лет страдают эректильной дисфункцией, при этом с возрастом распространенность данной патологии увеличивается. Так, мужчины в возрасте от 61 до 70 лет в 2 раза чаще страдают ЭД, в сравнении с мужчинами в возрасте от 51 до 60 лет (Е.О. Laumann, 2007). В РФ по данным эпидемиологического исследования, проведенного профессором Д.Ю. Пушкарем при анкетировании 1225 мужчин, признаки эректильной дисфункции отсутствовали только у 10,1% опрошенных, симптомы ЭД присутствовали у 1101 респондентов (Пушкарь Д.Ю., 2012). Предполагают, что в настоящее время во всем мире ЭД страдает свыше 100 миллионов мужчин. К 2025 году данная цифра возрастет до 400 миллионов человек. Наибольший прирост ожидается в развитых странах (Аляев Ю.Г., 2006) (Пушкарь Д.Ю., 2012).

Факторами риска развития ЭД могут быть сосудистые, эндокринные и неврологические (Глыбочко П.В., 2012). Эректильная дисфункция органического генеза у 50-80% мужчин обусловлена недостаточностью артериального кровоснабжения полового члена различного генеза (Жуков О. Б., 2008) (Шевченко Ю.Л., 2004) (Ledda A., 2000). Вероятность того, что у пациента, впервые отметившего ЭД, имеет место ишемическая болезнь сердца, оценивается в 40% и многие такие пациенты лечатся нитратами (Montorsi P., 2005) (Montorsi P., 2004) (Montorsi P., 2003).

Физиология эрекции

Нервные импульсы, которые провоцируют эрекцию, продуцируются в головном мозге в ответ на сексуальный стимул. Хотя в настоящее время эта область еще только изучается, но уже известно, что за возбуждение отвечают: гипоталамус, таламус, миндалевидная и поясная извилины (Temel Y., 2006). Первые работы по определению структур головного мозга, которые ответственны за эрекцию, проводились в 1960-ых годах на приматах. Было определено, что электростимуляция средней лобной доли приводит к произвольной эрекции (Dua S., 1964). В более поздних исследованиях с использованием функционального МРТ (магнитно-резонансная томография), было обнаружено увеличение кровенаполнения в лобной доле, а также в поясной извилине и таламусе (Park K., 2001). Глубокая электростимуляция таламуса при лечении синдрома Туретта приводила к неожиданной эрекции (Vandewalle V., 1999). Кроме того, успешное использование лекарств центрального действия, например апоморфина, в лечении ЭД подтверждает важность контроля ЦНС в механизме эрекции (Montorsi F., 2003). Ранее проведенные исследования у лиц с педофилической склонностью и насильников показали определенный успех в лечении ненормального полового поведения с использованием хирургической абляции гипоталамуса (Dieckmann G., 1975).

В отличие от механизмов центральной регуляции, намного лучше изучены механизмы спинномозговой регуляции. Установлено, что крестцовые парасимпатические и грудинно-поясничные симпатические ядра, а также мотонейроны срамного нерва участвуют в передаче сигнала между дорсальным половым нервом и ЦНС. Обнаружение специальных областей было представлено в исследовании Stief et al., который показал, что электростимуляция S2-S5 рогов у мужчин с травмой грудного отдела позвоночника приводила к эрекции у всех пациентов (Stief C.G., 1992). Выявление конкретных участков, вовлеченных в эрекцию, проводили в исследовании Giuliano et al. (Giuliano F., 2004). Было обнаружено, что во время нормальной эрекции парасимпатическая нервная

система вызывает расслабление гладкомышечных клеток и расширение спиральных артерий в кавернозных и губчатом телах. Этот процесс вместе со сдавлением вен препятствует оттоку крови из наполненных эректильных тел и обеспечивает конечный результат эрекции. Парасимпатическая активация приводит к освобождению оксида азота (NO) - продукта норадренергических и холинергических нервов, а также возбуждению эндотелия, который выстилает артерии и синусоиды. Накопление NO повышает продукцию цГМФ посредством активации фермента гуанилатциклазы. цГМФ – вторичный мессенджер, который снижает поглощение кальция в пещеристых и эндотелиальных клетках, что приводит к расслаблению и как следствие эрекции (Lin C.S., 2005). С тех пор, как стало известно, что фосфодиэстераза-5 (ФДЭ-5) вовлечена в снижение цГМФ, ингибирование ФДЭ-5 было выбрано фармацевтической мишенью таких препаратов, как силденафил, варденафил, тадалафил (Burnett A.L., 2005).

Современные представления о физиологии эрекции стали основой различных методов лечения эректильной дисфункции (Goldstein I., 1998) (Hellstrom W.J., 2003) (Brock G.B., 2002).

На сегодняшний день, препаратом первой линии при лечении ЭД являются ингибиторы ФДЭ-5. Силденафила цитрат был первым одобрен FDA (Food and Drug Administration) в 1998 году, как средство лечения ЭД. Это привело к революции в лечении ЭД. В последующем три ингибитора ФДЭ-5 были одобрены к применению: силденафил, варденафил, тадалафил (Burnett A.L., 2005).

Механизм их действия связан с подавлением работы фермента фосфодиэстеразы, которая участвует в деградации цГМФ. Это приводит к увеличению количества циклического ГМФ и расслаблению гладких мышц в артериях полового члена. Последнее способствует наполнению пещеристых тел полового члена кровью. Препараты этой группы не приводят к возникновению эрекции при отсутствии полового возбуждения, а оказывают действие только тогда, когда мужчина находится в половом возбуждении (Corona G., 2011).

В 1982 году FDA - англ. Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США), было одобрено использование вакуумных средств для достижения эрекции (Blackard С.Е., 1993). Однако многие мужчины испытывают неудобство и в среднем через месяц отказываются от продолжения применения данного вида лечения.

Средством выбора второй линии является интракавернозная терапия. Она может быть эффективной в 90% случаях, или в 50% в случае отсутствия ответа при приеме ингибиторов ФДЭ-5. Существуют 3 препарата, используемые интракавернозно: простагландин E1, фентоламин и папаверин (Angulo J., 2000). Эти вещества могут применяться в различных комбинациях. Простагландин E1 активирует простагландиновые рецепторы приводя к увеличению внутриклеточного цАМФ в гладких мышцах кавернозной ткани. Фентоламин - неселективный антагонист α - адренорецепторов, который вызывает релаксацию гладких мышц (Traish A., 1998). Папаверин действует как неселективный ингибитор ФДЭ (Virag R., 1982). Пациент обучается технике ведения данных препаратов для дальнейшего самостоятельного применения вазоактивных веществ за 5-10 минут до полового акта с подобранной дозой.

Хирургическое лечение в виде эндопротезирования полового члена показано пациентам, которые не поддаются ни одному из вышеперечисленных методов лечения в лечении ЭД (Hellstrom W.J., 2010). А для пациентов с ЭД, вызванной изолированным стенозом пенильной или кавернозной артерии (вследствие травмы таза), выполняется микрососудистое шунтирование (Sohn M., 2013).

Следует отметить, что применение ингибиторов ФДЭ-5 диктует необходимость их постоянного приема. Вместе с тем, к сожалению, остается часть пациентов, у которых неэффективна любая пероральная фармакотерапия (Гамидов С.И., 2004.). По данным зарубежных коллег, эффективность ингибиторов ФДЭ-5 составляет до 71% (James E.Ferguson, 2013). При этом 62% и 78% мужчин продолжают повторно принимать ингибиторы ФДЭ-5 после первого

и второго приема препарата соответственно (Fagelman E., 2001). Статистически доказано, что в течение 2,5 летнего наблюдения от 38 до 51% пациентов прекращают прием ингибиторов ФДЭ-5 (Gonzalzo ML, 2003). Основной причиной отказа от продолжения применения ингибиторов ФДЭ-5 у 74–83% респондентов являлось отсутствие эффекта (Souverein P.C., 2002). Также при опросе было выявлено, что, по крайней мере, 23% мужчин хотя бы однажды разочаровывались в результате действия ингибиторов ФДЭ-5 (Eardley I., 2003).

Причиной снижения эффективности ингибиторов ФДЭ-5 у разных людей могут быть как не соблюдение инструкции по применению лекарства, так и физиологические особенности и патологические изменения организма. Задержанная эвакуация желудочного содержимого, повышенный или сниженный метаболизм печени, нарушение кровообращения, дефицит нейрональной или эндотелиальной синтазы оксида азота (после радикальной простатэктомии, сахарный диабет), различия в проницаемости клеточной мембраны для ингибиторов ФДЭ-5, различия в чувствительности к фосфодиэстеразе на молекулярном уровне приводят к сокращению потенциала эффективности лекарственного средства.

Таким образом, остается актуальным поиск новых методов лечения эректильной дисфункции.

Получение и клиническое применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), - перспективное направление, связанное с использованием возможностей современных клеточных технологий, применение АОТ позволит проводить патогенетически обоснованную терапию, направленную на стимуляцию регенераторных и репаративных возможностей организма.

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторам роста (АОТ), — это аутологичная плазма крови, в которой концентрация тромбоцитов превышает базовый уровень. АОТ - одно из направлений тканевой инженерии и клеточной

терапии, которая привлекает внимание врачей разных специальностей. Идея использования АОТ обоснована тем, что она является носителем полипептидных факторов роста, многие из которых обладают выраженным ангиогенным эффектом. При увеличении концентрации тромбоцитов повышается концентрация факторов роста (Pietrzak W.S., 2005). Факторы роста воздействуют на рецепторы клеточных мембран эндотелиальных клеток с высокой степенью аффинности, вызывая их пролиферацию.

Идея использования АОТ принадлежит М. Urist из Калифорнийского университета. В 1968 г. он впервые ввел АОТ в дефект кости или хрящевой ткани для активации регенерации. Дальнейшее изучение тромбоцитов и функции факторов роста способствовало расширению возможностей применения АОТ в других областях медицины. С середины 1970-х годов АОТ стали использовать в гематологии при лечении геморагий (в случае тяжелых тромбоцитопений различного происхождения) и их профилактике, а также при тяжелой кровопотере во время длительных операций (Assoian R.K., 1983). В дальнейшем она нашла широкое применение в кардиохирургии при лечении тромбоцитопений, возникших после операции (Фатхуллина Л.С., 2014). Сегодня, АОТ применяется в косметологии, нейрохирургии, челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной, ортопедической, сердечно-сосудистой хирургии, в трансплантологии, травматологии, стоматологии, оториноларингологии, офтальмологии, спортивной и ожоговой медицине, дерматологии и гинекологии (Фатхуллина Л.С., 2014), (Liddle A.D., 2014), (Motolese A., 2015), (Fanning J., 2007), (Lee S., 2015), (Albanese A., 2013).

В норме концентрация тромбоцитов в крови 150 – 300 тыс. в 1 микролитре. Научно доказано, что стимулирующий эффект АОТ проявляется, если концентрация тромбоцитов более 750 тыс./мкл (Lee J.W., 2013). При меньшей концентрации стимулирующий эффект не проявляется. Факторы роста это естественные полипептиды близкие к гормонам. Подобно гормонам они обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки: стимулируют и

ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку клеток. Но в отличие от гормонов, факторы роста действуют локально и не существуют в крови в свободной форме. Поскольку АОТ получают из собственных клеток пациента, то процедура инъекирования безопасна с точки зрения переноса инфекционных заболеваний, например, ВИЧ или вирусный гепатит (Marx R.E., 1998; Lee J.W., 2013). Применение АОТ стимулирует образование коллагена, ускоряет регенерацию кожи и слизистых, индуцирует рост сосудов, эндотелия, обеспечивает гемостаз, уменьшает боль, обладает противовоспалительным эффектом (Marx R.E., 1998), (Weiser L., 1999).

Тромбоциты участвуют в регенерации тканей за счет факторов роста и других активных молекул (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена и фибрина и др.). Они депонируются в α -гранулах, электронно-плотных тельцах и лизосомах и высвобождаются в месте повреждения (локально) посредством экзоцитоза после активации тромбоцитов тромбином или кальция хлоридом. В настоящее время изучено более 30 факторов роста, содержащихся в α -гранулах тромбоцитов: тромбоцитарные факторы роста (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), два трансформирующих фактора роста (TGF- β 1 и TGF- β 2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1 и IGF-2) и др. (Stiles C.D., 1983). Было доказано, что за счет широкого спектра факторов роста АОТ стимулирует образование коллагена, ускоряет регенерацию кожи и слизистых оболочек, индуцирует рост сосудов, эндотелия, обеспечивает гемостаз, уменьшает боль, обладает противовоспалительным эффектом, предотвращает послеоперационные осложнения (Marx R.E., 1998). В основе этих эффектов лежит синергичное взаимодействие с местными клетками, обуславливающее специфические реакции: пролиферацию, клеточную миграцию и синтез экстрацеллюлярного матрикса (Weiser L., 1999).

Процесс образования новых кровеносных сосудов в тканях взрослых пациентов регулируется в основном фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и

фактором роста фибробластов (FGF). Фактор роста эндотелия сосудов индуцирует увеличение сосудистой проницаемости, продукцию оксида азота, разрыхление базальной мембраны и экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Все это способствует миграции макрофагов, гладкомышечных клеток, клеток-предшественников эндотелия и, в итоге, формированию нового сосуда. Похожие биологические эффекты оказывает и FGF, действующий с VEGF в синергизме. В АОТ эти два фактора содержатся в соотношениях, необходимых для ангиогенеза (John P., 2002).

В настоящее время в нашей стране и за рубежом проводится целый ряд научных исследований по изучению возможности использования культур эндотелиальных клеток и ростовых факторов для стимуляции образования и роста кровеносных сосудов в условиях ишемии. Например, А.Г. Драгунов и соавт. (Драгунов А.Г., 2008) уже много лет в своей клинической практике применяют препарат крови, обогащенный тромбоцитами, для лечения ишемии нижних конечностей. За период с 1998 по 2007 г. авторами было проведено 28 операций по стимуляции неоангиогенеза у 19 пациентов. Аутоплазму, обогащенную тромбоцитарными факторами роста, вводили в мягкие ткани голени и стопы, начиная с верхней трети голени, за один сеанс, веерообразно и диффузно распределяя ее в тканях. По результатам 3-летнего наблюдения отмечено, что у 82,6 % больных дистанция безболевой ходьбы увеличилась более чем в 2 раза (Драгунов А.Г., 2008).

Например, фактор роста фибробластов (FGFs), как доказано, индуцирует ангиогенез в случаях ишемии, и его вводили при инсульте (Watanabe T., 2004), а также при периферической окклюзионной болезни нижних конечностей (Jeon O., 2006).

Накопленный клинико-экспериментальный опыт применения АОТ в медицине демонстрирует первые успешные шаги на пути к созданию принципиально новых подходов в комплексном лечении заболеваний, связанных с нарушением кровоснабжения.

Классификация АОТ

Существующие методы получения АОТ определяются 3 типами параметров (David M. Dohan Ehrenfest, 2009). Первый связан с методикой сбора и центрифугирования крови. Вторым типом параметров является концентрация тромбоцитов и лейкоцитов в АОТ. Третьим типом параметров является структура фибринового матрикса, который позволяет получать АОТ в виде суспензии, геля, сгустка или мембраны.

Согласно последней международной классификации, предложенной объединенным коллективом специалистов из Швейцарии, США, Италии, Польши, Швеции, Голландии, Южной Кореи (David M. Dohan Ehrenfest, 2009), все препараты АОТ подразделяют на четыре категории в зависимости от содержания в них лейкоцитов и фибрина:

- аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (P-PRP – Pure Platelet Rich Plasma), которую получают с помощью сепаратора крови;
- аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста и лейкоцитами (L-PRP – Leucocyte and Platelet Rich Plasma).

При этом термины PRP и L-PRP относятся к неактивированным жидким формам этих продуктов, тогда как их активированные версии называются гели PRP и гели L-PRP соответственно. Следует отметить, что неактивированные препараты PRP не могут рассматриваться как неактивные препараты, поскольку их полная активация только отложена и происходит после контакта с тканями в области введения препарата (David M. Dohan Ehrenfest, 2009);

- аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста и фибрином (P-PRF – Pure Platelet Rich Fibrin)
- аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста лейкоцитами и фибрином (L-PRF – Leucocyte and Platelet Rich Fibrin).

АОТ в лечении эректильной дисфункции

Отмечено, что восстановление эректильной функции может зависеть от активности факторов роста, стимулирующих восстановление нервных структур, синтезирующих окись азота (Carriger S, 1995). Естественные факторы роста способствуют восстановлению структуры нервных волокон и функциональной активности, заключающейся в стимуляции синтеза нейрональной окиси азота. Именно эти показатели обеспечивают восстановление окиси азота после повреждения нервов (Valentine H, 2007) (Lagoda G, 2007) (McCullough AR., 2008) (Jung GW, 1999) (Bochinski D, 2004) (Lin CS, 2002) (Hsieh PS, 2003) (Chen KC, 2005).

Результаты исследований показали значимый нейротрофический эффект обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию поврежденных нервов на животных моделях. Получены статистически значимые результаты восстановления функции кавернозных нервов. Эти результаты выражались в улучшении ответа на электрическую стимуляцию. Гистологические исследования подтвердили увеличение числа миелинизированных аксонов и повышение ферментативной активности нервных волокон.

Тем не менее, специфический механизм восстановления нервных волокон под влиянием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, остается не до конца понятным. Однако факт благотворного влияния именно факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, является бесспорным.

На животных моделях отмечено увеличение числа нервных волокон, содержащих NO - синтазу, зависимых от присутствия факторов роста (Jung GW, 1999). Данные исследования были также подтверждены на клеточных культурах.

Тромбоциты в обогащенной плазме были активированы тромбином и кальцием до формирования сгустка. Факторы роста, содержащиеся в тромбоцитарном сгустке, активировались именно в нем и медленно диффундировали в зону повреждения нервов.

Авторы смогли сделать вывод, что нервные волокна содержат рецепторы к факторам роста, содержащимся в тромбоцитах. Именно взаимодействия большой концентрации факторов роста стимулируют митогенный эффект и улучшают трофику Шванновских клеток (Eccleston PA, 1993), способствуют регенерации нервных волокон (Оуа Т., 2002). Факторы роста, содержащиеся в тромбоцитах, способствуют регенерации и ремиелинизации нервной системы (Allamargot С., 2001).

Таким образом, действие факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, обладают, по-видимому, неспецифическим действием.

Они, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях и обладают следующими действиями (Tischler M., 2002):

Эндокринным (вырабатываются и транспортируются к удаленным клеткам-мишеням через кровоток)

Паракринным (распространяются путем диффузии)

Аутокринным (оказывают действие на клетки, являющиеся непосредственным источником этих факторов)

Интракринным (действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры, регулируя клеточные функции)

В связи с применением продуктов аутоплазмы обогащенной тромбоцитарными факторами роста, во многих областях и доказанными восстановительными эффектами на такие процессы ангиогенеза в ишемизированных участках, как улучшение микроциркуляции в пораженном органе, появилась гипотеза в отношении влияния АОР на процессы восстановления эректильной функции (Шевченко Ю.Л. , 2006) (Давыденко В.В., 2000).

Исследования по изучению влияния ангиогенных факторов роста на эректильную функцию сначала были проведены на животных. D. Хie и соавт.

оценивали способность рекомбинантного bFGF (фактор роста фибробластов) восстанавливать эректильную функцию у крыс с моделированной гиперхолестеринемии (Xie D., 2006). Рекомбинантный фактор роста фибробластов вводили интракавернозно 2 раза с интервалом в 3 недели в дозе 2,5 мг. При сравнении результатов было отмечено увеличение количества nNOS (нейрональной синтетазы оксида азота), отвечающей за способность синтезировать оксид азота. В аналогичном исследовании, проведенном другой группой ученых, крысам с моделированным сахарным диабетом улучшали эректильную функцию с помощью bFGF, заключенного в желатиновую капсулу. При сравнении экспериментальной группы крыс с группами контроля у крыс, которым вводили bFGF было отмечено увеличение количества гладкомышечных клеток, однако, в количестве nNOS разницы не наблюдалось (Suetomi T., 2005). К таким же результатам пришли ученые Dai Q et al., которые вводили bFGF крысам с моделированной гиперлипидемией. При анализе гистологических срезов в экспериментальной группе крыс было отмечено увеличения гладкомышечных клеток (Dai Q., 2003). Первые успешные результаты исследований подтвердили необходимость продолжения изучения данной темы.

Наряду с исследованиями, посвященными лечению сосудистой ЭД, ведутся работы по изучению влияния аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на восстановление ЭД, вызванной поражением кавернозных нервов. В работе, проведенной на крысах, интракавернозно вводили АОТ с высоким содержанием PDGF-AB (тромбоцитарный фактор роста) (Wu Y.N., 2013). Результатом явилось увеличение количества миелиновых аксонов, что привело к улучшению эректильной функции. В похожем исследовании результатом интракавернозного введения АОТ после повреждения кавернозного нерва стало возрастание интракавернозного давления после электростимуляции кавернозного нерва, увеличение количества миелиновых волокон в кавернозном и дорсальном половом нервах, уменьшение количества апоптозных клеток в кавернозных телах (Wu C.C., 2012).

В 2014 г. патент на изобретение нового способа лечения эректильной дисфункции с помощью аутоплазмы обогащенной тромбоцитарными факторами роста получили российские врачи М.Е. Чалый и М. В. Епифанова.

Таким образом, результаты, в основном доклинических и клинических исследований в различных областях медицины по применению технологии АОР, позволяют предполагать, что изучаемый метод может оказаться эффективным в лечении эректильной дисфункции.

Разработка и внедрение нового метода лечения ЭД с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста является перспективным направлением в регенеративной медицине, которое требует дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику.

Представленные данные послужили основанием для данной работы.

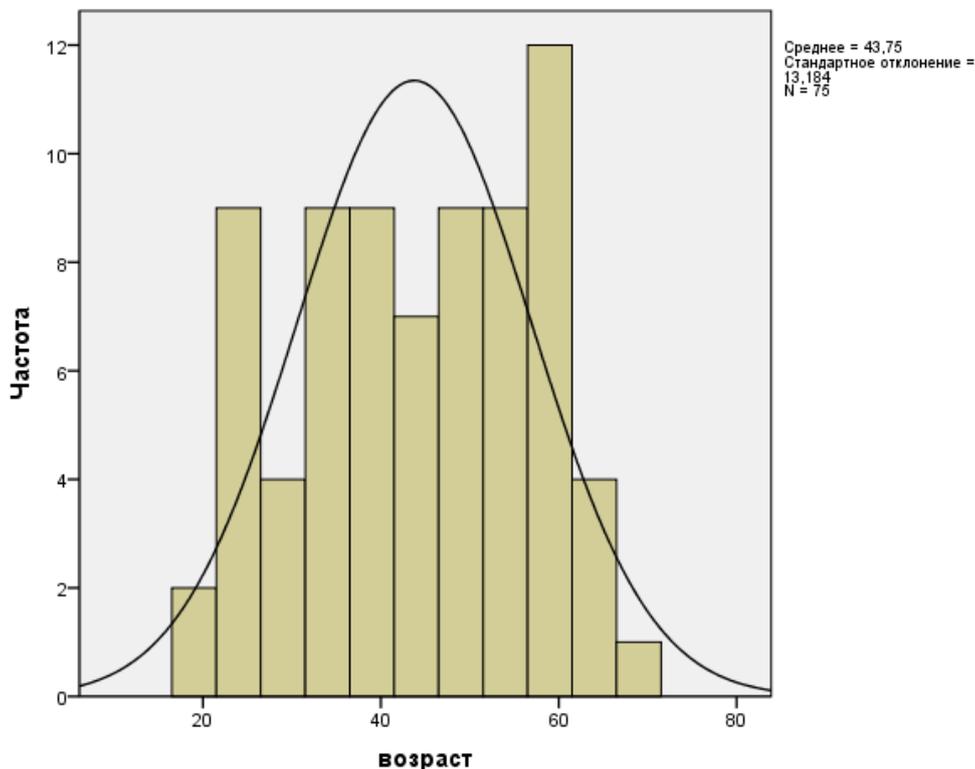
ГЛАВА ВТОРАЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

В основу работы положены результаты диагностики и лечения 75 пациентов, обратившихся в клинику урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в 2013-2015 гг. с жалобами на эректильную дисфункцию. Возраст больных составил $43,7 \pm 13,1$ лет (диагр.1).

Диаграмма 1

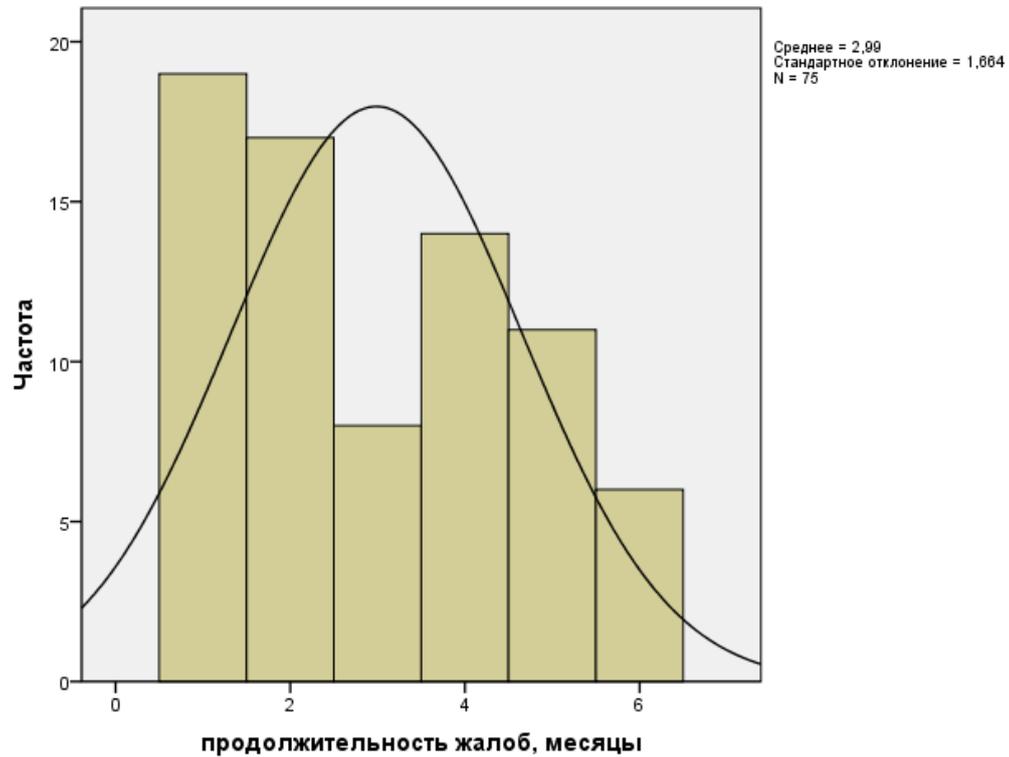
Возраст пациентов с жалобами на ЭД (n=75)



Обследование пациентов начиналось с уточнения продолжительности жалоб на ухудшение эректильной функции, а также возможной связи ухудшения эректильной функции с какой-либо причиной. Продолжительность эректильной дисфункции составила $2,96 \pm 1,6$ месяцев (диагр 2).

Диаграмма 2

Продолжительность жалоб на ЭД (n=75)



Методы обследования

В ходе сбора анамнеза пациенты заполняли анкету МИЭФ-5. (табл. 1) и SEP (диагр. 3).

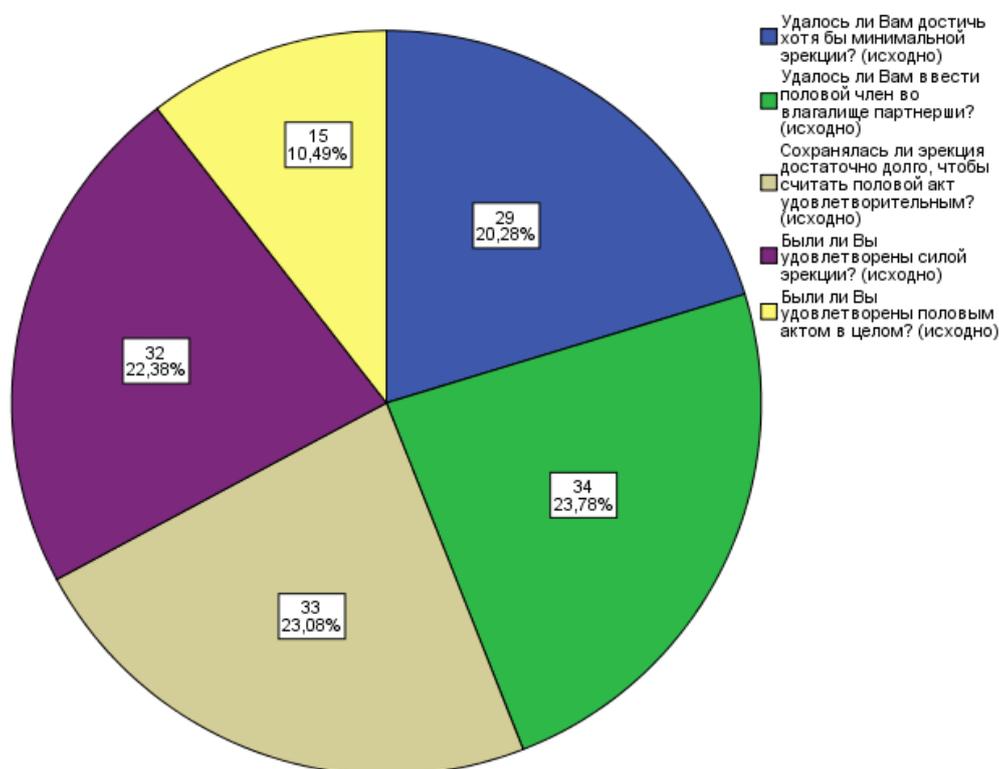
Таблица 1

Результаты анкетирования пациентов по шкале МИЭФ-5 (n=75)

Состояние эректильной функции	Число пациентов
Сексуальной активности не было	3 (4,0%)
Значительная (5-10 баллов)	24 (32,0%)
Умеренная (11-15 баллов)	12 (16,0%)
Легкая (16-20 баллов)	36 (48,0%)

Диаграмма 3

Результаты анкетирования по шкале SEP (n=75)

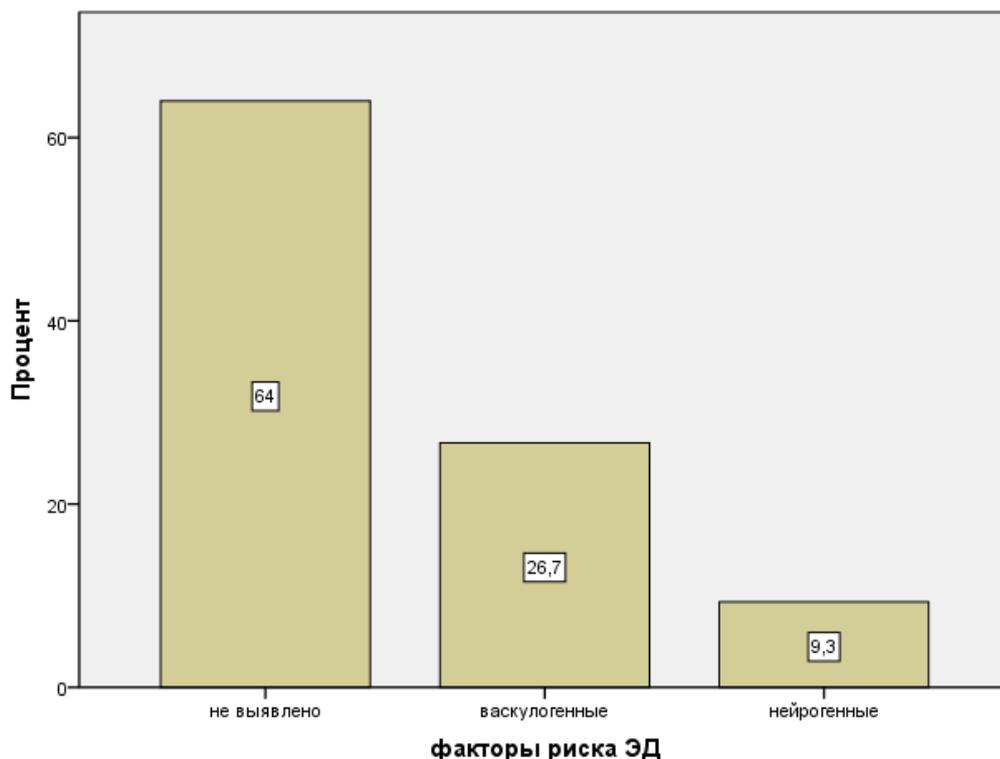


По данным анкетирования 29 (20,28%) пациентам удалось достичь минимальной эрекции, а способность к пенетрации была у 34 (23,78%). Считали половой акт удовлетворительным 33 (23,08%) пациента. Были удовлетворены силой эрекции 32 (22,38%). Полностью были удовлетворены половым актом 15 (10,49%) пациентов.

В процессе сбора анамнеза уточнялись наличие и вид факторов риска у пациентов с жалобами на ЭД (диагр. 4).

Диаграмма 4

Факторы риска у пациентов с жалобами на ЭД (n=75)



У 48 (64,0%) не выявлено факторов риска ЭД, у 20 (26,7%) - васкулогенные и у 7(9,3%) - нейрогенные.

Результаты фармакодупплерографии кавернозных артерий

С целью уточнения кавернозного кровотока всем пациентам выполняли дуплексное ультразвуковое исследование (Аляев Ю.Г., 2007) (Vikram Dogra, 2005) (Холенбек М., 2007). Половой член состоит из двух кавернозных тел и вентрально расположенного губчатого тела, окружающего уретру. Кавернозные тела заключены в белочную оболочку. Фасция Бака покрывает оба кавернозных тела и губчатое тело, формируя половой член как единое целое. Через кавернозное тело проходит кавернозная артерия. Венозный отток осуществляется по глубокой дорсальной и подкожной дорсальным венам. Артерии полового члена образуются

из внутренней срамной артерии. Артерия полового члена делится на дорсальную артерию и кавернозную артерию. Кавернозная артерия входит в пещеристое тело на верхнемедиальной поверхности полового члена. Ветви этой артерии называются завитковыми артериями и, в свою очередь, делятся на более мелкие ветви, сообщающиеся с лакунами пещеристого тела. Венозный отток осуществляется в венозное сплетение, расположенное под белочной оболочкой. Венозные выпускники перфорируют белочную оболочку, и кровь через огибающие вены оттекает в глубокую дорсальную вену. Для исследования кровотока применяли линейный датчик частотой 7МГц. С его помощью оценивали состояние кавернозных артерий до и после интракавернозного введения простагландина E1 (ПГЕ1) при помощи иглы размера 27-30 G. Доза ПГ E1 составляла 5 мкг.

Результат пробы оценивали по шкале эрекции в соответствии со степенью набухания и ригидности полового члена (Г.Ван Аллен, 2005) (Жуков О. Б., 2008).

Максимальную систолическую скорость кавернозной артерии измеряли в области проксимальной трети полового члена, так как на этом уровне скорости имеют наибольшие значения. Если же измерение скорости кровотока проводится в дистальном отделе, то результаты оказываются некорректно заниженными.

Спектральную доплерографию обеих кавернозных артерий начинали с 5 минуты после инъекции, а затем повторяли каждые 5 минут до 25 минуты.

Результаты оценивали, прежде всего, по величине скорости кровотока. После введения препаратов, содержащих простагландины, скорость кровотока должна быть более 35 см/с (Wespes E., 2010) (Vikram Dogra, 2005).

Венозный отток подозревали в том случае, если имелся адекватный артериальный приток, развивалась эрекция, но ее продолжительность была невелика и определяется постоянный антеградный диастолический кровоток на всем протяжении исследования. Постоянный диастолический кровоток это сохранение скорости диастолического кровотока на протяжении всех стадий

эрекции. Значение скорости проводится после коррекции на величину угла. Еще одним признаком венозного оттока является индекс резистентности. Это надежный метод диагностики кавернозного венозного оттока. Индекс резистентности менее 0,8 сопровождается венозным оттоком у 90% пациентов. Индекс резистентности более 0,9 отмечается у 90% здоровых субъектов.

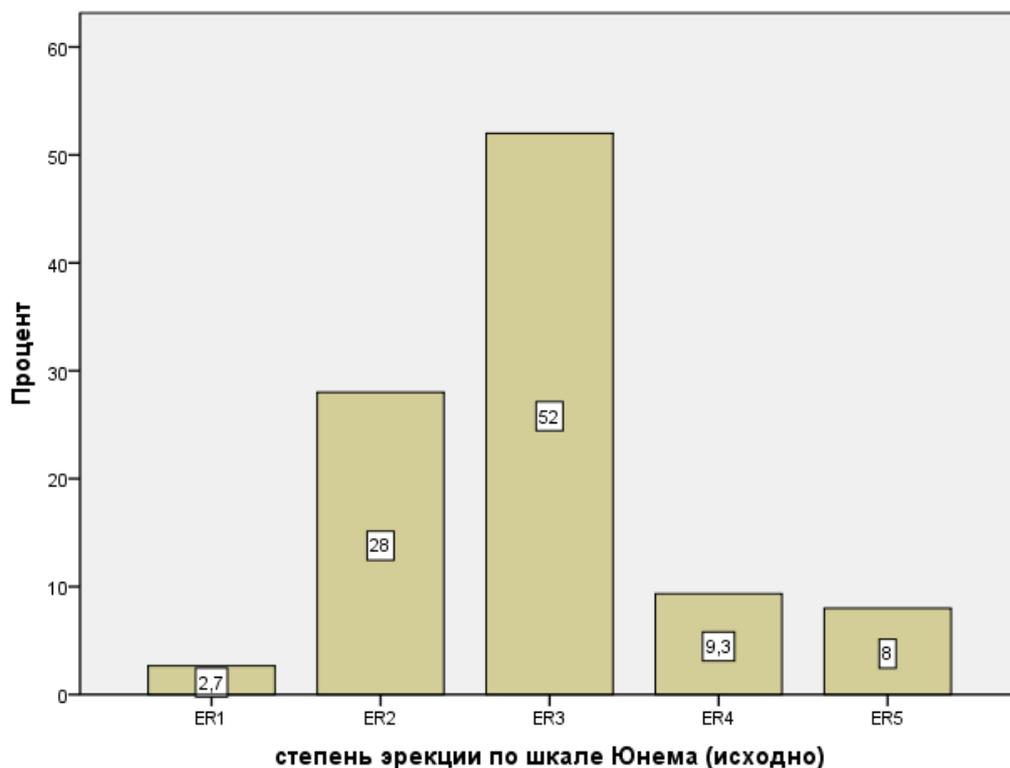
При оценке результатов мы руководствовались рекомендациями Европейского общества урологов (пик систолического тока крови выше 30 см/с, индекс резистентности выше 0,8) (И. Веспес, 2009).

Клинический результат фармакодупплерографии кавернозных артерий представлен на диагр. 5.

Диаграмма 5

Клинический результат фармакодупплерографии сосудов

полового члена (n=75)

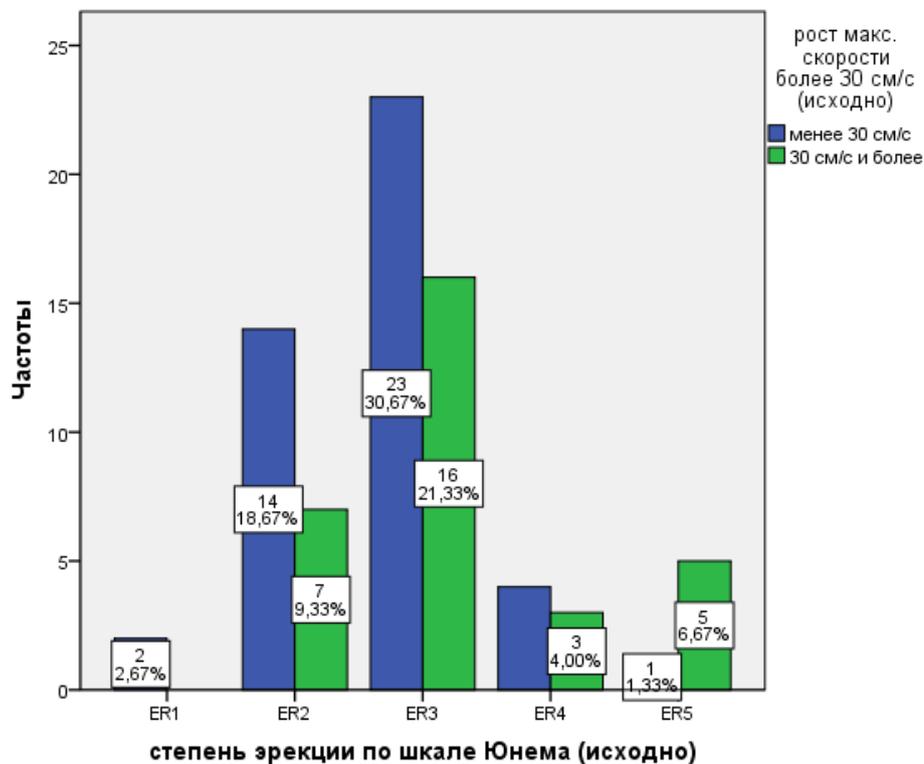


У 2 (2,7%) пациентов достигнута степень эрекции ER 1, у 21 (28,0%) пациентов достигнута степень эрекции ER 2, у 39 (52,0%) пациентов достигнута степень эрекции ER 3, у 7 (9,3%) пациентов достигнута степень эрекции ER 4, а у 6 (8,0%) – ER 5.

Зависимость степени эрекции от прироста скорости кровотока и индекса резистентности представлена на диагр. 6,7.

Диаграмма 6

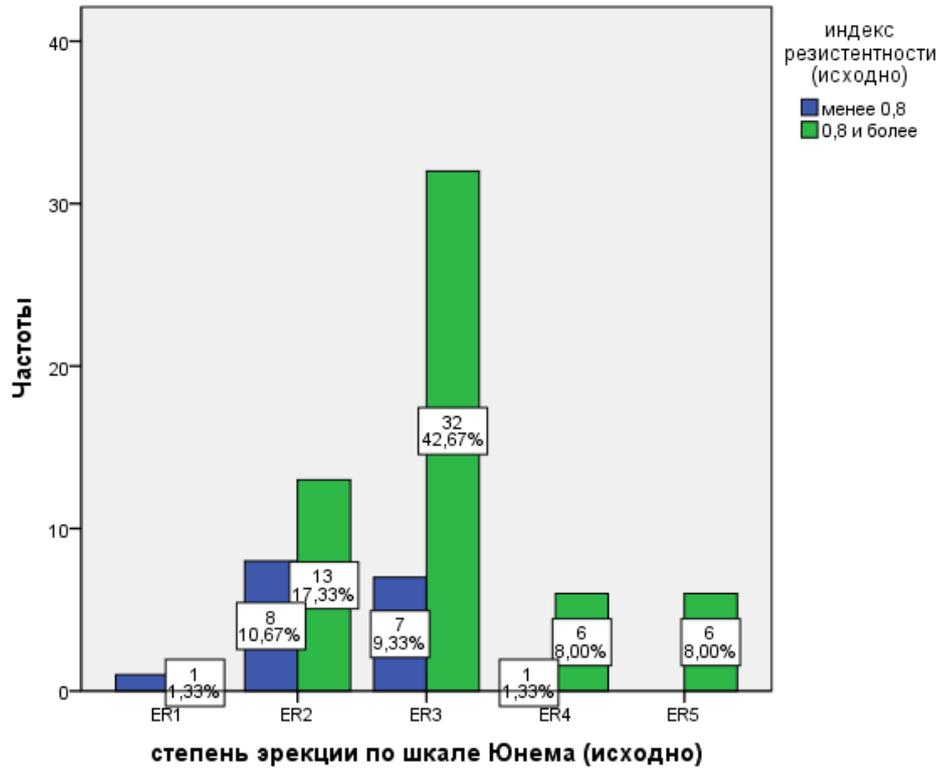
Зависимость степени эрекции и прироста скорости кровотока (n=75)



Значимой связи между скоростью притока и степенью набухания и ригидности полового члена при фармакодупплерографии не выявлено ($p=0,175$).

Диаграмма 7

Зависимость степени эрекции и индекса резистентности (n=75)



Значимой связи между индексом резистентности и степенью набухания и ригидности полового члена при фармакодоплерографии не выявлено ($p=0,182$).

Результаты оценки состояния эндотелия сосудов на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01»

Для оценки состояния эндотелия сосудов все 75 пациентов были обследованы на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» (рис.1).

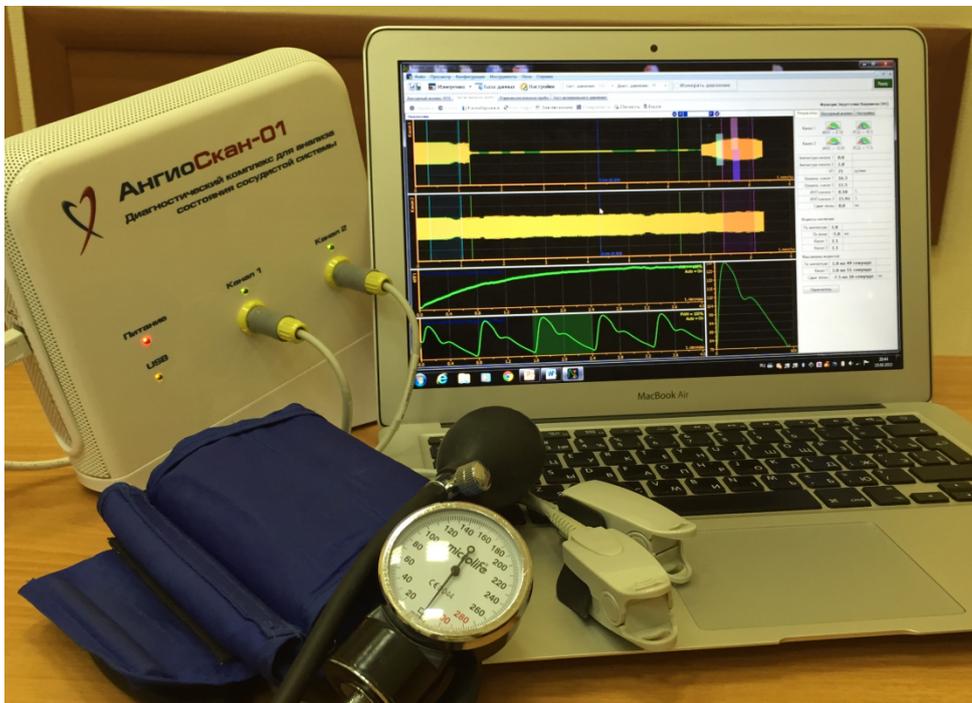


Рисунок 1. Аппаратный комплекс «АнгиоСкан-01»

Изучение функции эндотелия (клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, а также полостей сердца) и установление его ведущей роли в патогенезе таких широко распространённых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов мозга и нижних конечностей, гипертоническая болезнь, диабет и др. диктует необходимость создание простого неинвазивного теста. Монослой эндотелиальных клеток располагается на границе, отделяющей текущую по сосудам кровь от других структур артерии. В настоящее время установлено, что все факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний оказывают неблагоприятное воздействие на эндотелий. Оценка

состояния эндотелиальных клеток является показателем (“барометром”) вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний (O’Rourke M.F., 1996) (Nichols W.W., 2005). При этом чрезвычайно важным является сохранение способности эндотелия синтезировать оксид азота, который рассматривается в качестве “антиатерогенной” молекулы. «АнгиоСкан-01» диагностирует артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь, стенозирующий атеросклероз сосудов головного мозга и нижних конечностей, предынсультное и предынфарктное состояние, *органическую эректильную дисфункцию*, причиной которой является нарушение эндотелиальной функции.

В последнее время появился большой интерес к применению фотоплетизмографии (т.е. регистрации пульсовой волны с помощью оптопары) для оценки вазомоторного эффекта, проявляющегося в ходе окклюзии с целью оценки вазомоторного эффекта выделяющегося оксида азота (De Roos N.M., 2003) (Faulx M.D., 2003). Фотоплетизмографический (ФПГ) сигнал формируется благодаря изменению пульсового объёма кровотока, которое сопровождается увеличением оптической плотности измеряемого участка. Увеличение оптической плотности определяется пульсовыми локальными изменениями количества гемоглобина. Оптический сенсор работает в ближней инфракрасной области спектра – полоса прозрачности биологической ткани. Наиболее удобное место для расположения ФПГ датчика при проведении окклюзионной пробы – палец руки. В формировании ФПГ сигнала принимает участие преимущественно пульсовая динамика изменений диаметра пальцевых артерий.

Данное оборудование проводит измерение артериальной ригидности и сосудистого тонуса на основе контурного анализа пульсовой волны объёма, зарегистрированной с помощью инфракрасного датчика. Зарегистрированный сигнал отражает состояние циркуляции крови в аорте и всей артериальной системе. Это чрезвычайно простой и быстрый тест, основанный на прямой зависимости скорости распространения пульсовой волны и артериальной ригидности. Измерение времени прохождения пульсовой волны по артериальной

системе является простым и в тоже время точным методом оценки состояния артериальной стенки крупных сосудов. Форма пульсовой волны, зарегистрированная с концевой фаланги пальца, взаимосвязана со скоростью распространения пульсовой волны по артериальному дереву. Регистрируемый сигнал не зависит от локальных сосудистых изменений лоцируемой области, но он полностью определяется состоянием крупных артерий проводящего типа и сосудистым тонусом. Именно этот феномен лежит в основе функционирования прибора – неинвазивного инструмента для оценки состояния артериального русла.

Прибор «АнгиоСкан-01» представляет собой двухканальное устройство, позволяющее регистрировать пульсовую волну с пальцев обеих рук. Он в состоянии постоянно отслеживать сигнал во время проведения окклюзионной пробы. Окклюзия выполняется путём пережатия плечевой артерии с помощью манжеты стандартного тонометра. Для пережатия плечевой артерии в манжете создаётся давление, превышающее систолическое на 50 мм. рт. ст. Продолжительность окклюзии составляет 5 мин. Вся динамика изменений сигнала регистрируется. В норме эндотелиальная функция оценивается на аппаратном комплексе «Ангиоскан-01» при индексе окклюзии более 2.0, модуль сдвига фаз в норме более 10 мс.

Основой теста оценки эндотелия является локальное снижение тонуса артерий при развитии реактивной гиперемии. После снятия окклюзии в артериях резко увеличивается скорость кровотока. Увеличенный кровоток инициирует в эндотелиальных клетках синтез оксида азота, который воздействует на гладкие мышцы артериальной стенки, что приводит к снижению тонуса артерий. Снижение тонуса сосудов сопровождается увеличением амплитуды пульсовой волны. Таким образом, оценка состояния эндотелия определяется по приросту величины амплитуды пульсовой волны до и после окклюзии. В ситуации, когда эндотелиальные клетки в состоянии продуцировать оксид азота, наблюдается выраженный прирост амплитуды сигнала (в 1,5-2 раза). При нарушении функции эндотелия амплитуда сигнала остаётся без изменений.

Тест проводится в тихом помещении с температурой комфорта 20-22 С°, в утренние часы. Пациент не должен перед процедурой принимать жирную обильную пищу, курить или пить кофе. Повторный тест может выполняться не ранее чем через 30 минут после первого (Парфенов А. С., 2008).

Результаты индекса окклюзии составили $1,59 \pm 0,507$ и модуля сдвига фаз – $7,33 \pm 2,7$ мс и представлены на диагр. 8 и 9.

Диаграмма 8

Индекс окклюзии у пациентов с ЭД (n=75)

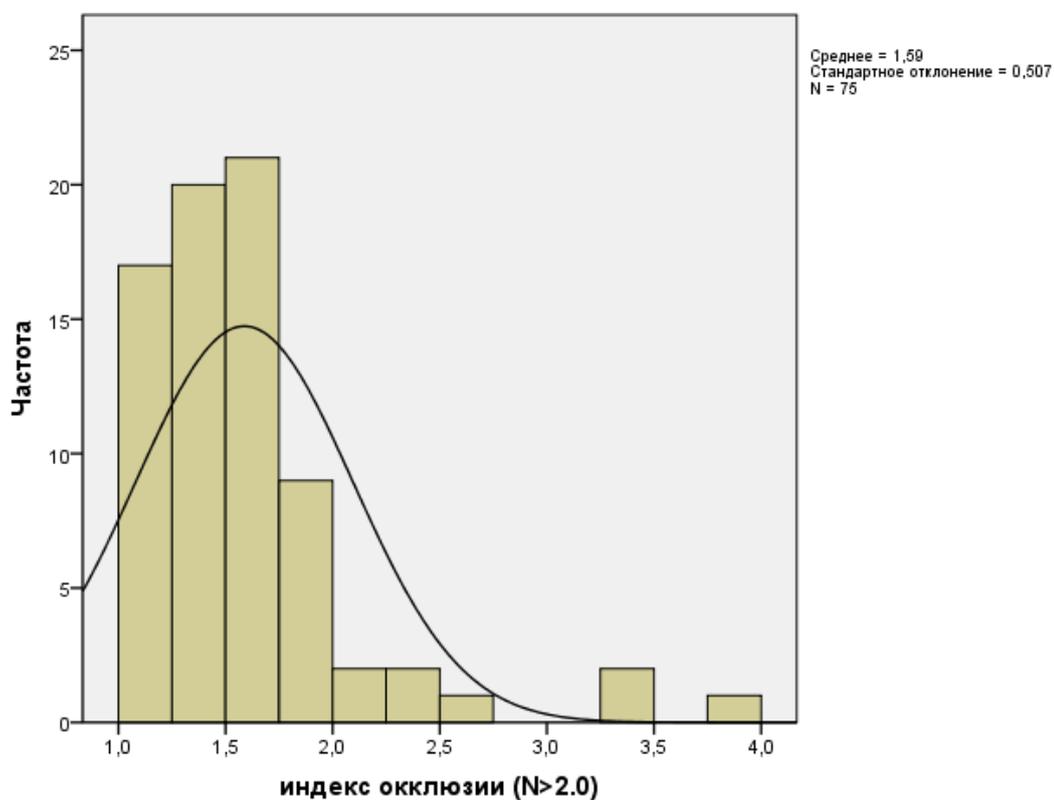
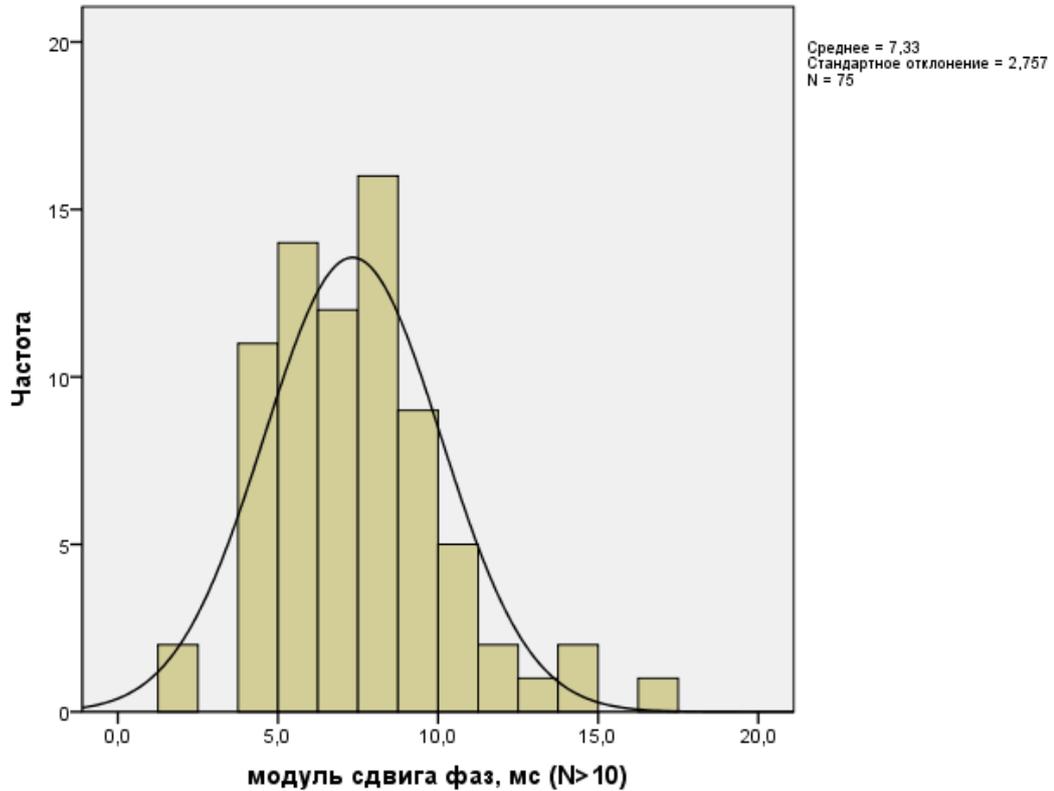


Диаграмма 9

Модуль сдвига фаз у пациентов с ЭД (n=75)



Данные исследования, полученные на приборе «АнгиоСкан-01», свидетельствуют о выраженном нарушении эндотелиальной функции у пациентов с жалобами на ЭД.

Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции

Оптимизация технологии получения АОТ

Перед применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в качестве метода лечения эректильной дисфункции, на базе Центра коллективного пользования «Трансфузионная медицина» (ЦКП) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, нами была усовершенствована и оптимизирована технология получения аутоплазмы.

Материалом для определения концентрации тромбоцитов в АОТ, послужила кровь 12-ти мужчин-добровольцев, которые были первичными донорами крови в день проведения исследования и по состоянию здоровья были допущены до донации, и 12 пациентов с жалобами на эректильную дисфункцию.

Возраст пациентов составил $43,7 \pm 13,1$ лет.

У всех 24 мужчин во время проведения кроводачи было набрано по 2 пробирки крови. Применялись вакуумные пробирки объемом 9 мл с содержанием $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 3,8 %. Для определения исходных показателей клеточного состава крови добровольцев был проведен клинический анализ крови. Особое внимание уделялось определению концентрации тромбоцитов, с целью исключения тромбоцитозов и тромбоцитопений.

Все пробирки были промаркированы индивидуальным штрих-кодом, присвоенным при регистрации, и обрабатывались по всем предложенным протоколам получения АОТ (табл.2).

За основу концентрированного состава АОТ были взяты данные из мировых источников, отличающихся большой вариабельностью (Creaney L, 2008).

В соответствии с научными данными, стимулирующий эффект АОТ проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней составляет более 750 тыс./мкл (Lee J.W., 2013).

Таблица 2

Оптимизация технологии получения АОТ

№ пробы	Обороты (g) и время (мин) первого центрифугирования	Концентрация тромбоцитов (тыс./мкл)	Обороты (g) и время (мин) второго центрифугирования	Концентрация тромбоцитов (тыс./мкл)
1	400 g - 5 минут	620 000	2500 g – 2минуты	1 900 000 в 1 мкл
2	400 g - 5 минут	620 000	2500 g - 4 минуты	1 823 000 в 1 мкл
3	400 g - 5 минут	620 000	2500 g – 1минута	2 042 000 в 1 мкл
4	500 g – 4 минуты	417 000	1538 g – 4минуты	2 200 000 в 1 мкл
5	500 g – 5 минут	535 000	1538 g – 5 минут	1 984 000 в 1 мкл
<u>6</u>	500 g – 5 минут	535 000	1538 g – 3минуты	2 436 000 в 1 мкл
7	500 g – 5 минут	535 000	2500 g - 4 минуты	1 259 000 в 1 мкл

Усовершенствованная и доработанная нами методика позволяет достичь концентрации тромбоцитов в АОТ до 2 436 000 в 1 микролитре, что является ключевым аспектом в эффективности предлагаемого метода лечения (рис. 2).

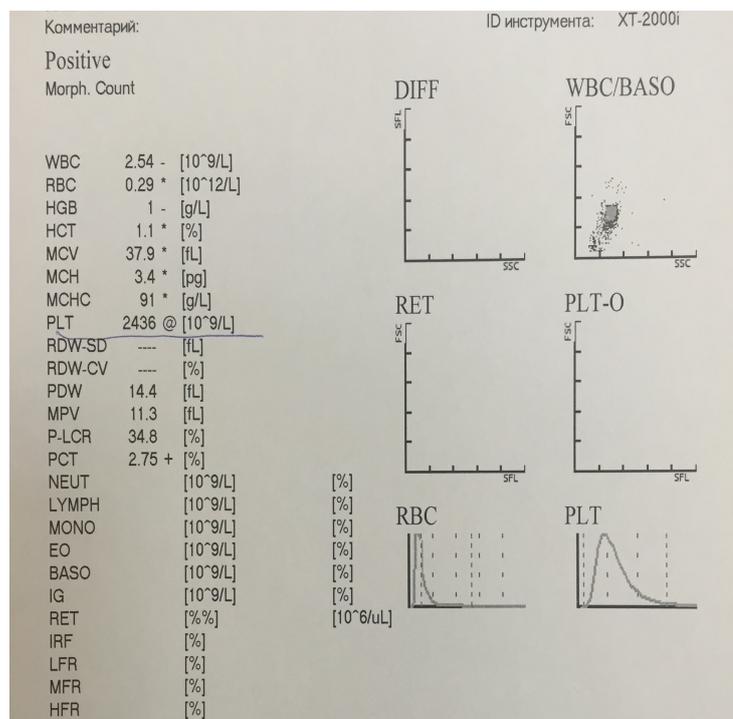


Рисунок 2. Лабораторные данные концентрации тромбоцитов
2 436 000 в 1 микролитре АОТ

Исследование тромбоцитов и факторов роста в АОТ

Для научного обоснования процессов регенерации было проведено исследование на базе Центра крови (Центр коллективного пользования «Трансфузионная медицина» Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) с целью точного количественного и качественного определения тромбоцитов и факторов роста в цельной крови и АОТ до и после активации. Также были отобраны и заморожены образцы АОТ для изучения сроков жизнеспособности факторов роста с целью отсроченного применения.

Материалом для приготовления АОТ и последующего определения концентрации факторов роста послужила кровь 12-ти мужчин-добровольцев (контрольная группа), которые были первичными донорами крови в день проведения исследования и по состоянию здоровья, были допущены до донации крови и 12 пациентов с жалобами на эректильную дисфункцию.

Возраст пациентов составил $43,7 \pm 13,1$ лет.

У добровольцев и пациентов с жалобами на ЭД во время проведения кроводачи было набрано по 2 пробирки крови. Применялись вакуумные пробирки объемом 9 мл с содержанием $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 3,8 %.

Для определения исходных показателей клеточного состава крови добровольцев был проведен клинический анализ крови. Все пробирки были промаркированы индивидуальным штрих-кодом, присвоенным первичным донорам крови при регистрации, и обрабатывались по протоколу получения АОТ.

Для изучения количества тромбоцитов и концентрации факторов роста в АОТ был произведен отбор проб в лабораторные эпиндорфы. Содержимое разделялось на 6 лабораторных эпиндорфов по следующей схеме: эпиндорфы группы А активировались 10% раствором CaCl_2 в соотношении 1:10 перед каждым определением концентрации факторов роста, а эпиндорфы группы Б активации не подвергались. Далее все эпиндорфы обеих групп были разделены на три подгруппы: в первой подгруппе произведено определение концентрации факторов роста без замораживания (подгруппа 1А и 1Б), во второй подгруппе определение концентрации факторов роста было произведено спустя 2 недели после замораживания (подгруппа 2А – с предварительным активацией 10% раствором CaCl_2 , подгруппа 2Б – не подвергалась активации), в третьей подгруппе аналогичный анализ произведен спустя 2 месяца (подгруппы 3А и 3Б).

Общий анализ крови и лейкоцитарную формулу определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT2000i (рис. 3).



Рисунок 3. Автоматический гематологический анализатор
SYSMEX XT-2000i

Определение концентрации факторов роста (FGF acid, FGF basic, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, VEGF-D) проводили с помощью технологии xMAP Luminex (Gen-Probe) на основе проточной цитометрии (флуориметрии) (рис. 4). Это новый метод мультиплексного анализа, в котором носителем являются полистироловые микросферы, интегрированные двумя флуорофорами в различной концентрации. Определенное соотношение их концентраций создает сочетания возможных типов частиц со своей уникальной спектральной характеристикой, позволяющей одновременно определять нескольких аналитов в одном образце. Исследование проводилось с помощью тест-систем Human Angiogenesis Base Kit A (R&D Systems), микросфер Luminex Performance assay FGF acidic, FGF basic, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, VEGF-D (R&D Systems) в соответствии с протоколом производителя с учетом его адаптации под использование цитратной плазмы (единицы измерения концентрации факторов - g/ml).



Рисунок 4. Анализатор Luminex 200

Концентрация тромбоцитов в периферической крови и неактивированной АОТ представлена на диагр. 10 и таб. 3.

Диаграмма 10

Концентрация тромбоцитов в периферической крови, неактивированной АОТ у мужчин с ЭД и контрольной группе (n=24)

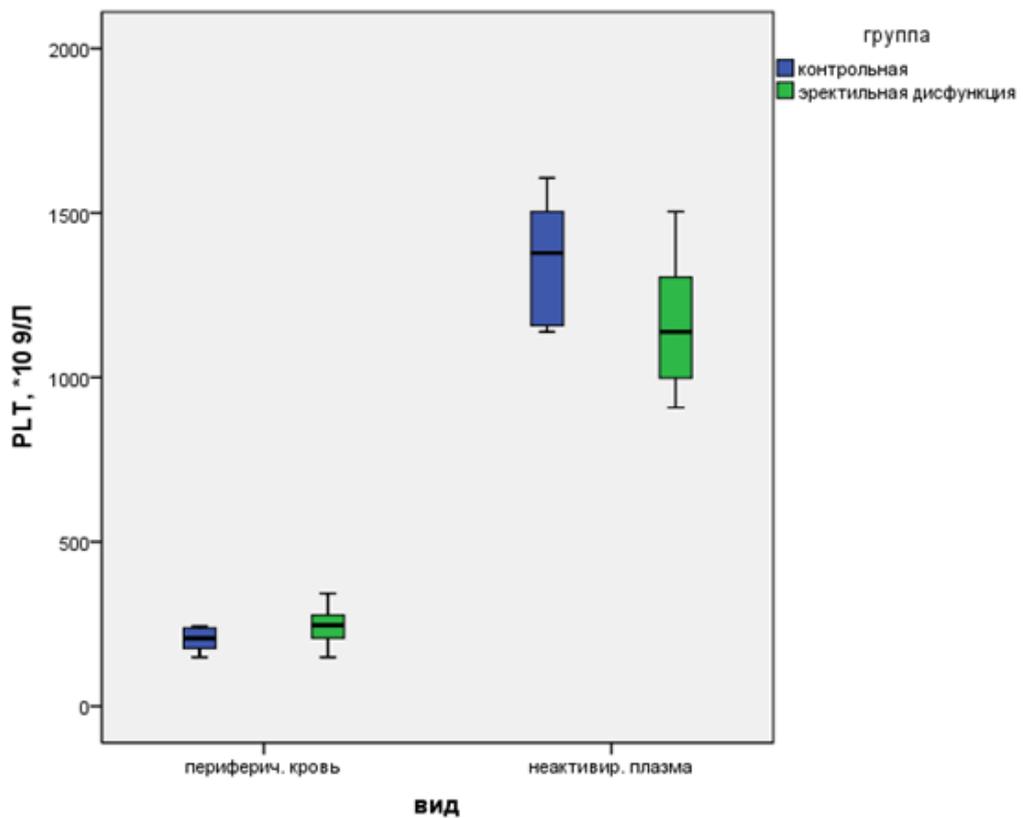


Таблица 3

Концентрация тромбоцитов в периферической крови,
неактивированной АОТ у мужчин с ЭД и контрольной группе (n=24)

Группа	Периферическая кровь	Неактивированная плазма	P
Контрольная	207(149-343)	1480(1120-1644)	0,001 ¹
ЭД	246(149-389)	1232(956-1502)	0,001
P	0,181	0,099	

У пациентов с жалобами на эректильную дисфункцию и у добровольцев в контрольной группе отмечено значимое увеличение количества тромбоцитов при получении неактивированной АОТ.

Показатели фактора роста aFGF у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 11и таб. 4.

¹ Применен критерий Манна-Уитни

Диаграмма 11

Показатели фактора роста aFGF у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы у мужчин с ЭД и контрольной группе (n=24)

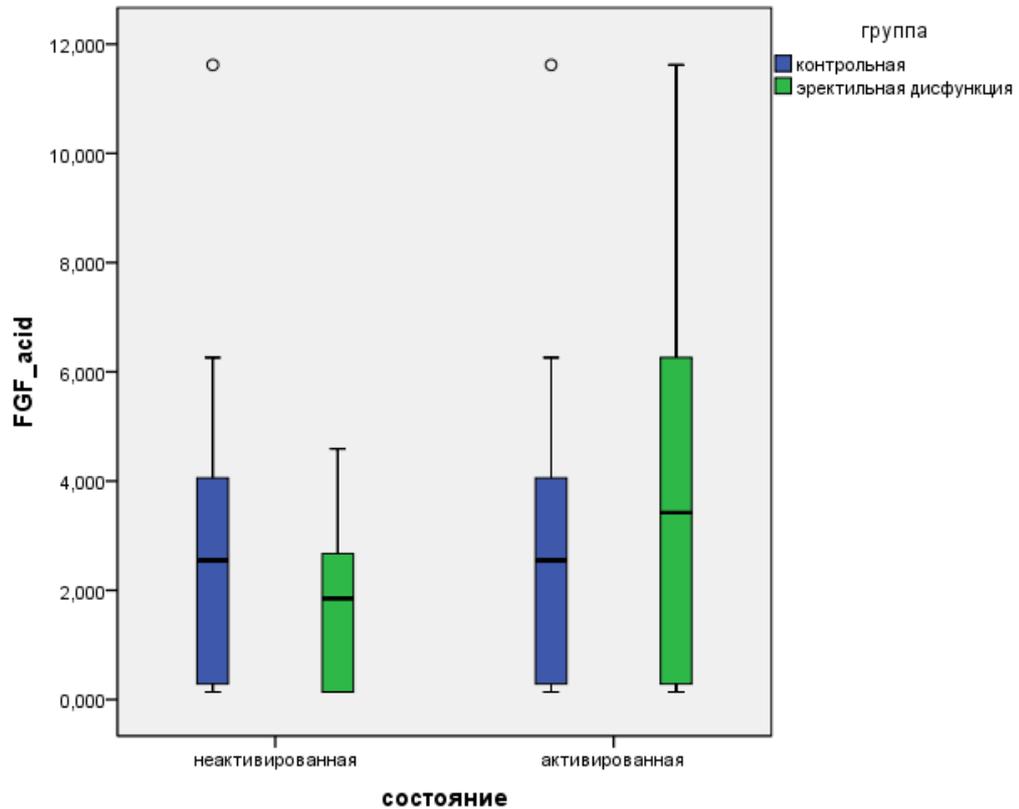


Таблица 4

Показатели фактора роста aFGF у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы у мужчин с ЭД и контрольной группе (n=24)

Группа	Неактивированная плазма	Активированная плазма	p
Контрольная	2,5(0,14-6,9)	2,5(1,85-6,9)	0,963
ЭД	1,85(0,14-5)	3,4(0,14-11)	0,234
P	0,326	0,537	

Статистически значимых различий показателя в препаратах неактивированной и активированной АОТ у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы не выявлено.

Показатели фактора роста bFGF у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 12 и таб.5.

Диаграмма 12

Показатели фактора роста bFGF у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы у мужчин с ЭД и контрольной группе (n=24)

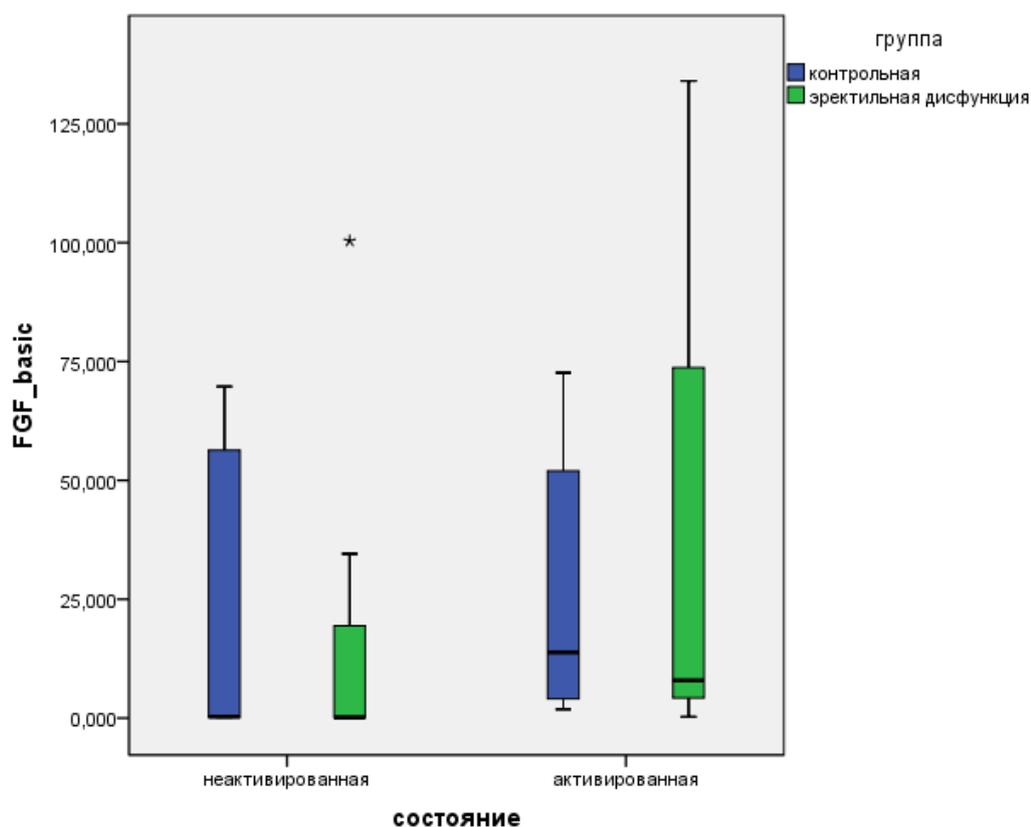


Таблица 5

Показатели фактора роста bFGF у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы у мужчин с ЭД и контрольной группе (n=24)

Группа	Неактивированная плазма	Активированная плазма	p
Контрольная	0,28(0,14-74)	13,8(1,85-75)	0,068
ЭД	0,14(0,14-37)	7,9(0,28-127)	0,181
P	0,701	0,974	

Статистически значимых различий показателя в препаратах неактивированной и активированной АОТ у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы не выявлено.

Показатели фактора роста PDGF-AA у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 13 и таб. 6.

Диаграмма 13

Показатели фактора роста PDGF-AA у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

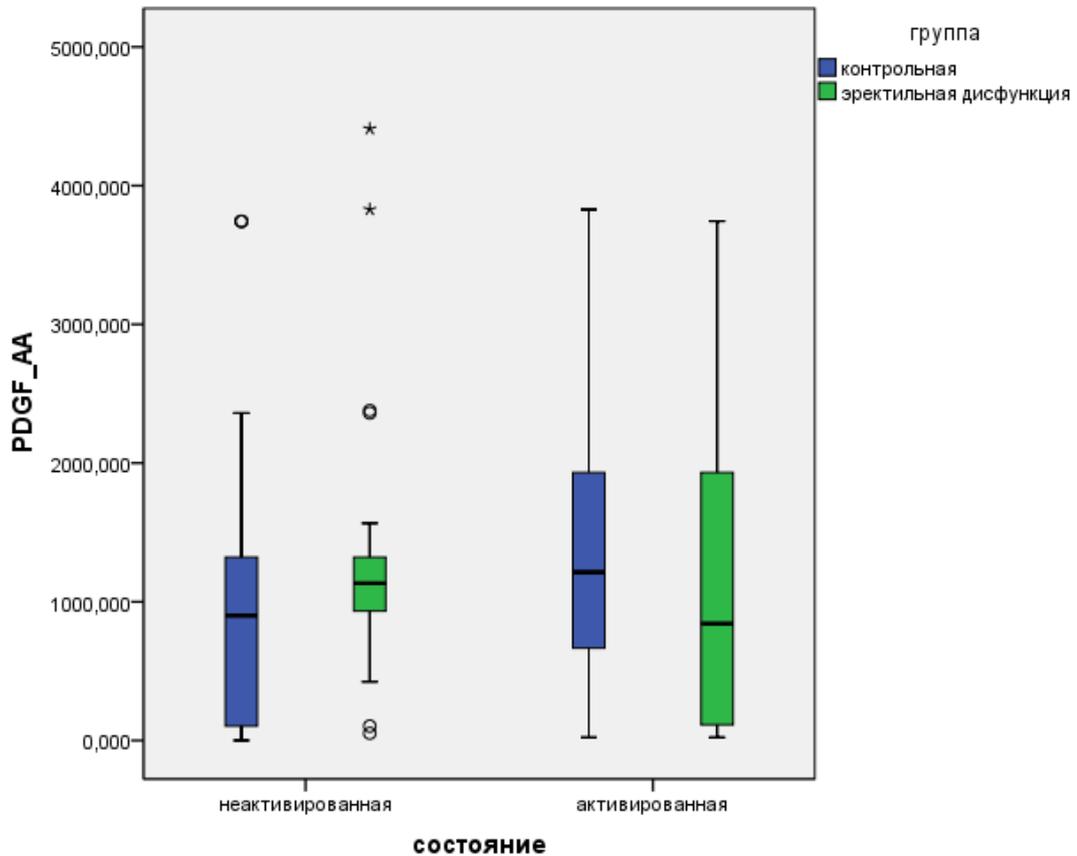


Таблица 6

Показатели фактора роста PDGF-AA у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Неактивированная плазма	Активированная плазма	P
Контрольная	900(0,14-2500)	704(22-3900)	0,031
ЭД	1133(51-1500)	842(22-3700)	0,534
P	0,047	0,82	

Отмечено значимо меньшее значение показателя у пациентов контрольной группы в активированной плазме, а также снижение показателя в неактивированной АОТ в контрольной группе по сравнению с группой, которая предъявляла жалобы на эректильную дисфункцию. Показатели фактора роста PDGF-BB у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 14 и таб. 7.

Диаграмма 14. Показатели фактора роста PDGF-BB у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

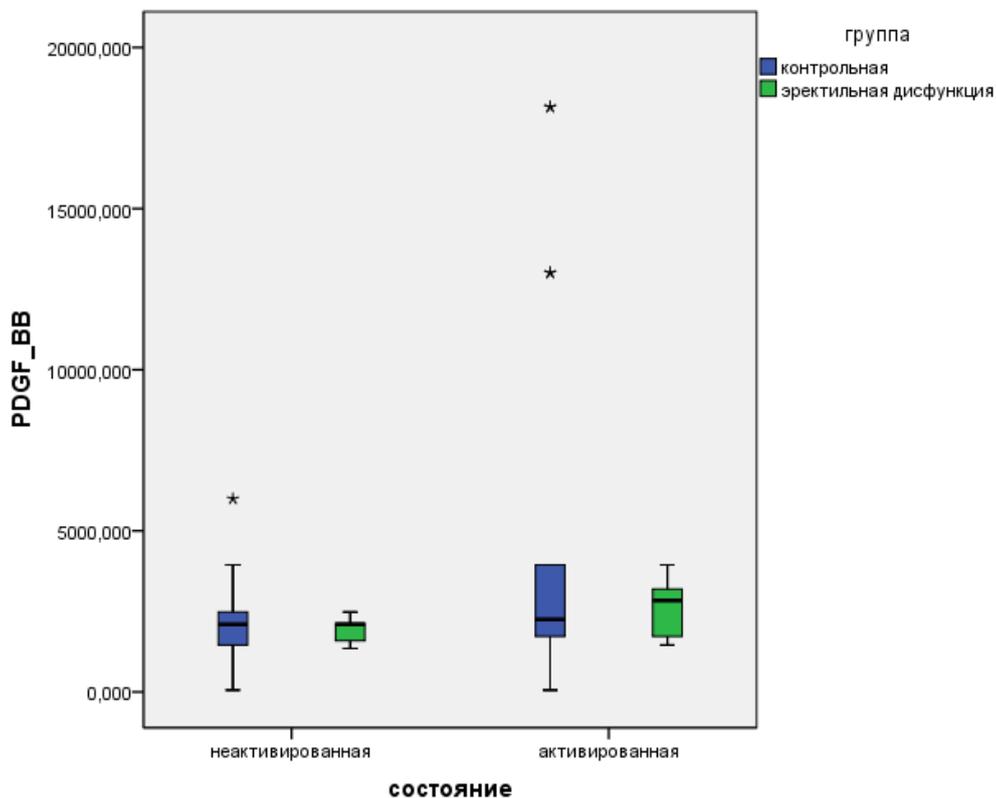


Таблица 7

Показатели фактора роста PDGF-BB у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Неактивированная плазма	Активированная плазма	p
Контрольная	2102(56-4100)	2249(56-4000)	0,126
ЭД	2102(1350-2500)	2837(1460-4100)	0,138
P	0,79	0,974	

Статистически значимых различий показателей в препаратах неактивированной и активированной плазмы у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы не выявлено.

Показатели VEGF фактора роста у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 15 и таб. 8.

Диаграмма 15.

Показатели VEGF фактора роста у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

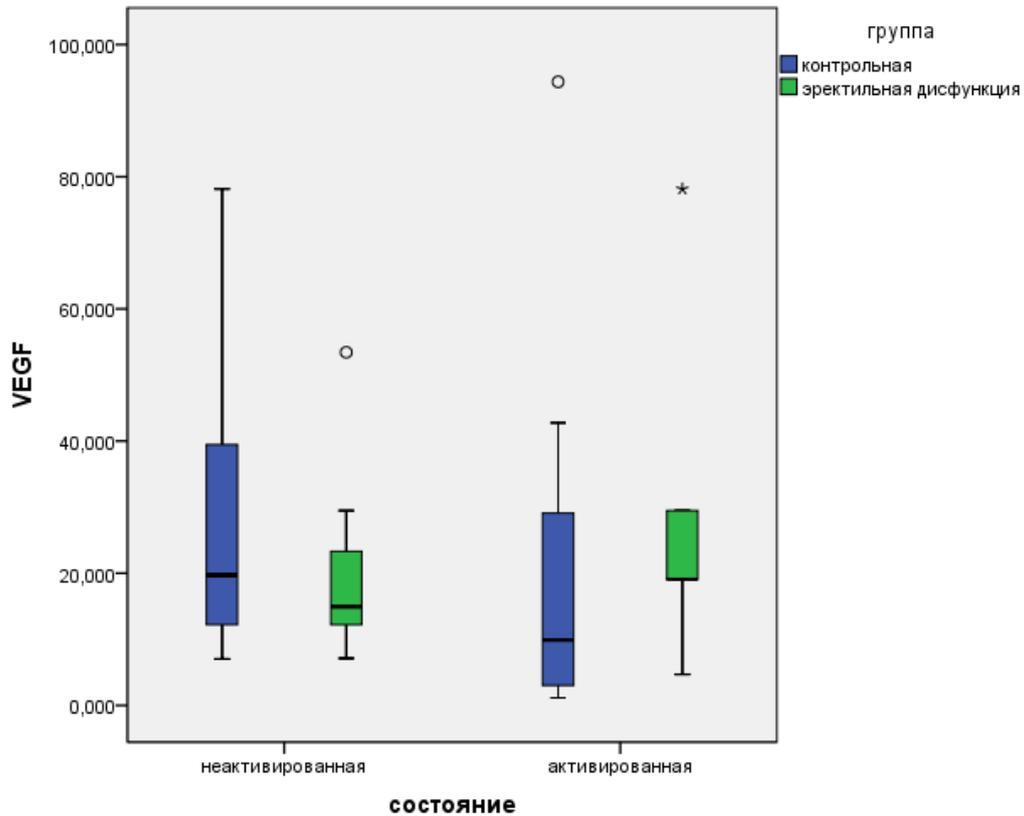


Таблица 8

Показатели VEGF фактора роста у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Неактивированная плазма	Активированная плазма	p
Контрольная	19,7(7,01-79)	9,9(1,1-45)	0,044
ЭД	14,9(7,1-30)	19(4,6-46)	0,366
P	0,458	0,199	

Отмечено значимое снижение показателя у пациентов контрольной группы в активированной АОТ.

Показатели фактора роста PDGF-BB у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 16 и таб. 9.

Диаграмма 16

Показатели фактора роста PDGF-BB у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

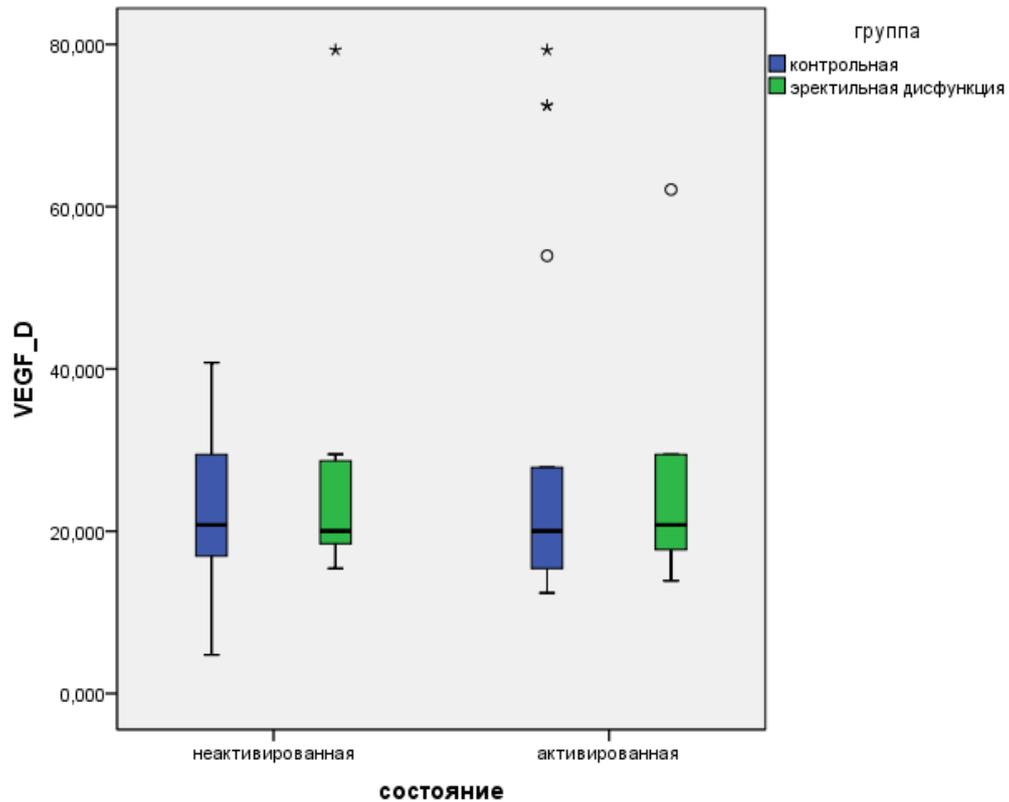


Таблица 9

Показатели фактора роста PDGF-BB у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

группа	Неактивированная плазма	Активированная плазма	P
Контрольная	20,7(4,7-41)	20(12,9-30)	0,864
ЭД	20,1(15,4-30)	20(13,8-31)	0,945
P	0,883	0,871	

Статистически значимых различий показателя в препаратах неактивированной и активированной АОР у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы не выявлено.

Зависимость концентрации фактора роста aFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 17 и таб.10.

Диаграмма 17

Зависимость концентрации фактора роста aFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

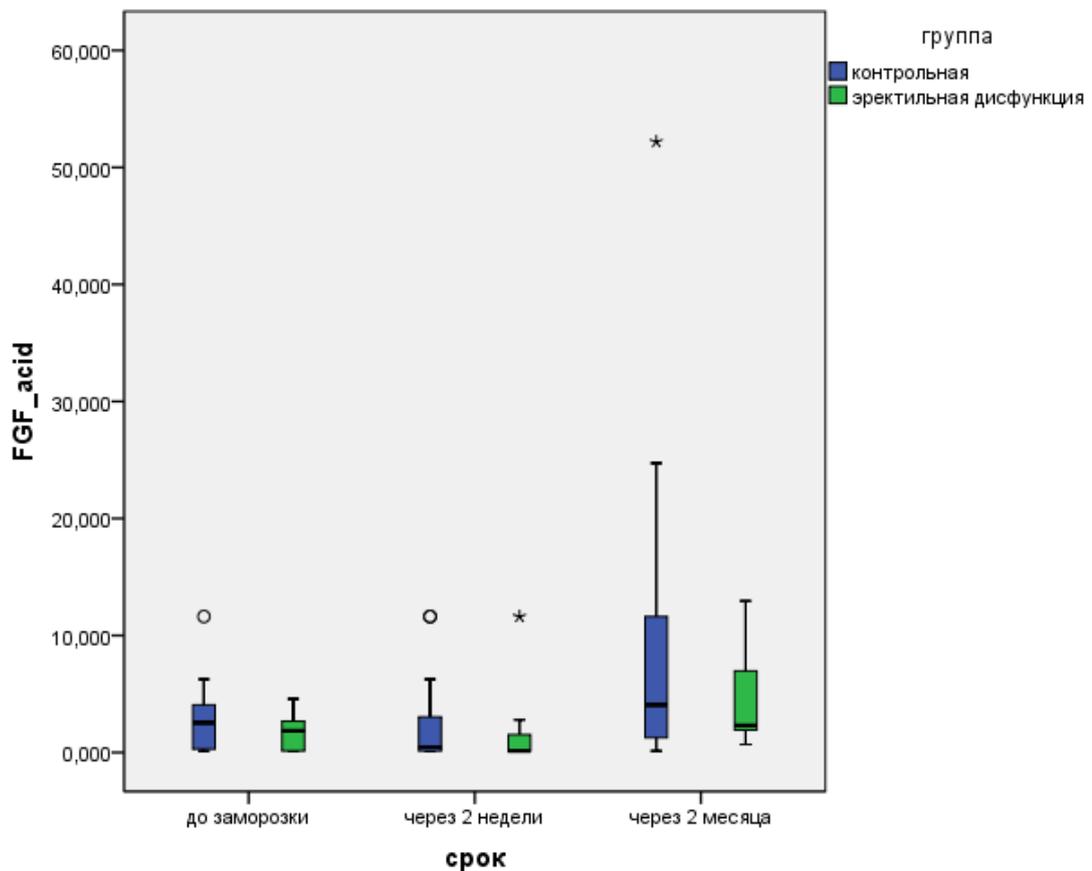


Таблица 10

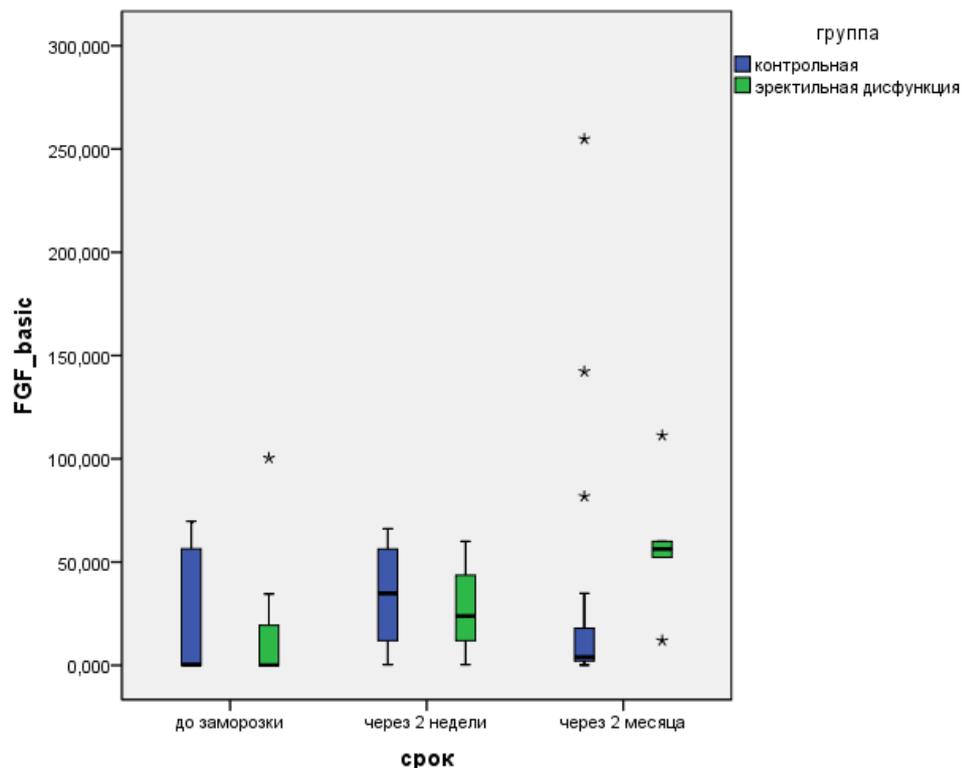
Зависимость концентрации фактора роста aFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Срок			P
	До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца	
контрольная	2,5(0,14-6,9)	0,45(0,12-7)	4,05(0,14-46,7)	0,052 ²
ЭД	1,85(0,14-5)	0,14(0,14-5)	2,3(0,68-9,7)	0,22
P	0,32	0,418	0,564	

У пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы значимых изменений показателя не выявлено на протяжении всего времени наблюдения.

Зависимость концентрации фактора роста bFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 18 и таб. 11

Диаграмма 18. Зависимость концентрации фактора роста bFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы(n=24)



² Применен критерий крускала-Уоллиса

Таблица 11

Зависимость концентрации фактора роста bFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы(n=24)

Группа	Срок			P
	До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца	
Контрольная	0,28(0,14-74)	34(0,28-75)	4,05(0,14-232)	0,02
ЭД	0,14(0,14-37)	23,8(0,28-70)	56(11-120)	0,027
P	0,701	0,576	0,004	

У пациентов с эректильной дисфункцией отмечено повышение показателя ко 2 месяцу. Также отмечено значимое повышение показателя ко 2 месяцу по сравнению с контрольной группой.

Зависимость концентрации фактора роста PDGF-AA от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 19 и таб. 12.

Диаграмма 19. Зависимость концентрации фактора роста bFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы(n=24)

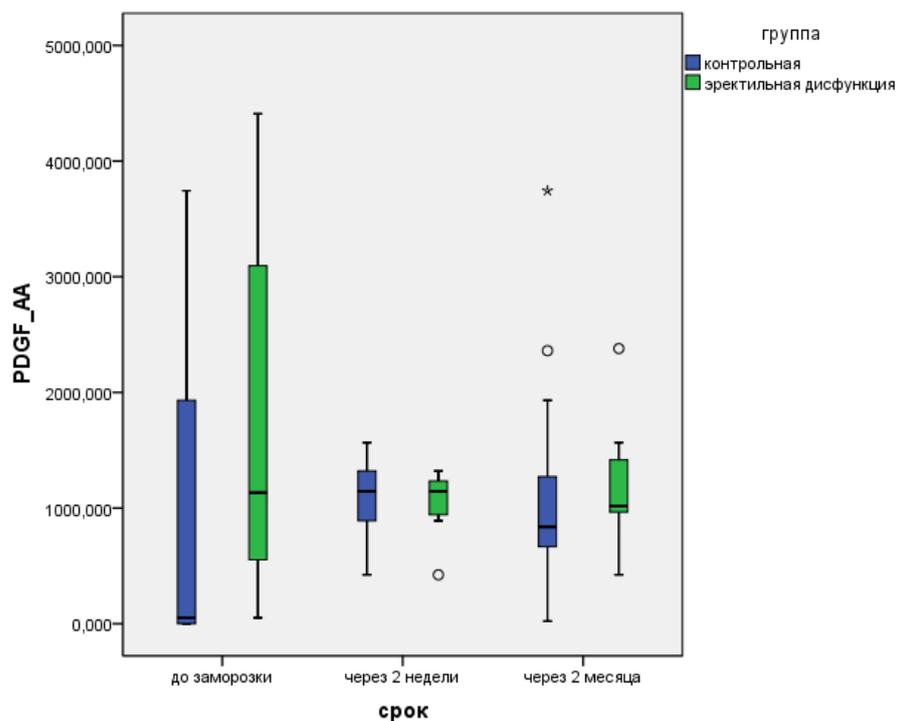


Таблица 12

Зависимость концентрации фактора роста bFGF от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Срок			P
	До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца	
контрольная	51,8(0,14-2500)	1145(423-1800)	838(22-3466)	0,065
ЭД	1133(51-1500)	1145(900-1400)	1016(423-1500)	0,911
P	0,047	0,951	0,226	

У пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы значимых изменений показателя не выявлено на протяжении всего времени наблюдения.

Зависимость концентрации фактора роста PDGF-BB от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 20 и таб. 13.

Диаграмма 20

Зависимость концентрации фактора роста PDGF-BB от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

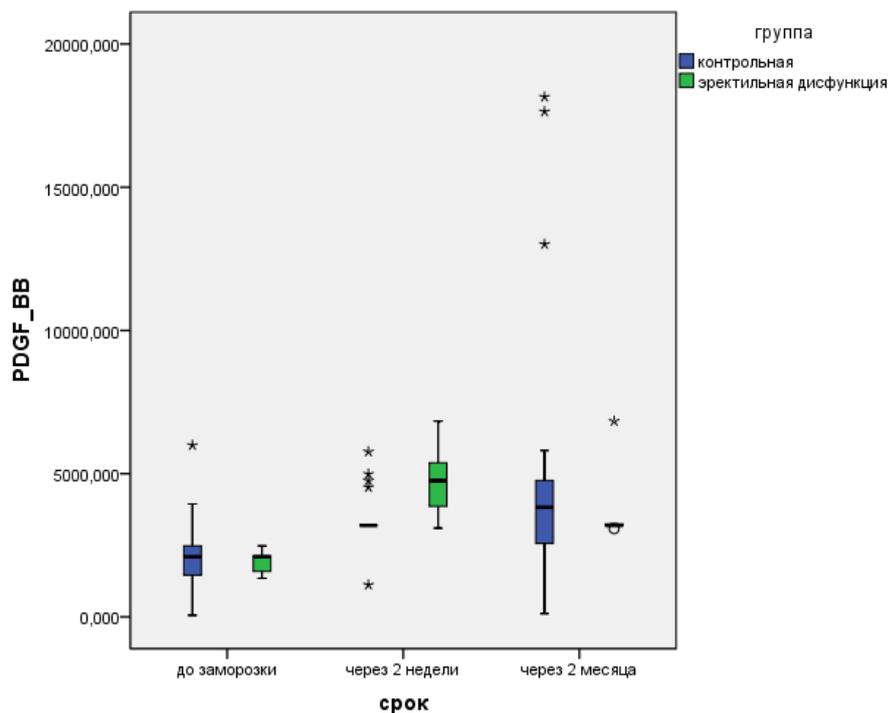


Таблица 13

Зависимость концентрации фактора роста PDGF-BB от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Срок			P
	До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца	
контрольная	2102(56,7-4100)	3194(1117-7500)	3827(140-18049)	0,002
ЭД	210,2(1350-2500)	4757(3097-6000)	3194(3078-7000)	0,001
P	0,79	0,114	0,979	

У пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы отмечено повышение показателя на протяжении времени наблюдения. При этом, различий показателя между группами в контрольные сроки наблюдения не выявлены.

Зависимость концентрации VEGF фактора роста от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 21 и таб.14.

Диаграмма 21. Зависимость концентрации VEGF фактора роста от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

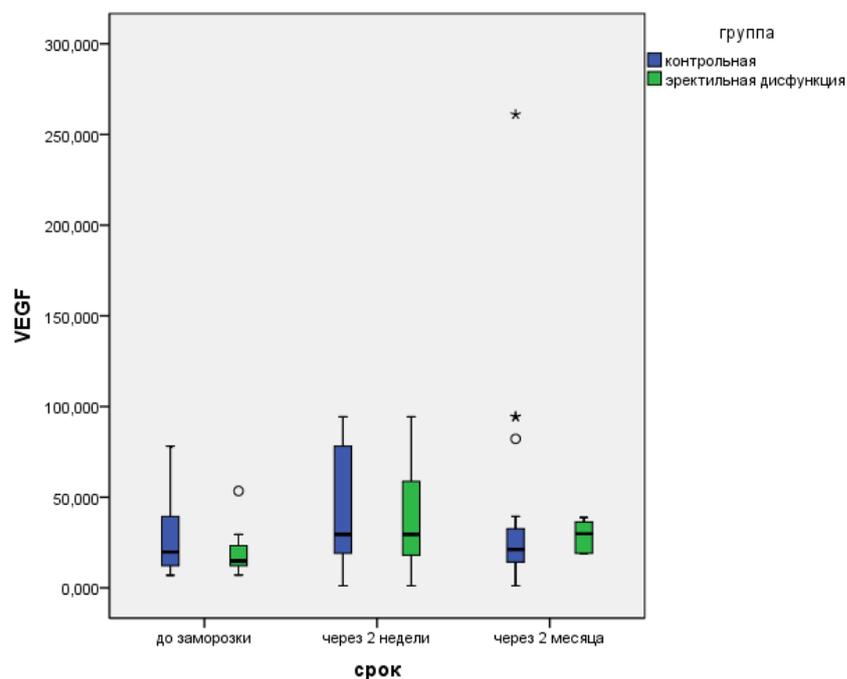


Таблица 14

Зависимость концентрации VEGF фактора роста от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Срок			P
	До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца	
Контрольная	19,7(7-79)	29,4(1,1-100)	21(1,1-227)	0,473
ЭД	14,9(7,1-30)	29(1,1-100)	29(19-50)	0,249
P	0,458	0,951	0,356	

У пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы значимых изменений показателя не выявлено на протяжении всего времени наблюдения.

Зависимость концентрации фактора роста VEGF-D от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы представлены на диагр. 22 и таб. 15.

Диаграмма 22. Зависимость концентрации фактора роста VEGF-D от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

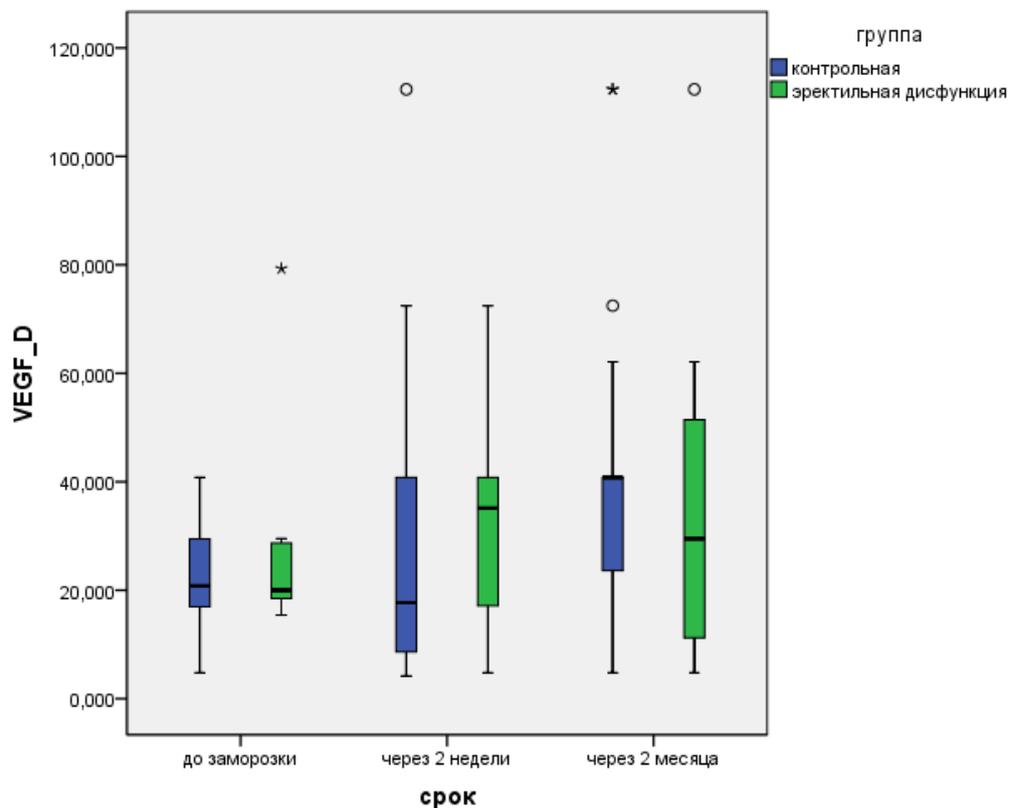


Таблица 15

Зависимость концентрации фактора роста VEGF-D от заморозки у пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы (n=24)

Группа	Срок			P
	До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца	
контрольная	20,7(4,7-41)	17,7(4,1-70)	40(4,7-112)	0,089
ЭД	20,1(15,4-30)	35(4,7-70)	29,4(4,7-60)	0,864
P	0,883	0,804	0,666	

У пациентов с жалобами на ЭД и пациентов контрольной группы значимых изменений показателя не выявлено на протяжении всего времени наблюдения.

Определение факторов роста в неактивированной АОТ через 2 недели и 2 месяца после заморозки представлены в таб.16.

Таблица 16

Концентрация факторов роста в неактивированной АОТ через 2 недели и 2 месяца после заморозки (n=24)

Факторы роста	Группы пациентов Возраст 43,7±13,1 лет	Сроки		
		До заморозки	Через 2 недели	Через 2 месяца
FGF-acid	Контрольная (n=12)	2,5(0,14-6,9)	0,45(0,12-7)	4,05(0,14-46,7)
	ЭД (n=12)	1,85(0,14-5)	0,14(0,14-5)	2,3(0,68-9,7)
FGF-basic	Контрольная (n=12)	0,28(0,14-74)	34(0,28-75)	4,05(0,14-232)
	ЭД (n=12)	0,14(0,14-37)	23,8(0,28-70)	56(11-120)
PDGF-AA	Контрольная (n=12)	51,8(0,14-2500)	1145(423-1800)	838(22-3466)
	ЭД (n=12)	1133(51-1500)	1145(900-1400)	1016(423-1500)
PDGF-BB	Контрольная (n=12)	2102(56,7-4100)	3194(1117-7500)	3827(140-18049)
	ЭД(n=12)	210,2(1350-2500)	4757(3097-6000)	3194(3078-7000)
VEGF	Контрольная (n=12)	19,7(7-79)	29,4(1,1-100)	21(1,1-227)
	ЭД (n=12)	14,9(7,1-30)	29(1,1-100)	29(19-50)
VEGF-D	Контрольная (n=12)	20,7(4,7-41)	17,7(4,1-70)	40(4,7-112)
	ЭД (n=12)	20,1(15,4-30)	35(4,7-70)	29,4(4,7-60)

Примечание к таб.16: красным цветом выделены факторы роста, у которых замечены показатели к увеличению, а желтым - факторы роста, где значимых изменений показателя не выявлено на протяжении времени наблюдения.

На основании представленных данных о концентрации факторов роста в неактивированной АОТ и активированной АОТ через 2 недели и 2 месяца после заморозки, содержание факторов роста увеличивается. Процесс криообработки аутоплазмы может быть применен для сохранения и последующего применения плазмоконтрата.

Методика получения и введения АОТ

Всем пациентам в качестве метода лечения применена аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (АОТ).

1. В асептических условиях перевязочной у пациента из локтевой вены забирают 72,0 мл крови в стерильные вакуумные пробирки объемом 9,0 мл, содержащие по 0,5 мл $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ (цитрата натрия) 3,8 % (рис.5).

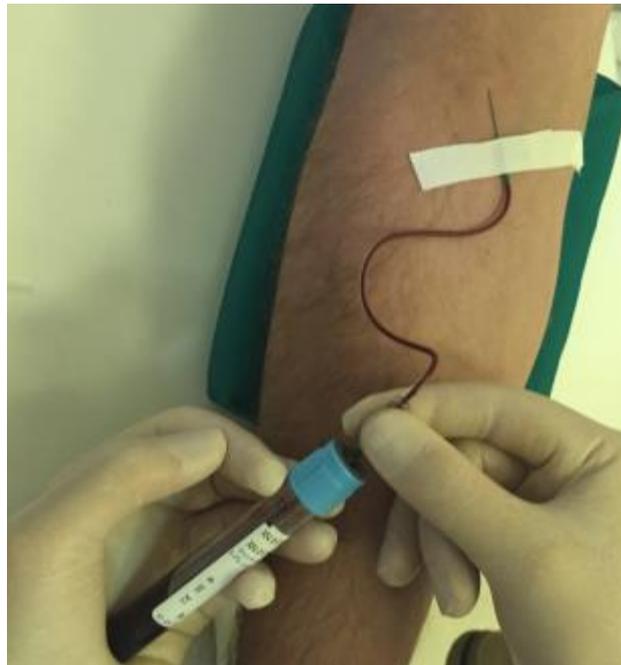


Рисунок 5. Забор крови у пациента

2. Затем кровь центрифугируют (на лабораторной центрифуге ЕВА-20, Andreas Hettich GmbH & Co, Германия) при скорости 2300 оборотов (500 g) в минуту в течение 5 минут (рис. 6).



Рисунок 6. Первый этап центрифугирования

3. На первом этапе центрифугирования происходит разделение крови на три фракции: плазмы, лейкоцитарной и эритроцитарной массы (рис. 7).

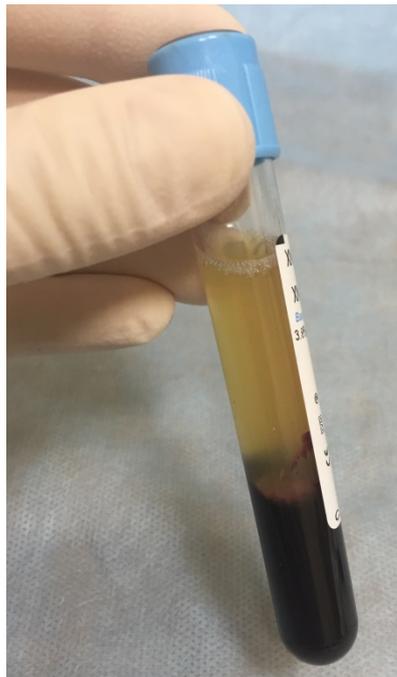


Рисунок 7. Разделение крови на 3 фракции: плазмы, лейкоцитарной и эритроцитарной массы

4. По окончании центрифугирования производят забор верхнего слоя в стерильные вакуумные пробирки объемом 4,0 мл для второго этапа центрифугирования при скорости 4000 оборотов (1538g) в течение 3 минут (рис.8).



Рисунок 8. Забор верхнего слоя аутоплазмы

5. После второго центрифугирования из стерильных пробирок удаляется верхний слой плазмы с помощью калиброванного дозатора до нижнего слоя, который составляет 1,0 мл (рис. 9).

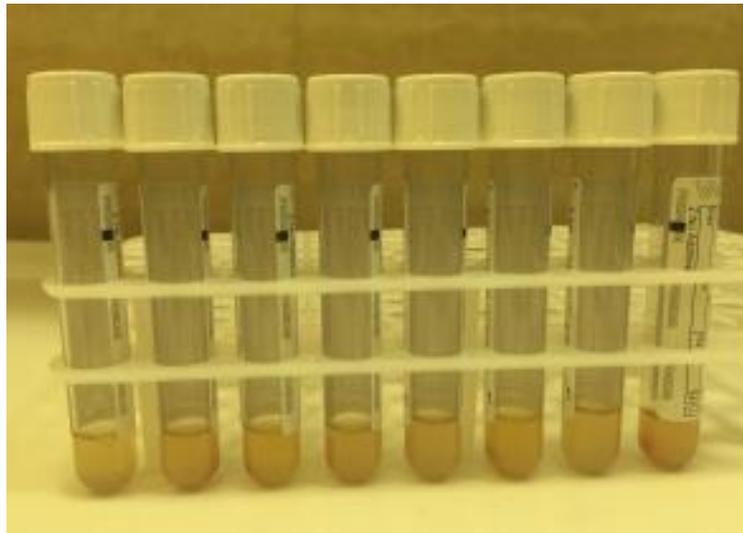


Рисунок 9. Нижний слой аутоплазмы – с гиперконцентрацией тромбоцитов

6. Далее производится активация тромбоцитарных факторов роста 0,1 мл 10% раствором кальция хлорида.
7. Полученную АОТ набирают в одноразовые инсулиновые шприцы емкостью 1,0 мл, с иглой диаметром 29G, длиной 12,7 мм (рис. 10).



Рисунок 10. Полученный препарат – АОТ

8. Инъекцию АОТ осуществляют в каждое кавернозное тело с помощью инсулинового шприца по латеральной поверхности полового члена: проксимально, медиально и дистально вводят по 1,0 мл аутоплазмы, суммарно по 3,0 мл аутоплазмы.
9. Затем вводят 1,0 мл АОТ под белочную оболочку у корня полового члена.
10. Следующим этапом АОТ вводят в седалищно-пещеристые мышцы по 0,5 мл.
11. Процедуру повторяют трижды с интервалом в 1 неделю.

В нашем исследовании все 75 пациентов были рандомизированы на 3 группы. Первой группе пациентов, состоящей из 30 человек, вводили активированную АОТ, второй группе вместе с введением активированной АОТ назначали ингибиторы ФДЭ-5 – 30 человек, третьей группе, состоящей из 15 человек, назначали неактивированную АОТ.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании данных анкетирования по шкале МИЭФ-5, SEP, фармакододплерографии сосудов полового члена (ФДГ) с простагландином E1 (ПГЕ1) и аппаратного комплекса «АнгиоСкан-01» через 28 дней после первой инъекции, через 90 и 180 дней после начала лечения.

Методика статистической обработки

Результаты, полученные в ходе уточнения анамнеза, клинического обследования, фармакодоплерографии полового члена, оценки ближайших и отдаленных результатов применения АОТ были обработаны с применением методов описательной статистики. (Гланц С., 1999) (Бююль А., 2002) (Реброва О. Ю., 2003) (Герасимов А. Н., 2007).

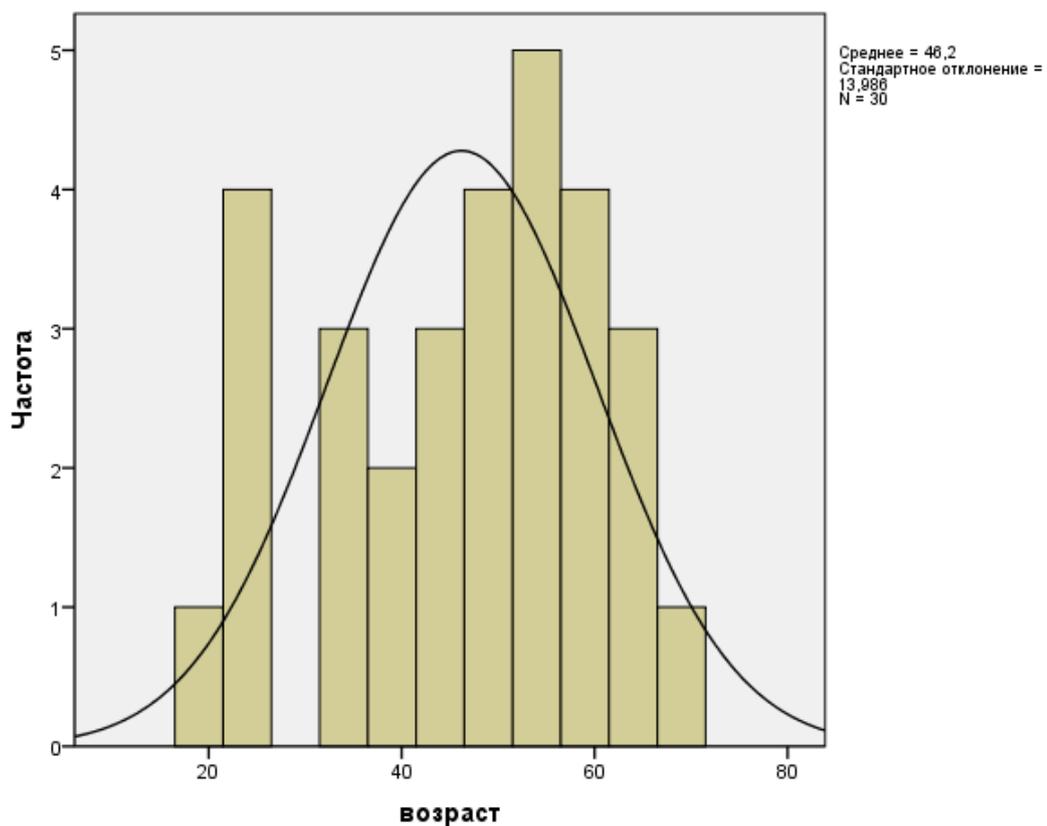
ГЛАВА ТРЕТЬЯ. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, АКТИВИРОВАННОЙ $CaCl_2$ В ЛЕЧЕНИИ ЭД

Возраст группы пациентов с ЭД, получавшей лечение активированной АОТ, составил $46,2 \pm 13$ лет.

Возраст пациентов, получавших активированную АОТ, ($n=30$) представлен на диагр. 23.

Диаграмма 23

Возраст пациентов, получавших активированную АОТ ($n=30$)



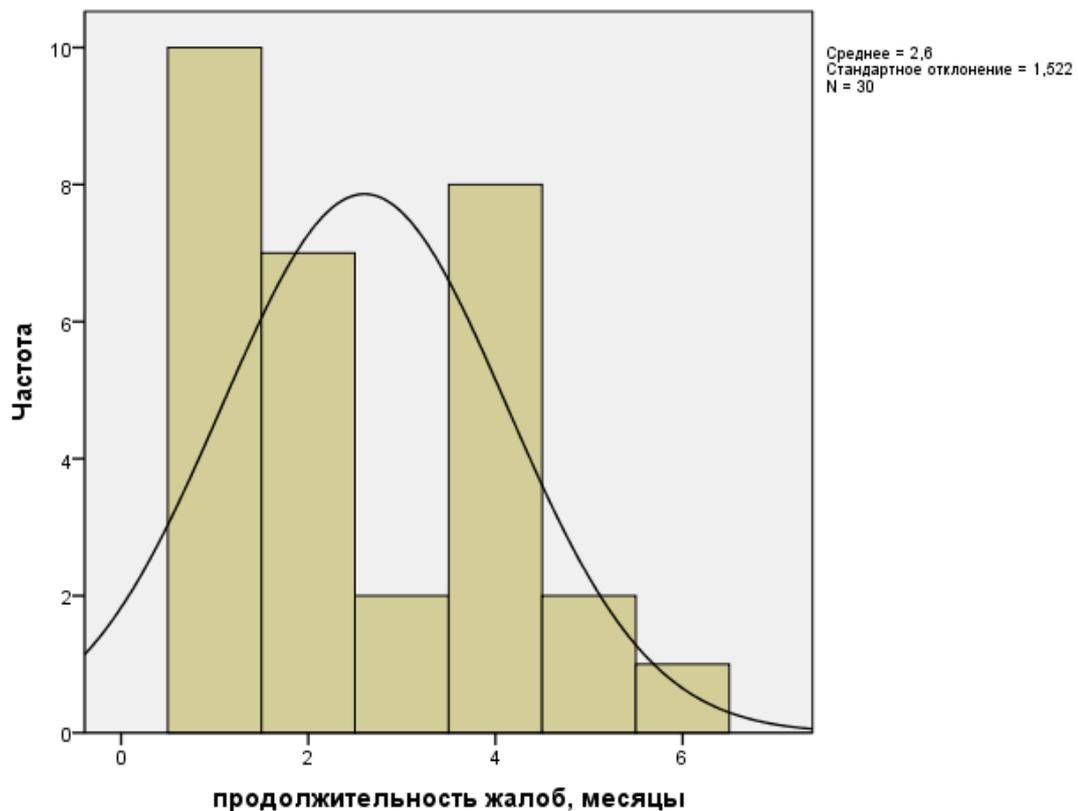
Все пациенты предъявляли жалобы на ЭД.

Продолжительность жалоб на ЭД составила $2,6 \pm 1,5$ месяцев.

Продолжительность жалоб на ЭД (n=30) представлена на диагр. 24.

Диаграмма 24

Продолжительность жалоб на ЭД (n=30)



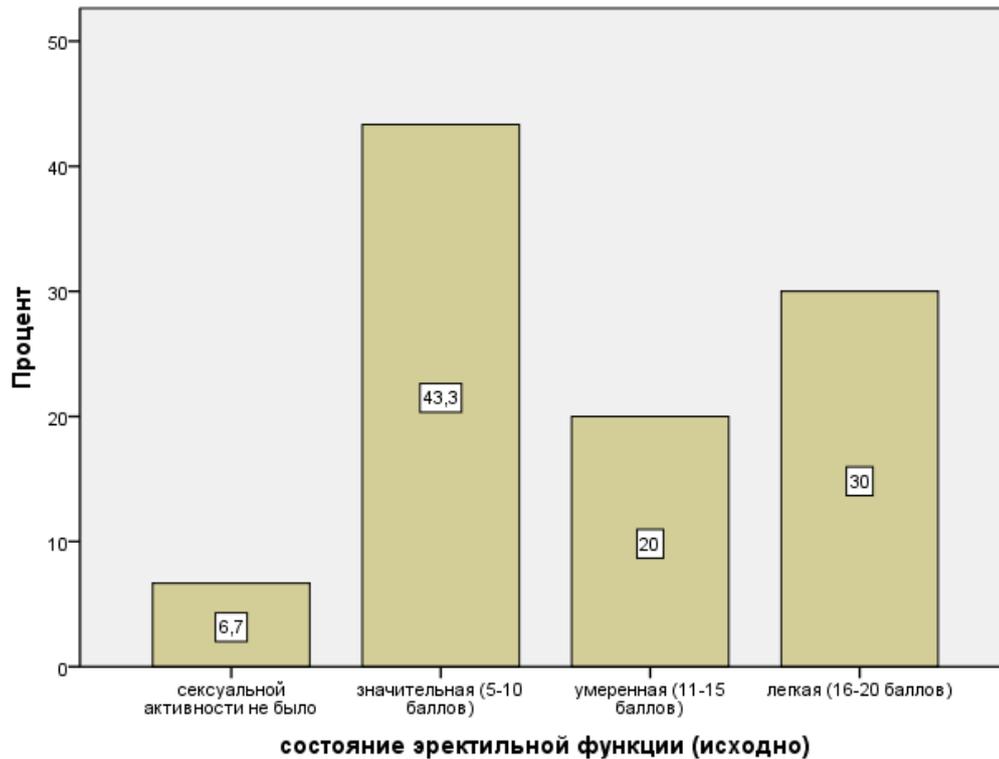
Симптоматика была уточнена по шкале МИЭФ-5 и SEP. Сумма баллов по шкале МИЭФ-5 исходно составила 11 (0-20)³.

Результаты анкетирования по шкале МИЭФ-5 (n=30) представлены на диаграмме 25.

³ Указана медиана, 5 и 95 перцентиль

Диаграмма 25

Результаты анкетирования пациентов по шкале МИЭФ-5 (n=30)



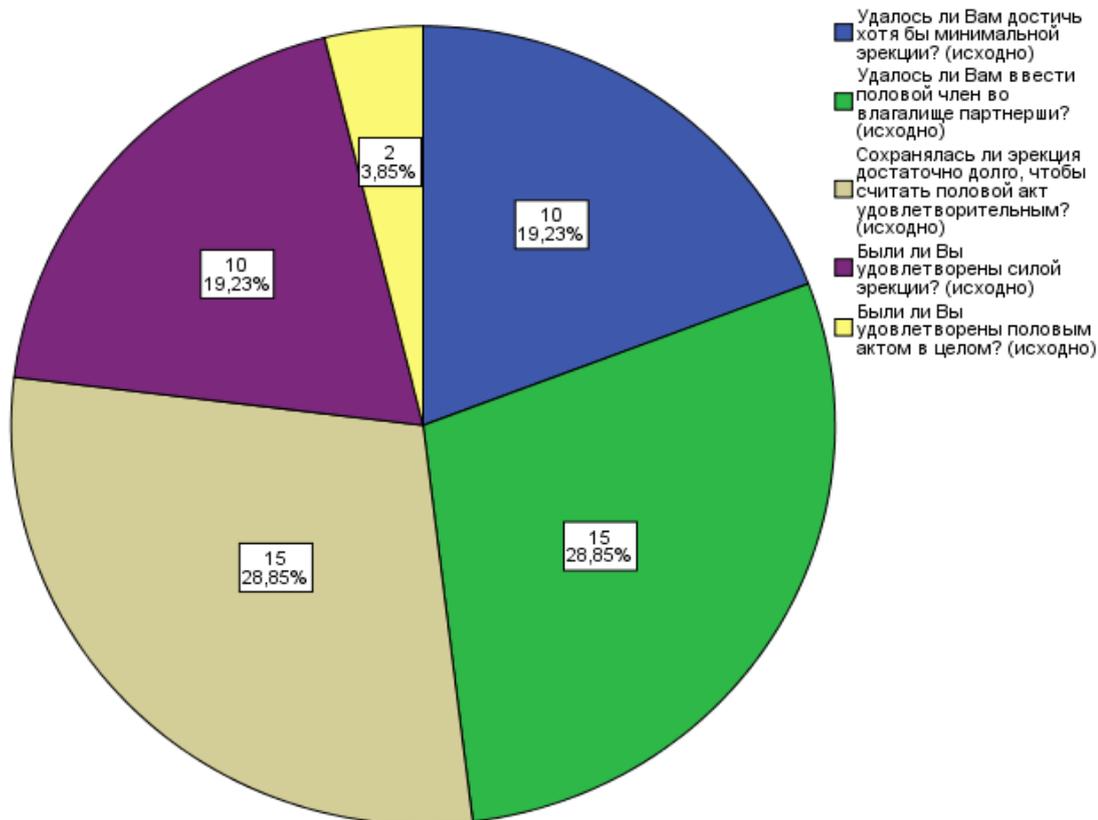
Сексуальной активности не было у 2 (6,7%) пациентов, значительная ЭД выявлена у 13 (43,3%), умеренная у 6 (20%) и легкая у 9 (30,0%).

Результаты анкетирования по шкале SEP (n=30)⁴ представлены на диагр.26.

⁴ Представлена частота положительных ответов

Диаграмма 26

Результаты анкетирования пациентов по шкале SEP (n=30)

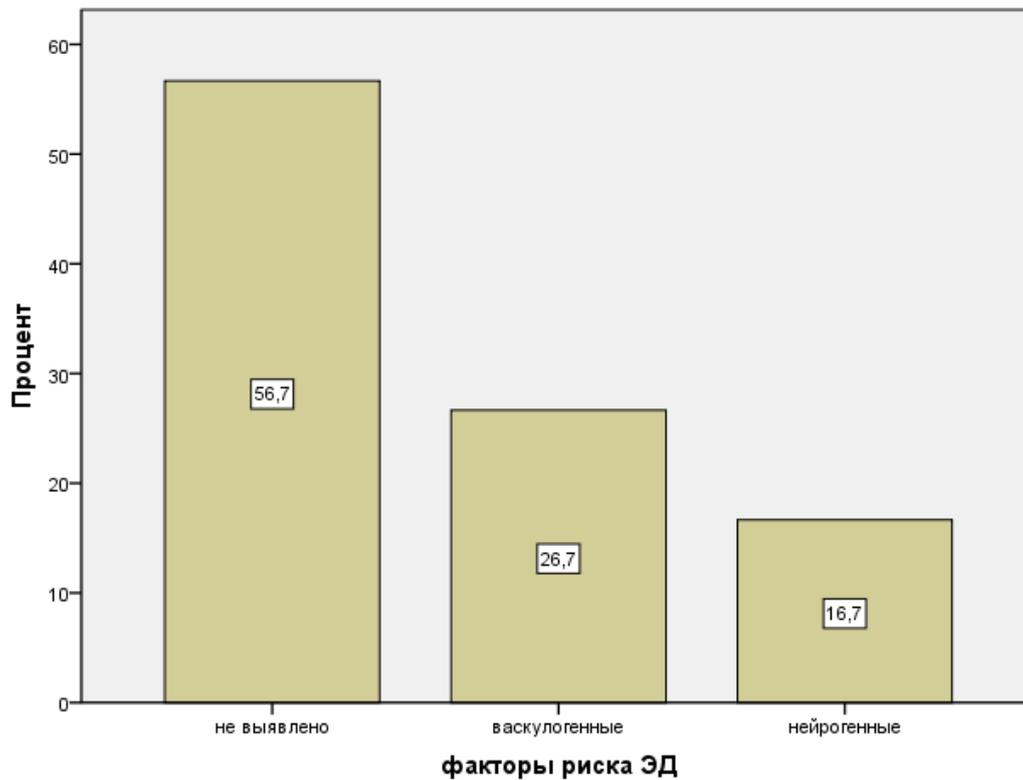


Удавалось достичь минимальной эрекции 10 (19,23%) пациентам. Способность к пенетрации была у 15 (28,85%). Сохранялась эрекция у 15 (28,85%) пациентов. Силой эрекции были удовлетворены 10 (19,23%) пациентов. В целом эрекцией были удовлетворены 2 (3,85%) пациентов из данной группы.

Оценка факторов риска ЭД (n=30) представлена на диагр. 27.

Диаграмма 27

Факторы риска ЭД (n=30)



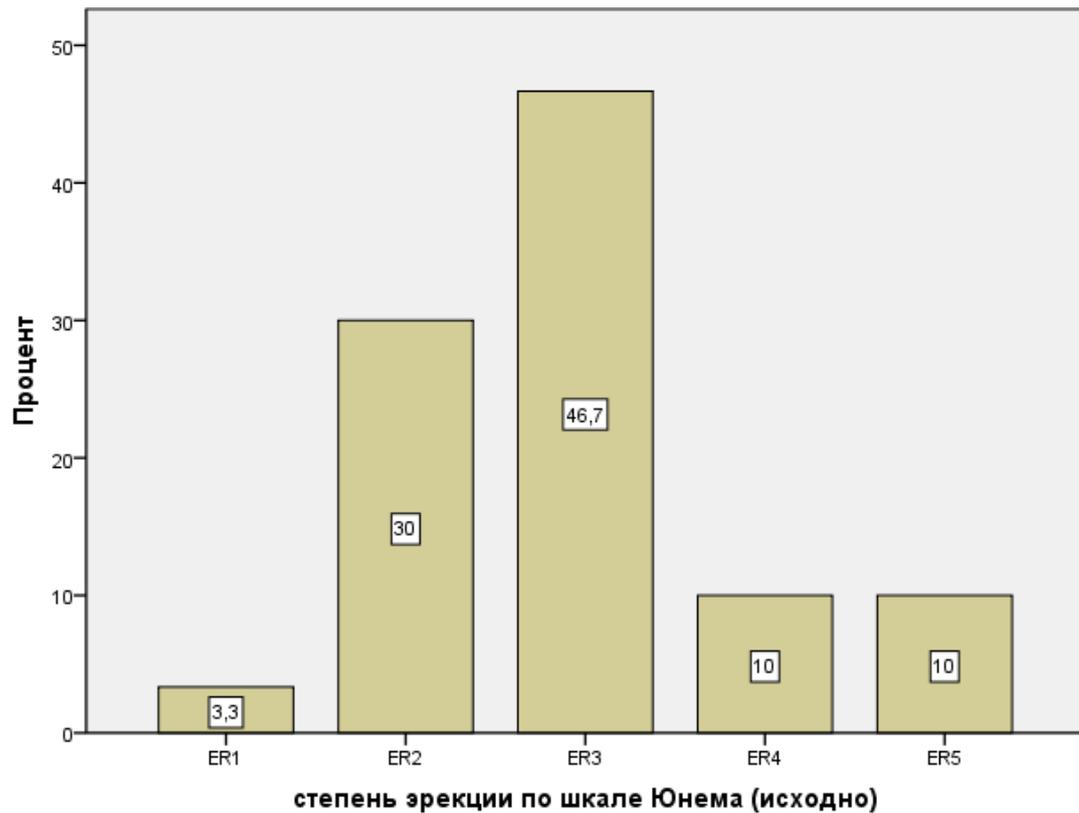
При обследовании не выявлено факторов риска ЭД у 17 (56,7%) пациентов. У 8 (26,7%) выявлены васкулогенные, а у 5 (16,7%) нейрогенные факторы.

Всем пациентам была выполнена фармакодупплерография сосудов полового члена с ПГЕ1.

Клинический результат фармакодупплерографии сосудов полового члена представлен на диагр.28.

Диаграмма 28

Клинический результат фармакодоплерографии сосудов полового члена
(n=30)

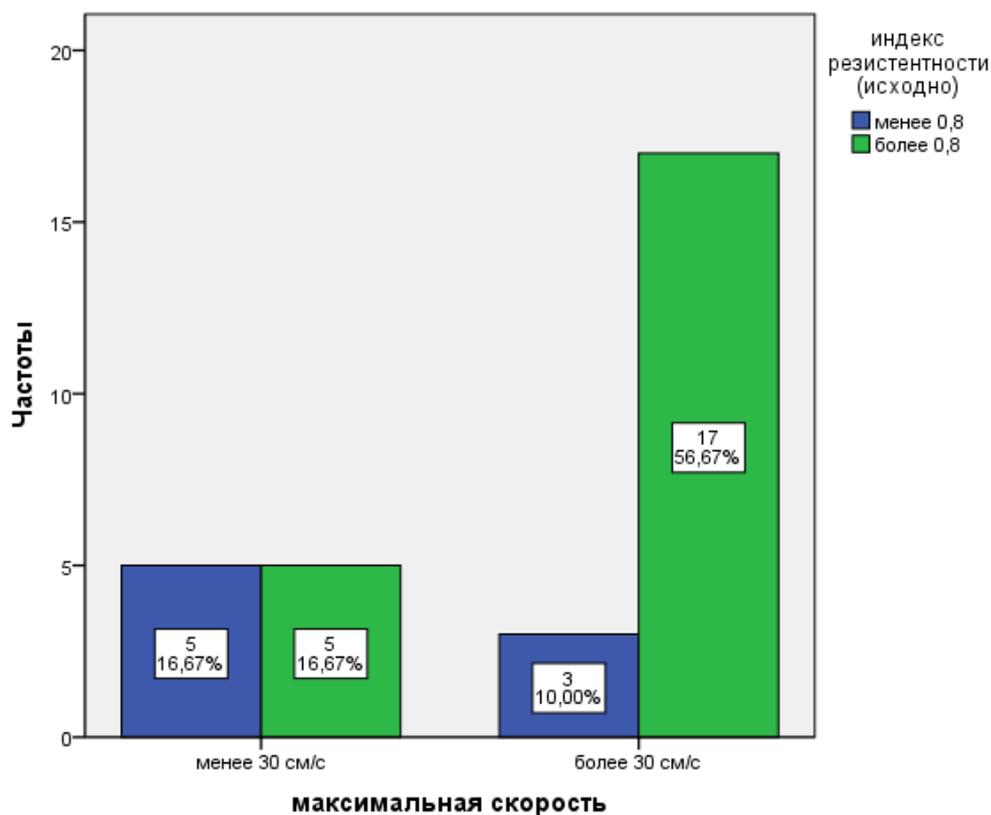


У 1 (3,3%) пациента достигнута степень эрекции ER1, у 9 (30%) – ER2, у 14 (46,7%) – ER3, у 3 (10%) – ER4, у 3 (10%) – ER5.

Скорость кровотока и индекс резистентности по результатам фармакодоплерографии представлен на диагр. 29.

Диаграмма 29

Результаты фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=30)



По данным фармакодупплерографии сосудов полового члена получены различные сочетания прироста скорости кровотока и индекса резистентности, однако значимых различий между группами не выявлено ($p=0,056$)⁵.

Дополнительно пациентам проводилось исследование на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01».

Результаты представлены на диагр. 30 и 31.

⁵ Применен критерий хи-квадрат

Диаграмма 30

Оценка индекса окклюзии на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01»

(n=30)

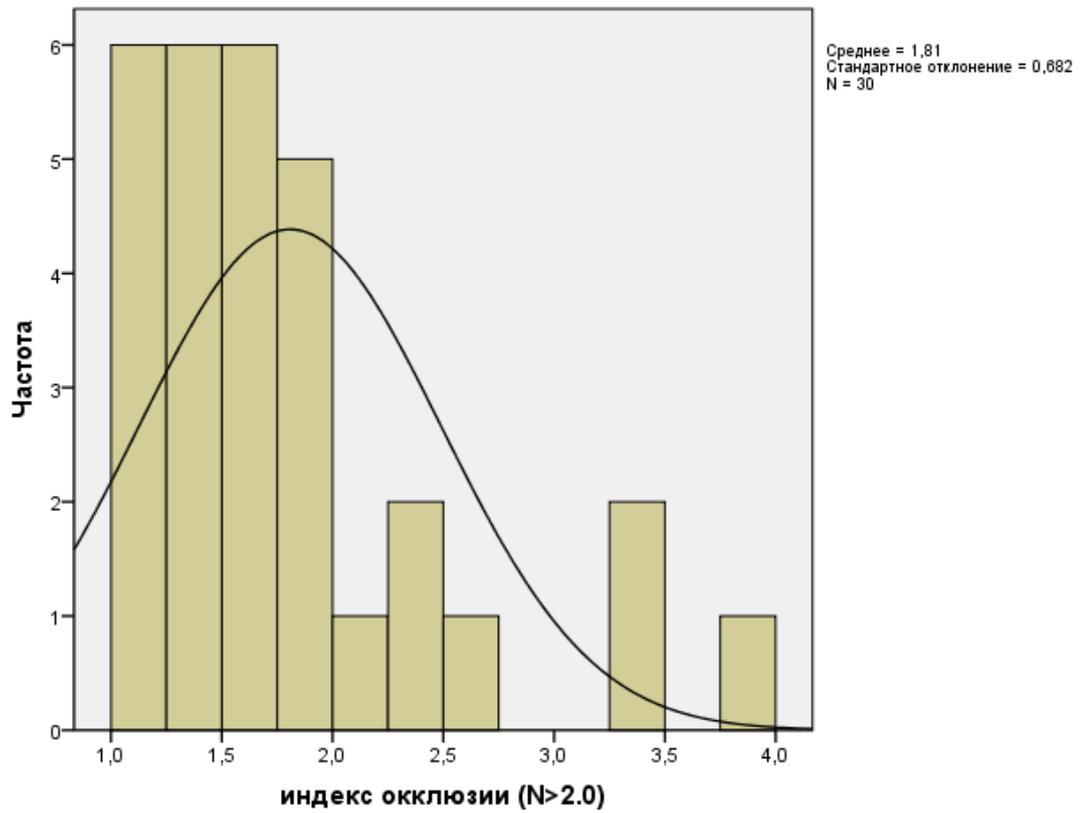
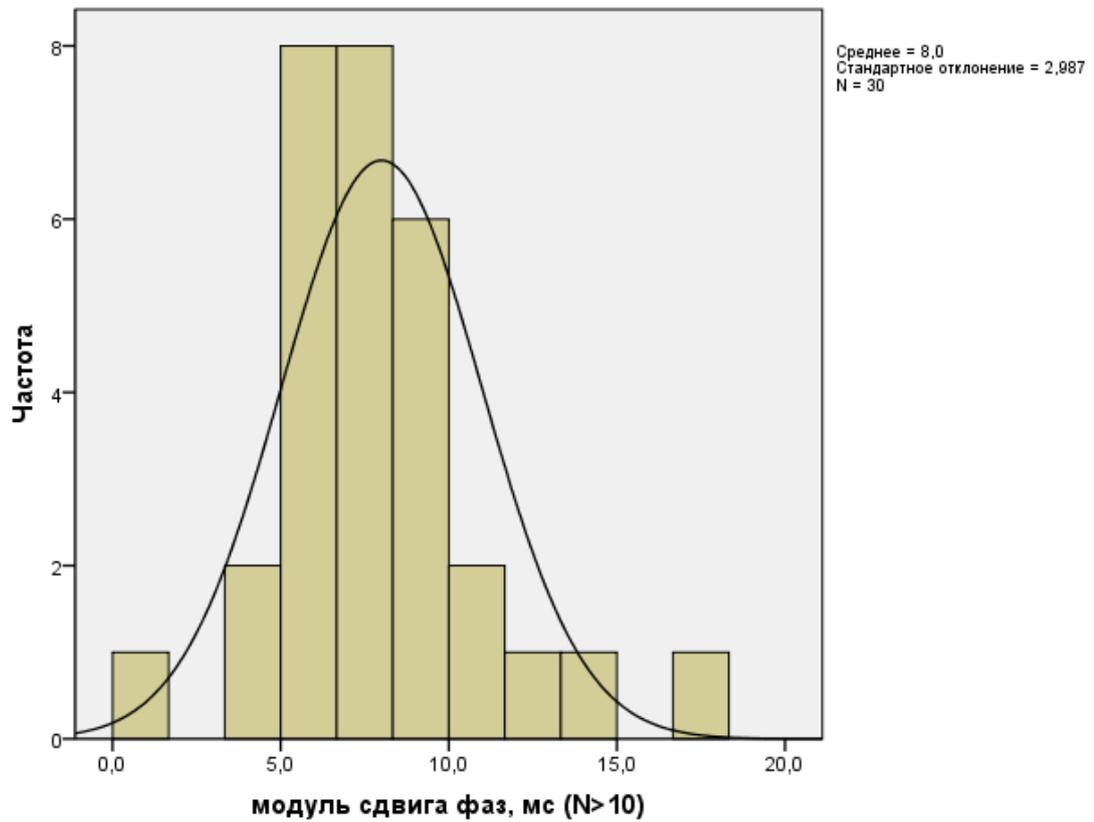
Индекс окклюзии составил $1,81 \pm 0,682$.

Диаграмма 31

Оценка модуля сдвига фаз, мс при исследовании на аппаратном комплексе
«АнгиоСкан-01» (n=30)



Модуль сдвига фаз $8 \pm 2,987$, мс.

Таким образом, по данным обследования в группе отмечены выраженные нарушения в системе микроциркуляции.

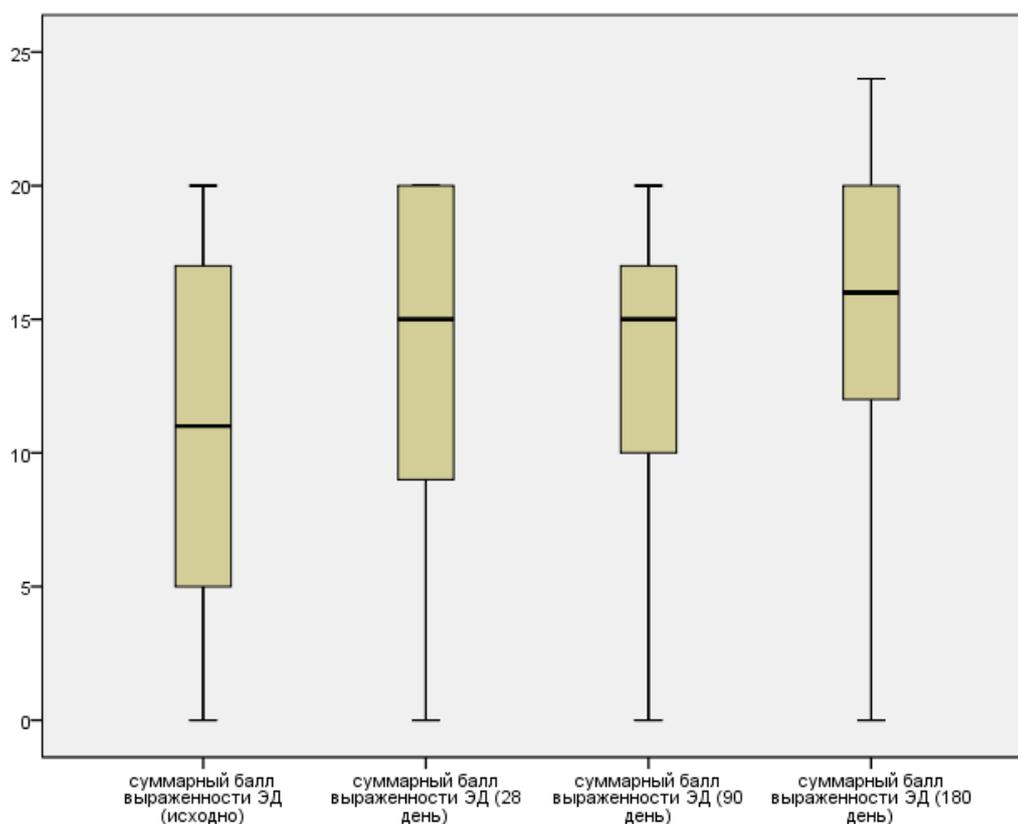
Результаты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной CaCl_2 , в лечении ЭД

Всем пациентам проведено лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором CaCl_2 . Контрольное наблюдение пациентов, получавших лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором хлорида кальция, проводили через 28 дней после первой инъекции, через 90 и 180 дней после начала лечения.

Симптомы ЭД были уточнены по шкале МИЭФ-5 и SEP. Результаты анкетирования в контрольные сроки наблюдения в сравнении с исходными данными представлены на диагр. 32 и 33.

Диаграмма 32

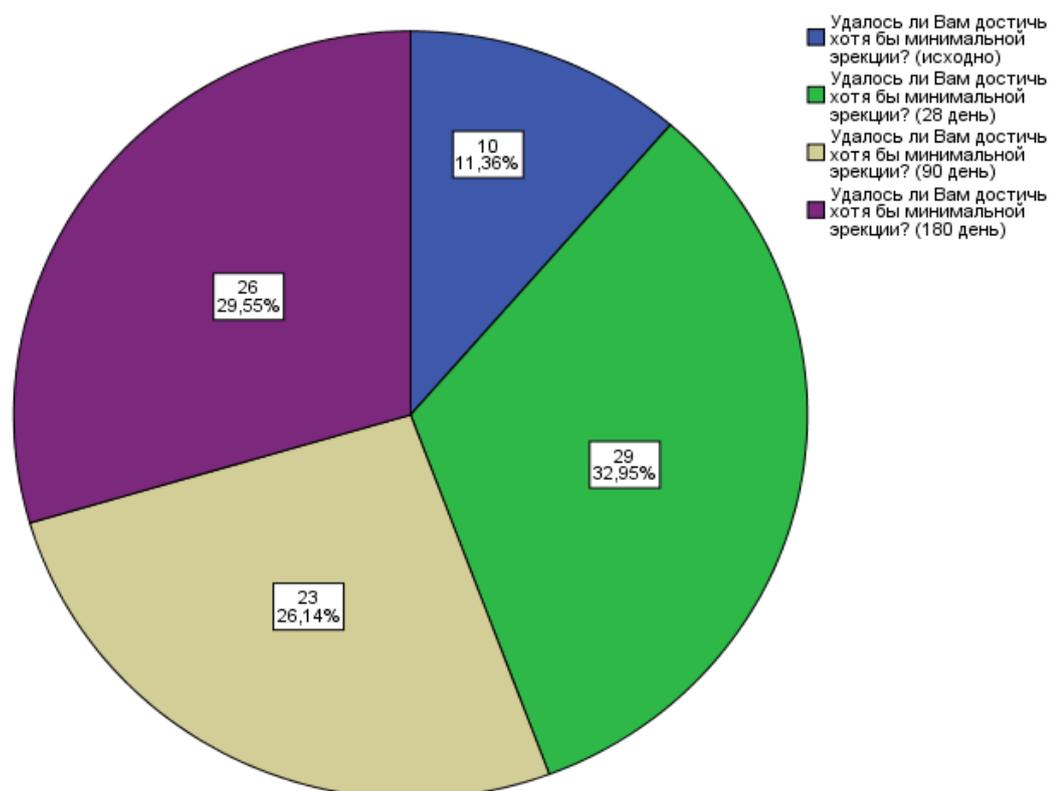
Динамика показателей шкалы МИЭФ-5 (n=30)



По данным контрольного наблюдения отмечено значимое повышение суммарного балла эректильной функции по данным шкалы МИЭФ-5 ($p=0,046$)⁶.

Диаграмма 33

Динамика результатов анкетирования по шкале SEP (n=30)



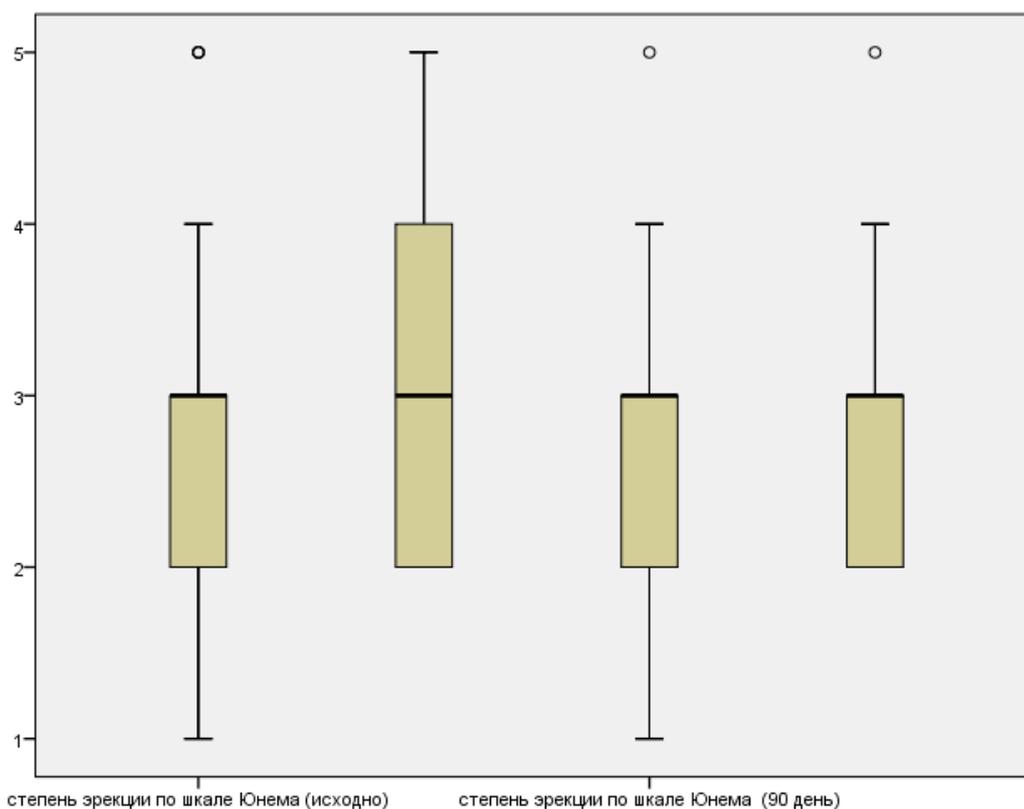
После применения аутоплазмы, обогащенной факторами роста, активированной кальция хлоридом, отмечено статистически значимое увеличение способности достижения минимальной эрекции в течение всего времени наблюдения ($p=0,001$). Отмечено значимое увеличение способности к пенетрации ($p=0,001$). Отмечено значимое увеличение количества пациентов, которым удалось сохранить эрекцию достаточно долго ($p=0,001$). Также значимо возросло число пациентов, которые стали удовлетворены силой эрекции ($p=0,001$). Значимо возросла удовлетворенность половым актом в целом ($p=0,001$).

⁶ Применен критерий Фридмана

Всем пациентам в контрольные сроки (28, 90 и 180 дней) была выполнена фармакодупплерография сосудов полового члена с ПГЕ1. Результаты исследований и сравнение с исходными данными представлены на диагр. 34.

Диаграмма 34

Динамика клинического результата фармакодупплерографии сосудов полового члена (n=30)



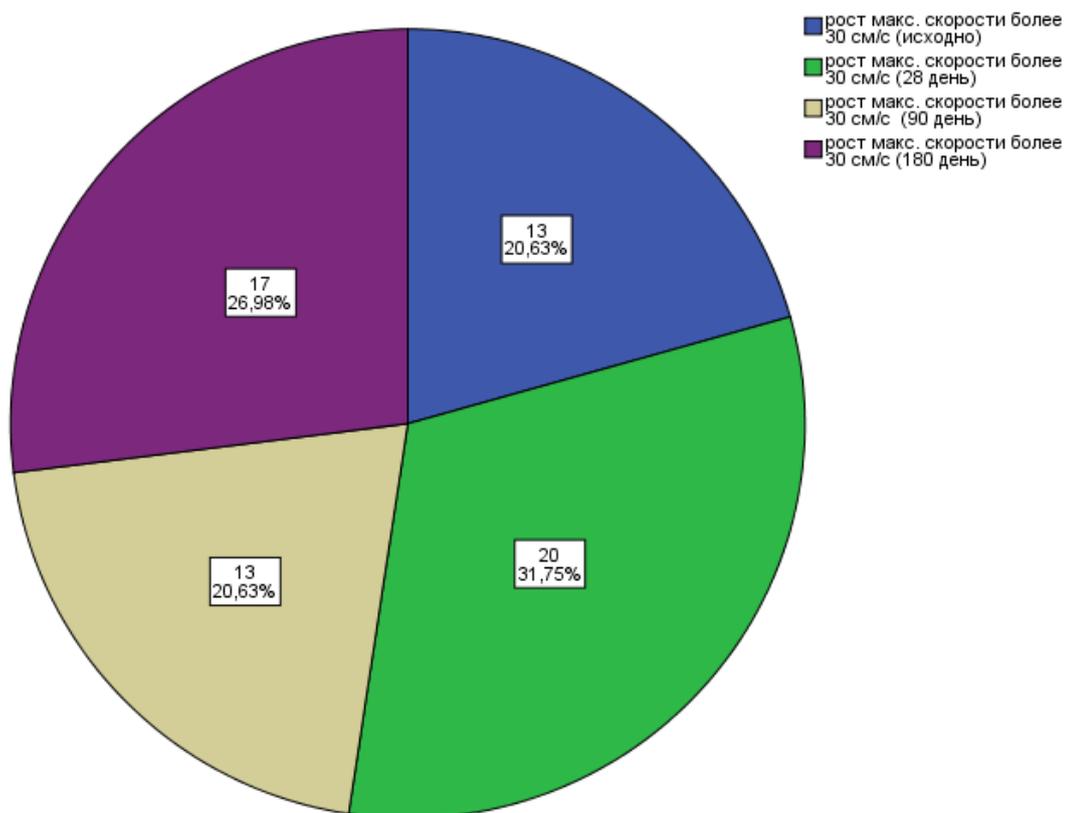
У пациентов, получавших лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором кальция хлорида, отмечено улучшение клинического результата в ответ на введение ПГЕ1, однако значимых различий не было выявлено ($p=0,353$)⁷.

⁷ Применен критерий Фридмана

Динамика максимальной скорости кровотока и индекс резистентности после введения ПГЕ1 по результатам фармакодупплерографического исследования представлены на диагр. 35 и 36.

Диаграмма 35

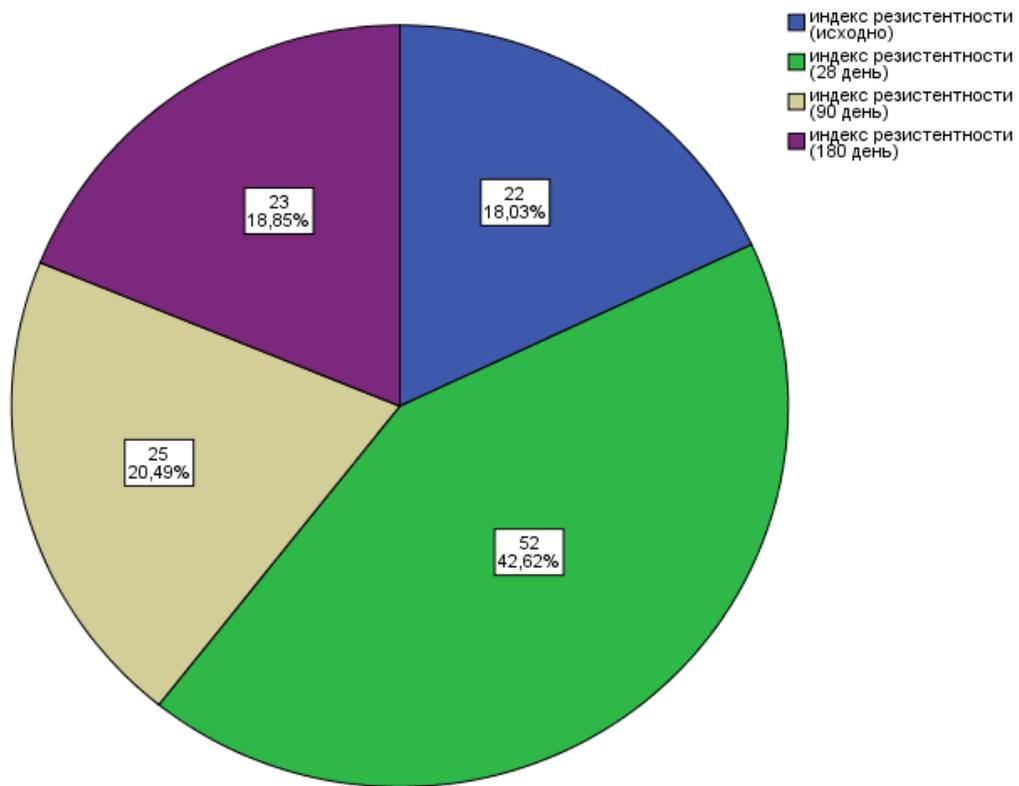
Динамика максимальной скорости кровотока при фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=30)



В группе отмечено значимое повышение числа пациентов с повышением максимальной скорости кровотока на 30 см/с и более после инъекции ПГЕ1 ($p=0,005$).

Диаграмма 36

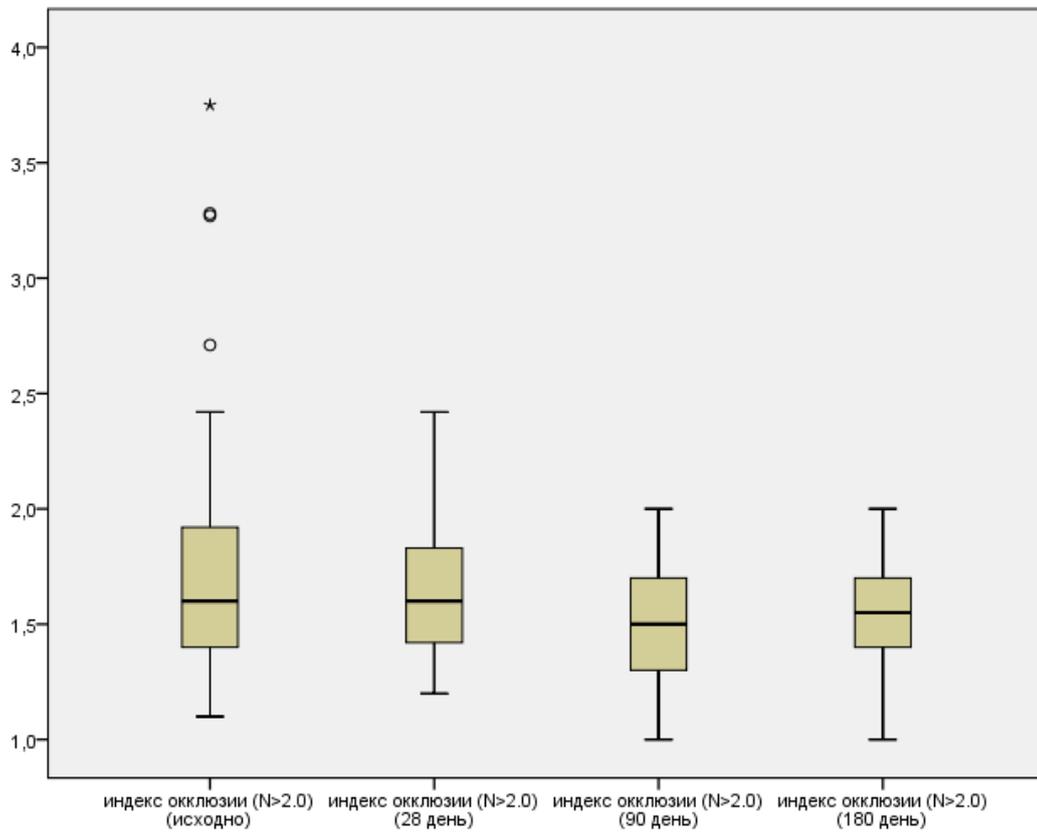
Динамика индекса резистентности при фармакодупплерографии сосудов
полового члена с ПГЕ1 (n=30)



Отмечено значимое повышение пациентов с индексом резистентности 0,8 и более на фоне применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста и активированной 10% раствором кальция хлорида ($p=0,001$).

Результаты исследования на аппарате «АнгиоСкан-01» представлены на диагр. 37, 38.

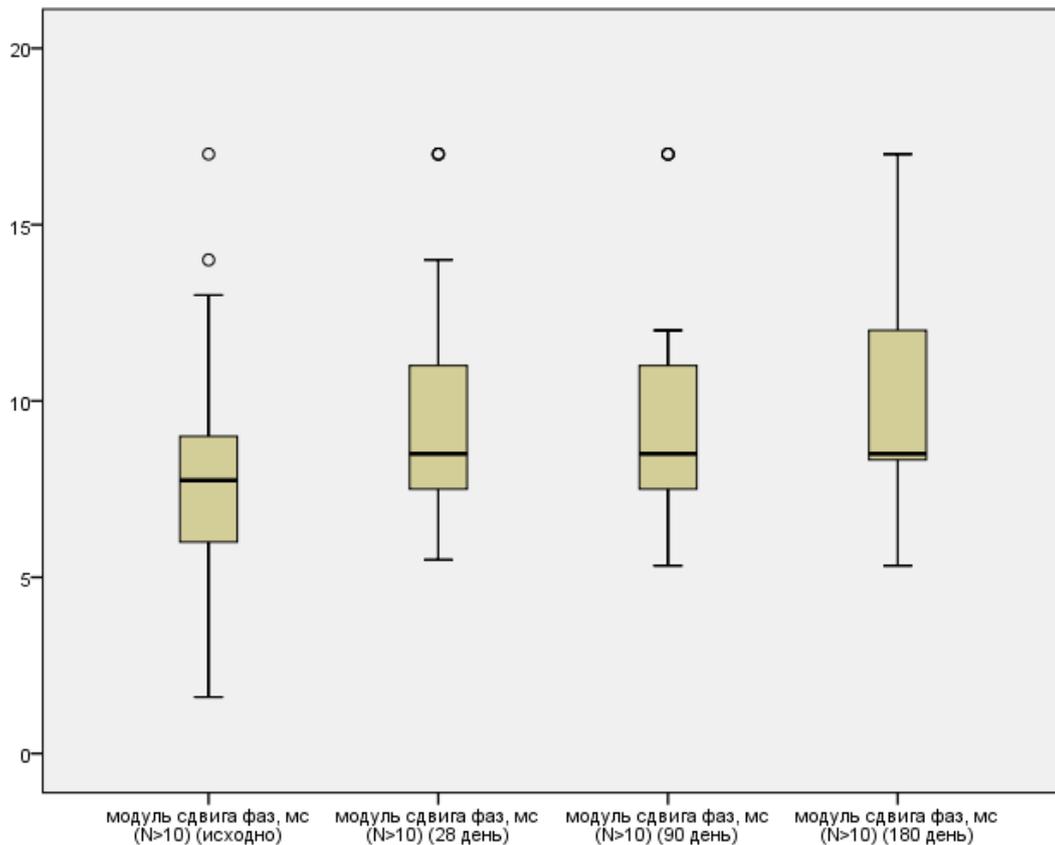
Диаграмма 37

Динамика индекса окклюзии ($t=30$)

Значимых изменений индекса окклюзии на 28 день не выявлено ($p=0,13$).

Диаграмма 38

Динамика модуля сдвига фаз (n=30)



Значимых изменений модуля сдвига фаз не выявлено ($p=0,144$).

Эффективность применения АОТ, активированной 10 % раствором кальция хлорида у больных с эректильной дисфункцией, демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример 1.

Больной Б., 40 лет, а/к № 3377, обратился в клинику урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 21.02.2014года с жалобами на снижение качества эрекции. Из анамнеза известно, что указанные жалобы отмечает с 2013 года. В течение последних 5 месяцев выраженность жалоб усилилась, утренние эрекции отсутствуют. Спиртные напитки не употребляет, курит не систематически, по 1-2

сигареты в день. Не женат, имеет постоянную половую партнершу. Ранее за урологической помощью не обращался.

По данным проведенного обследования: при исходном анкетировании сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 17 баллов, по SEP (профиль половых отношений) 3 балла.

В биохимическом анализе крови: холестерин общий 7,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,64 ммоль/л, холестерин ЛПВП 3,10 ммоль/л, триглицериды 0,7 ммоль/л, индекс атерогенности 1,3. Общий анализ крови: глюкоза 5,41 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 14,8 нг/мл. При фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 отмечается незначимое повышение пиковой систолической скорости кровотока в обеих кавернозных артериях. В проекции правой и левой кавернозной артерии индекс резистентности в пределах нормальных значений. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER3 по шкале Юнема (таб. 17 и рис. 11).

Таблица 17. Данные фармакодупплерографии сосудов полового члена исходно. Больной Б., 40 лет, а/к № 3377

Параметры	Vps (см.сек)	Ved (см.сек)	RI
Кавернозная артерия (левая)	7,9	1,9	0,89
Кавернозная артерия (правая)	8,9	1,9	0,91
После нагрузки 5мкг Простагландина E1 достигнута эрекция ER3			
Кавернозная артерия (левая)	19,2	1,3	0,96
Кавернозная артерия (правая)	23,8	1,54	0,94

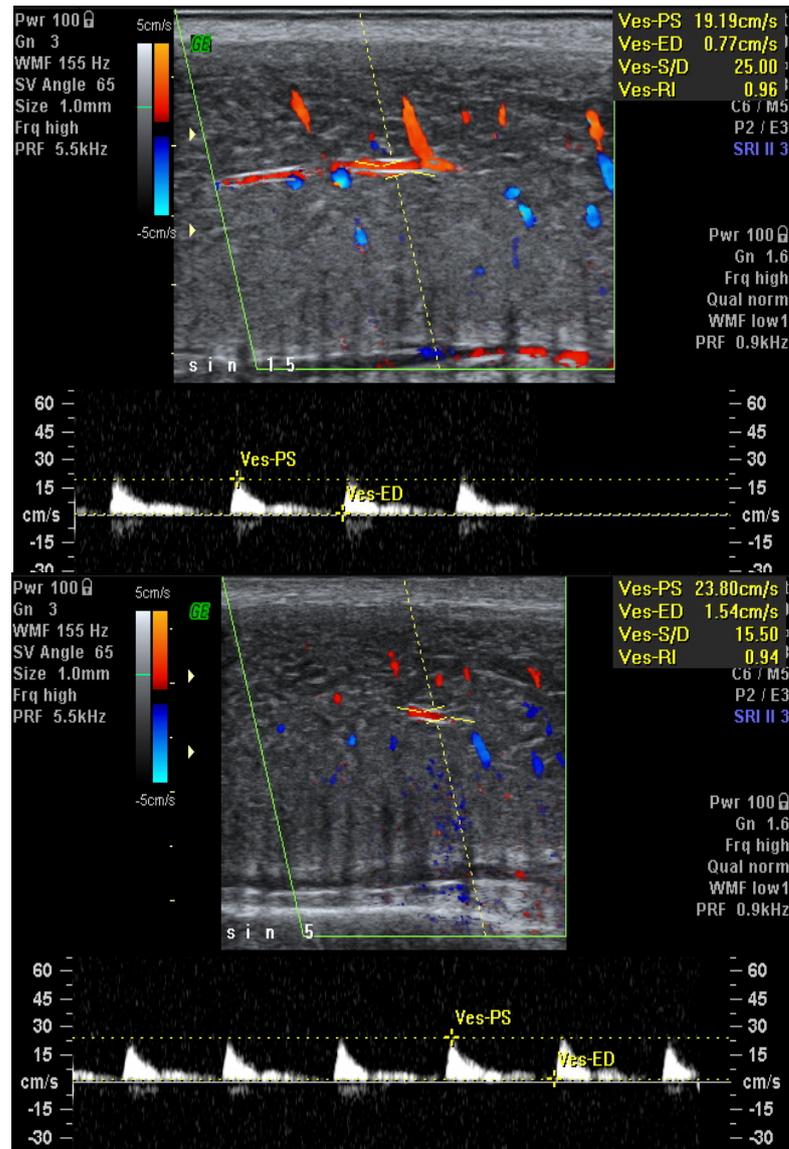


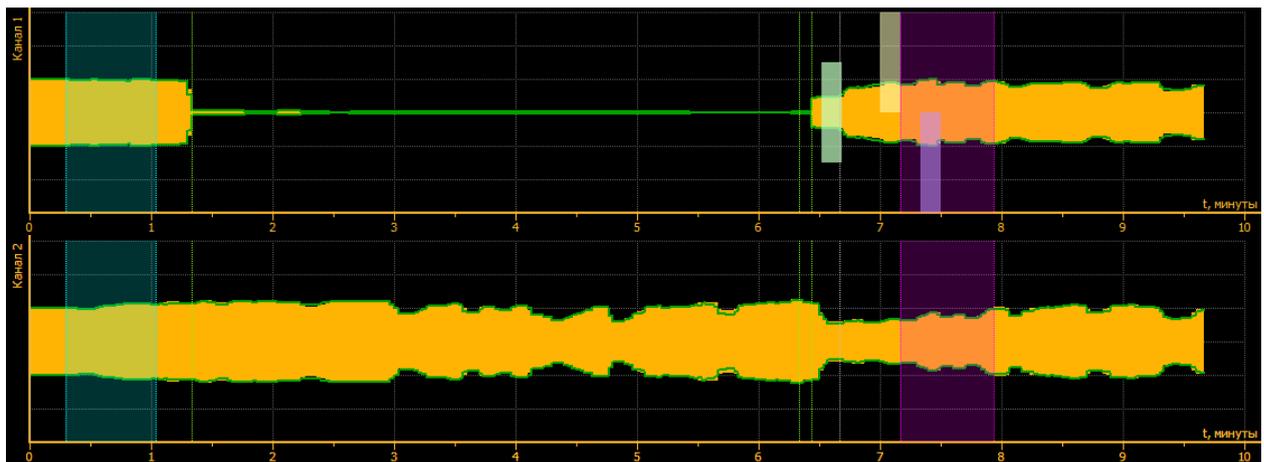
Рисунок 11. Фармакодупплерография сосудов полового члена исходно.

Больной Б., 40 лет, а/к № 3377

При оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции), а также нарушенная функция эндотелия в крупных мышечных артериях (таблица 18 и рисунок 12).

Таблица 18. Данные оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно. Больной Б., 40 лет, а/к № 3377

Параметр	Индекс окклюзии по амплитуде	Модуль сдвига фаз (мс)
Норма	> 2,0	> 10 мс
Измеренное значение	= 1,2	= -3,0 мс



Параметр	Норма	Измеренное значение	Заключение
Индекс окклюзии по амплитуде	Индекс окклюзии > 2.0, Модуль сдвига фаз > 10 мс	Индекс окклюзии = 1.2, Сдвиг фаз = -3.0 мс	<p>Окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия как в системе микроциркуляции, так и крупных артериях мышечного типа. Эндотелий в системе микроциркуляции отражает наличие факторов риска, а крупные артерии свидетельствуют о выраженности процесса стенозирующего атеросклероза.</p> <p>Прирост амплитуды сигнала составил 1.2, что свидетельствует о выраженном нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). Сдвиг фазы равен -3.0 мс, что указывает на нарушенную функцию эндотелия в крупных мышечных артериях.</p>

Рисунок 12. Оценка эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно. Больной Р., 40 лет, а/к № 3377

На основании полученных данных, был установлен диагноз: эректильная дисфункция артериогенного генеза.

В качестве терапии больному было выполнено интракавернозное введение АОТ, активированной 10 % раствором кальция хлорида по предложенной методике: 26.03.14, 02.04.14 и 09.04.14 г.

При контрольном обследовании через 28 дней после первой манипуляции жалобы уменьшались, отмечает улучшение качества эрекции, возобновление утренних и ночных эрекции. Придерживается диеты, бросил курить, активно занимается спортом. В биохимическом анализе крови: холестерин общий 5,4 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,62 ммоль/л, холестерин ЛПВП 2,95 ммоль/л, триглицериды 1,0 ммоль/л, индекс атерогенности 0,8. Общий анализ крови: глюкоза 4,8 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 16,2 нг/мл.

По данным повторного анкетирования на 28 день после первой манипуляции сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 24 балла, по SEP (профиль половых отношений) 5 баллов.

При контрольной фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 на 28 день после начала лечения отмечается значимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в обеих кавернозных артериях по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER5 по шкале Юнема (таб.19 и рис. 13).

Таблица 19. Данные фармакодупплерографии сосудов полового члена на 28 день от начала лечения. Больной Р., 40 лет, а/к № 3377

Параметры	Vps (см.сек)	Ved (см.сек)	RI
Кавернозная артерия (левая)	6,7	1,0	0,85
Кавернозная артерия (правая)	8,6	1,2	0,86
После нагрузки 5мкг Простагландина E1 достигнута эрекция ER5			
Кавернозная артерия (левая)	36,7	1,23	0,97
Кавернозная артерия (правая)	43,5	0,6	0,99

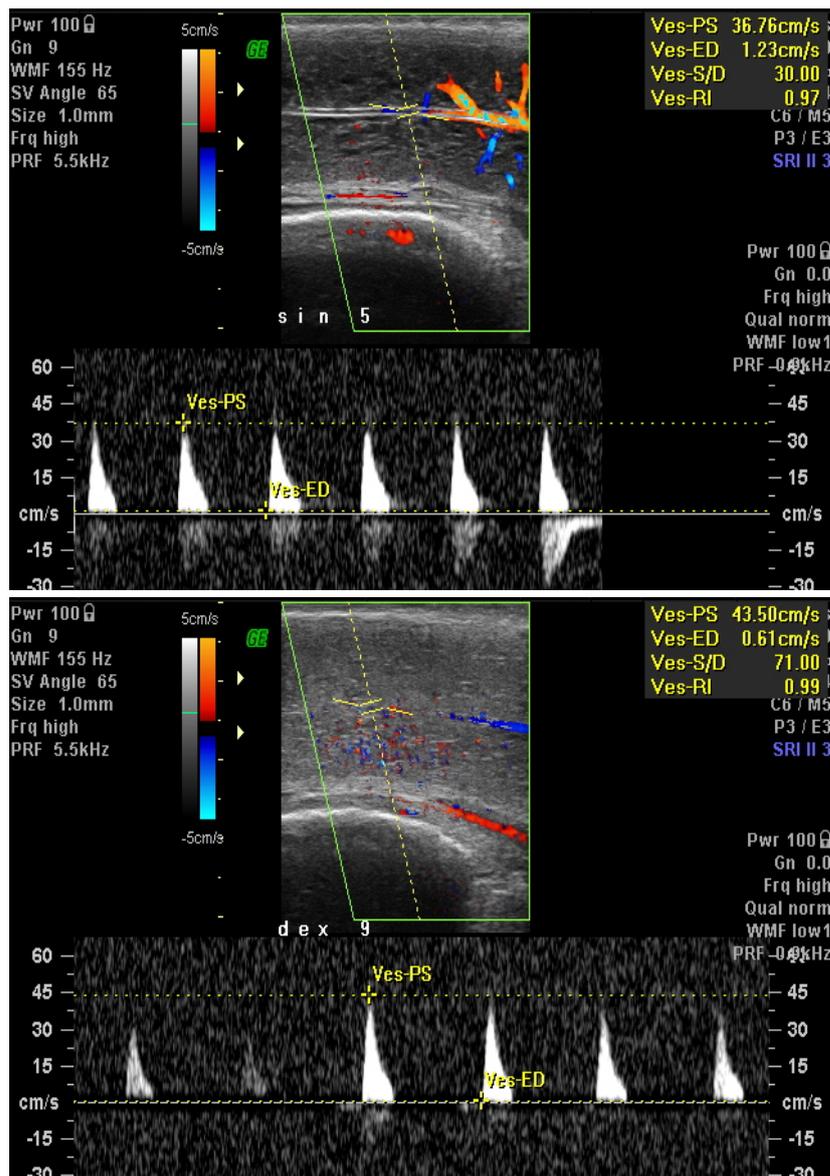
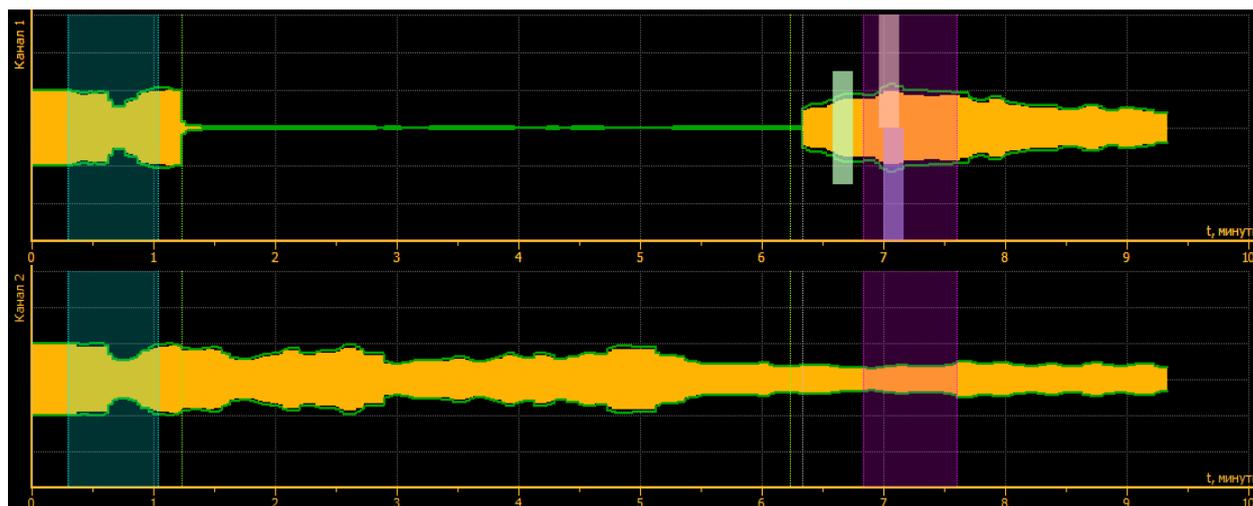


Рисунок 13. Фармакодуплерография сосудов полового члена на 28 день от начала лечения. Больной Б., 40 лет, а/к № 3377

При контрольной оценке эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 28 день с начала лечения отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как прирост амплитуды сигнала равен 2,3, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции) (таб. 20 и рис.14).

Таблица 20. Данные оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 28 день от начала лечения. Больной Б., 40 лет, а/к № 3377

Параметр	Индекс окклюзии по амплитуде	Модуль сдвига фаз (мс)
Норма	> 2,0	> 10 мс
Измеренное значение	= 2,3	= -5,4 мс



Параметр	Норма	Измеренное значение	Заключение
Индекс окклюзии по амплитуде	Индекс окклюзии > 2,0, Модуль сдвига фаз > 10 мс	Индекс окклюзии = 2.3, Сдвиг фаз = -5.4 мс	Окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как прирост амплитуды сигнала в мелких резистивных был более 2.0. Такой тип нарушений выявляется, как правило, у лиц старше 60 лет и связан с высокой жесткостью артерий мышечного типа. Прирост амплитуды сигнала равен 2.3, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). При этом сдвиг фазы составил -5.4 мс, что указывает на нарушенную функцию эндотелия в крупных мышечных артериях.

Рисунок 14. Оценка эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 28 день от начала лечения. Больной Б., 40 лет, а/к № 3377

Положительную динамику пациент отметил к 28 дню после начала лечения аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, которая сохранялась на 90 и 180 день лечения. Результат проведенного лечения

оценивается, как положительный, на что указывают данные опросников МИЭФ-5: исходно 17 баллов, после проведенного лечения 24 балла, SEP (профиль половых отношений) исходно 3 балла, на 28 день лечения 5 баллов.

Появились утренние эрекции.

Улучшение показателей в биохимическом анализе крови: холестерин общий исходно 7,1 ммоль/л, после лечения 5,4 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,64 ммоль/л, повторно 2,62 ммоль/л, холестерин ЛПВП 3,10 ммоль/л, после 2,95 ммоль/л, триглицериды 0,7 ммоль/л, после 1,0 ммоль/л, индекс атерогенности 1,3, после 0,8. В общем анализе крови: глюкоза 5,41 ммоль/л, после лечения 4,8 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий исходно 14,8 нг/мл, после 16,2 нг/мл.

Положительная динамика в биохимических показателях крови вероятнее всего связана с отказом от курения, соблюдением диеты, регулярной половой жизни и физических нагрузок, что наглядно демонстрирует ведение здорового образа жизни.

При фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 исходно отмечалась незначимое повышение пиковой систолической скорости кровотока в обеих кавернозных артериях. В проекции правой и левой кавернозной артерии индекс резистентности в пределах нормальных значений. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 была достигнута эрекция степени ER3 по шкале Юнема.

На 28 день после начала лечения отмечается значимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в обеих кавернозных артериях по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER5 по шкале Юнема.

По данным оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции), а также нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях.

На 28 день с начала лечения отмечено сохранение выраженного нарушения функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как функция эндотелия в мелких резистивных артериях сохранена (микроциркуляция).

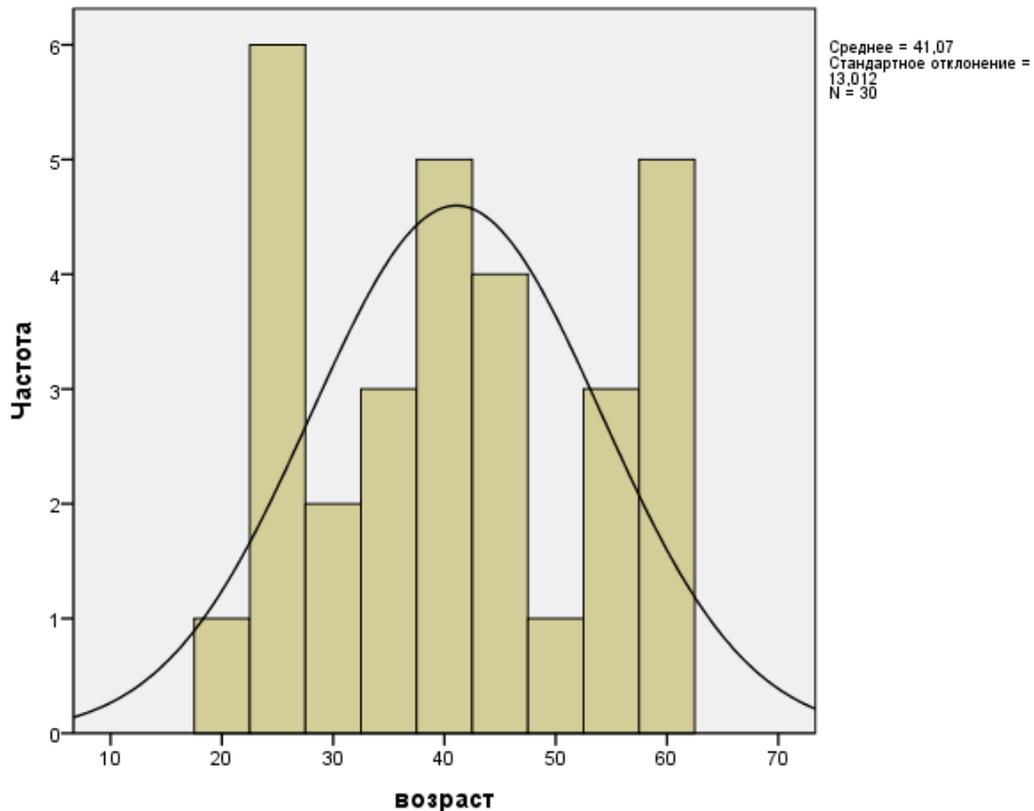
После проведенного курса лечения аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10 % раствором кальция хлорида согласно протоколу пациент возобновил половые отношения.

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, АКТИВИРОВАННОЙ $CaCl_2$, В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ФДЭ-5 В ЛЕЧЕНИИ ЭД

Лечение симптомов ЭД с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором кальция хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 получали 30 пациентов. Возраст группы пациентов с ЭД, получавшей лечение АОР, активированной кальция хлоридом, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 составил $41,07 \pm 13$ лет (диагр. 39).

Диаграмма 39

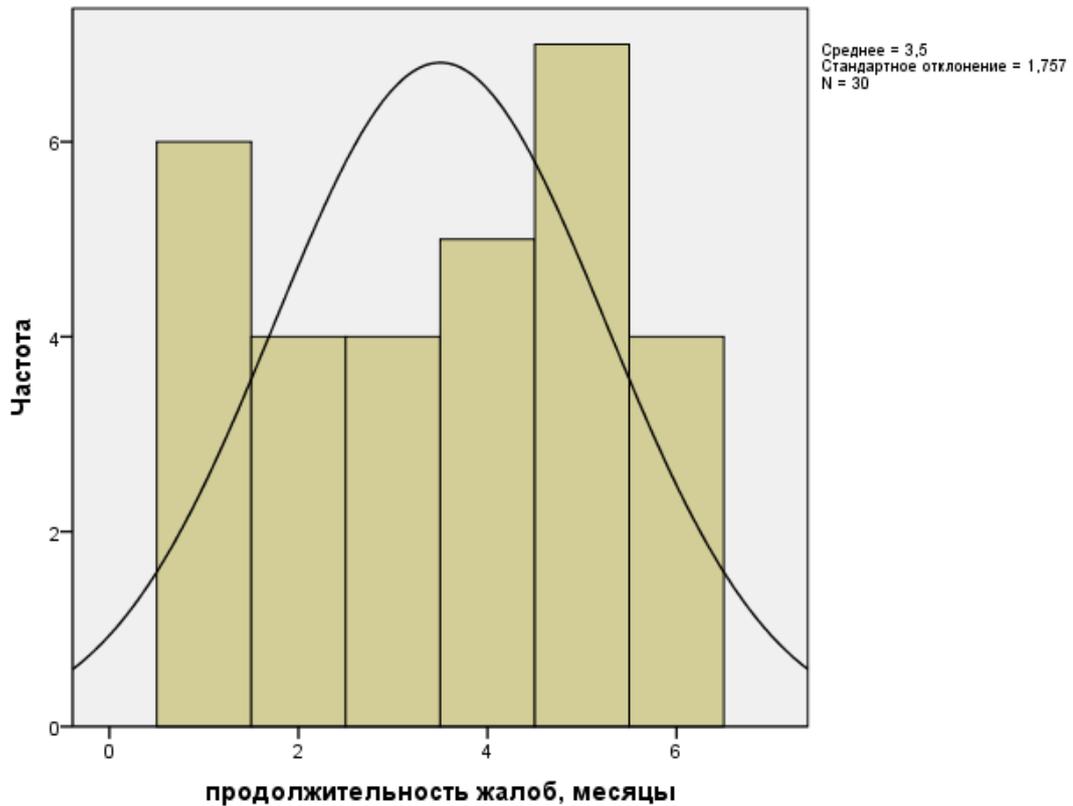
Возраст пациентов, получавших активированную АОР, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 (n=30)



Все пациенты предъявляли жалобы на симптомы ЭД. Продолжительность жалоб в данной группе составила $3,5 \pm 1,7$ месяцев (диагр. 40).

Диаграмма 40

Продолжительность жалоб на ЭД (n=30)



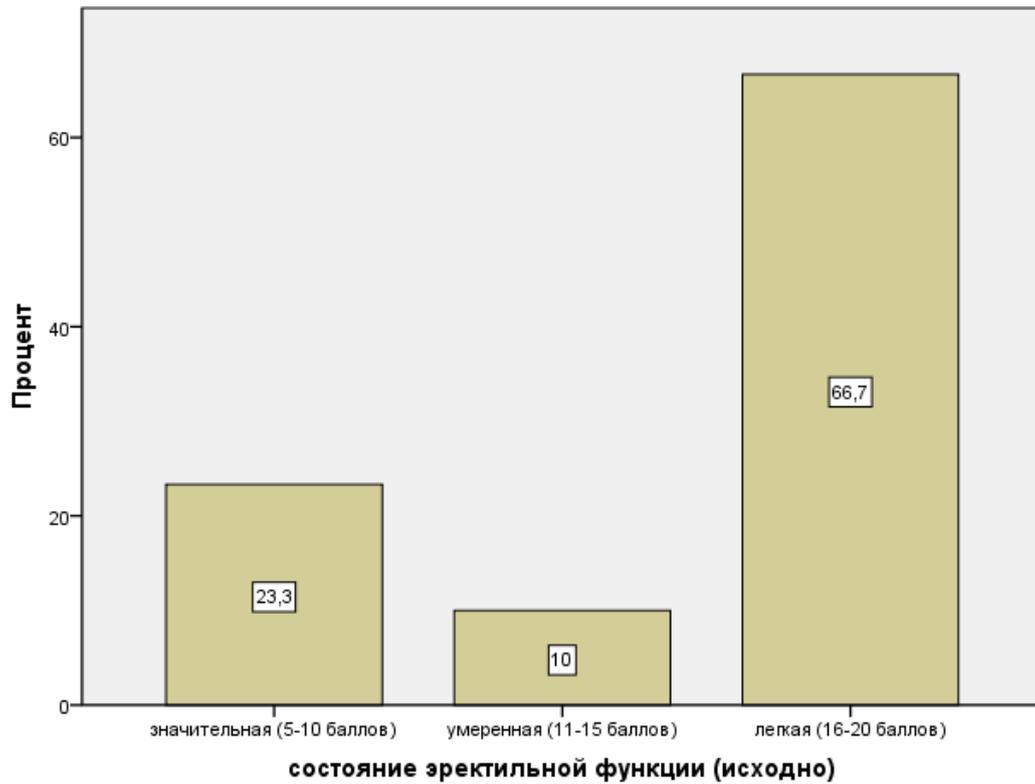
С целью уточнения симптомов ЭД, пациенты ответили на вопросы шкал МИЭФ-5 и SEP. Сумма баллов по шкале МИЭФ-5 исходно в группе составила 16 (5-20)⁸.

Результаты анкетирования представлены на диагр. 41,42.

⁸ Указана медиана, 5 и 95 перцентиль

Диаграмма 41

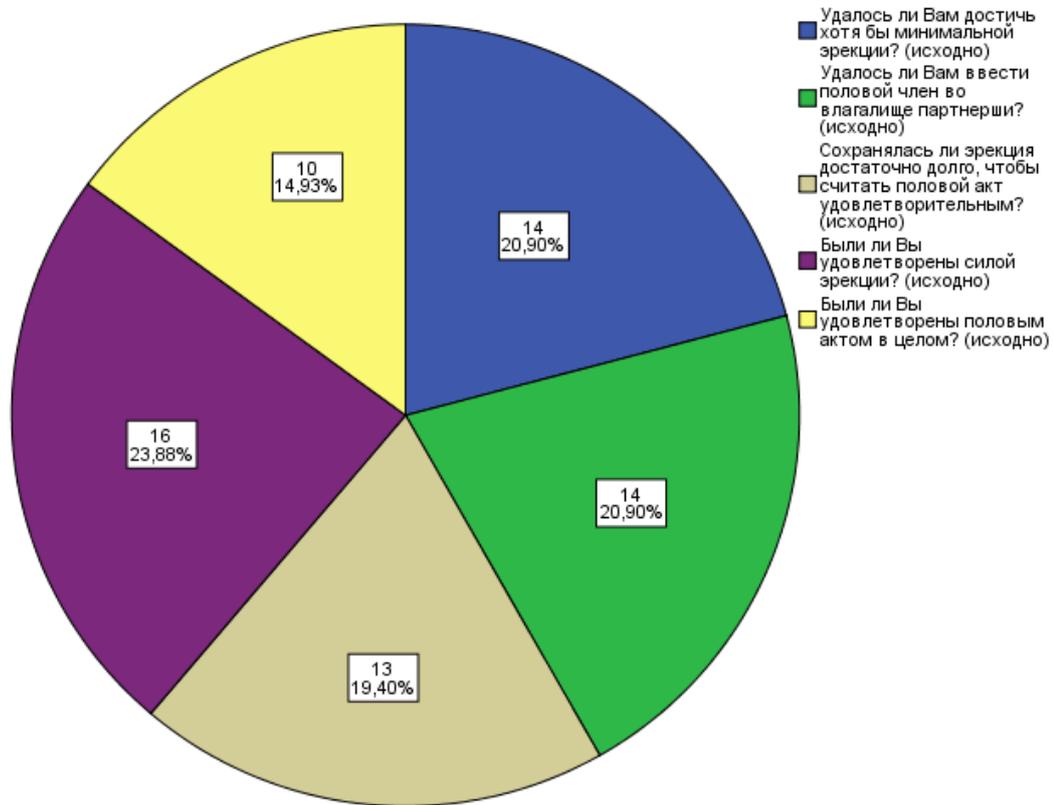
Степень тяжести ЭД по шкале МИЭФ-5 (n=30)



Значительная ЭД выявлена у 7 (23,3%), умеренная у 3 (10,0%), легкая у 20 (66,7%).

Диаграмма 42

Результаты анкетирования по шкале SEP (n=30)⁹



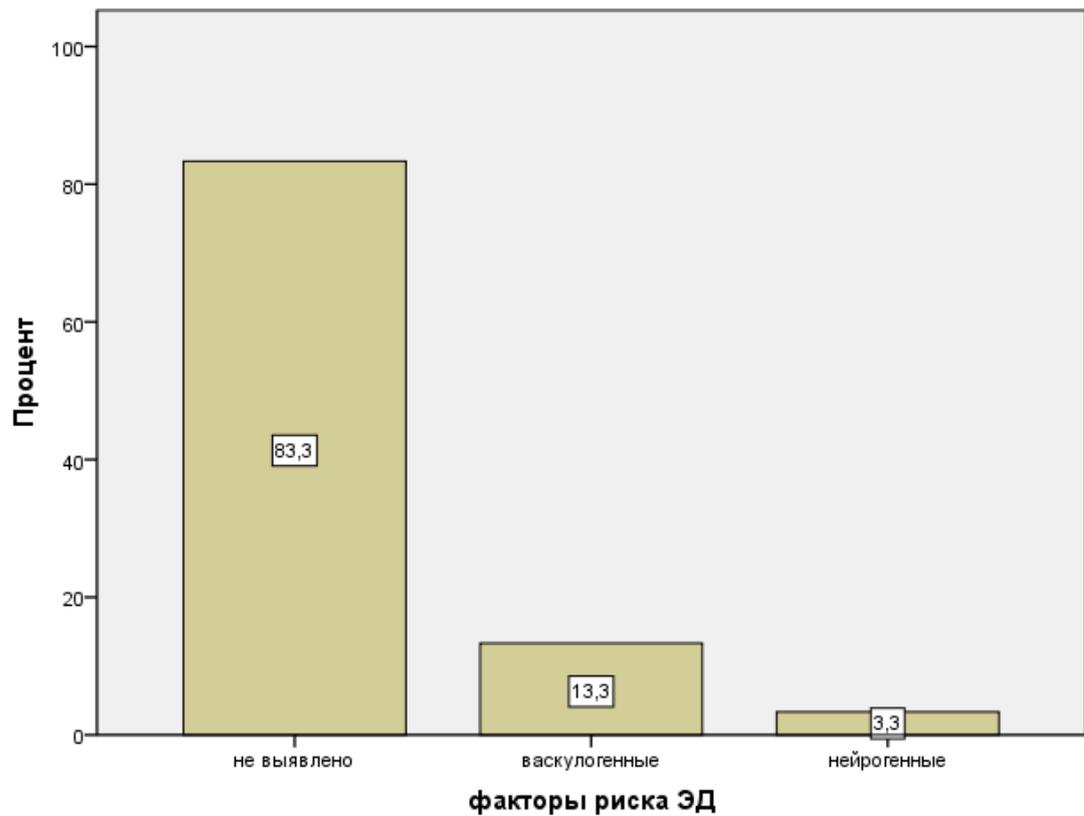
Успешные попытки достижения минимальной эрекции были у 14 (20,90%). Удавалось ввести половой член во влагалище партнерши 14 (20,90%) пациентам. Сохранялась эрекция у 13 (19,40%) пациентов. Силой эрекции были удовлетворены 16 (23,88%) пациентов. В целом эрекцией были удовлетворены 10 (14,93%) пациентов из данной группы.

В процессе обследования уточняли наличие сопутствующих заболеваний, и проводился поиск наиболее распространенных факторов риска ЭД. При обследовании не выявлено факторов риска ЭД у 25 (83,3%) пациентов, у 4 (13,3%) выявлены васкулогенные факторы, а у 1 (3,3%) нейрогенные (диагр.43).

⁹ Представлена частота положительных ответов

Диаграмма 43

Факторы риска ЭД (n=30)

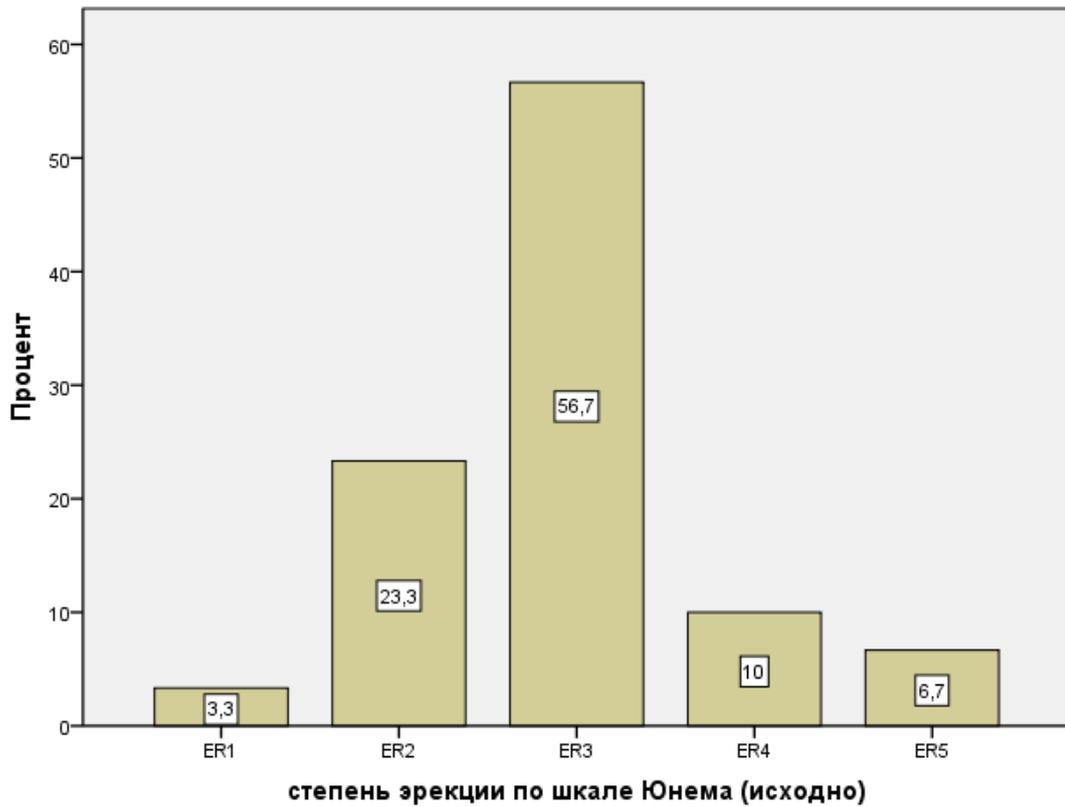


Всем пациентам проведено фармакодупплерографическое исследование кровотока в кавернозных артериях полового члена с применением ПГЕ1. В процессе пробы оценивали, как клинический ответ, так и прирост скорости кровотока после интракавернозной инъекции.

Клинический результат исследования представлен на диагр. 44.

Диаграмма 44

Клинический результат фармакодупплерографии сосудов полового члена
(n=30)

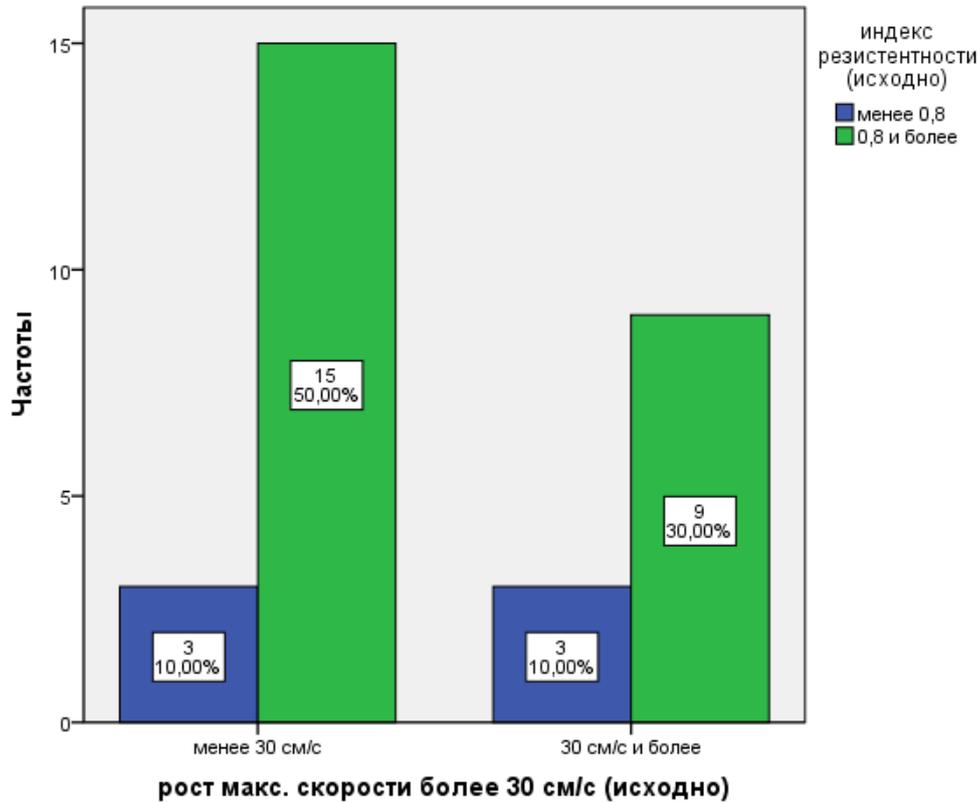


У 1 (3,3%) пациента достигнута степень эрекции ER1, у 7 (23,3%) – ER2, у 17 (56,7%) – ER3, у 3 (10%) – ER4, у 2 (6,7%) – ER5.

Прирост скорости кровотока и индекс резистентности по результатам фармакодупплерографии представлен на диагр. 45.

Диаграмма 45

Результаты фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=30)



По данным фармакодупплерографии сосудов полового члена получены различные сочетания прироста скорости кровотока и индекса резистентности. Значимых различий между комбинациями состояния артериального притока и венозного оттока в группе не выявлено ($p=0,455$)¹⁰.

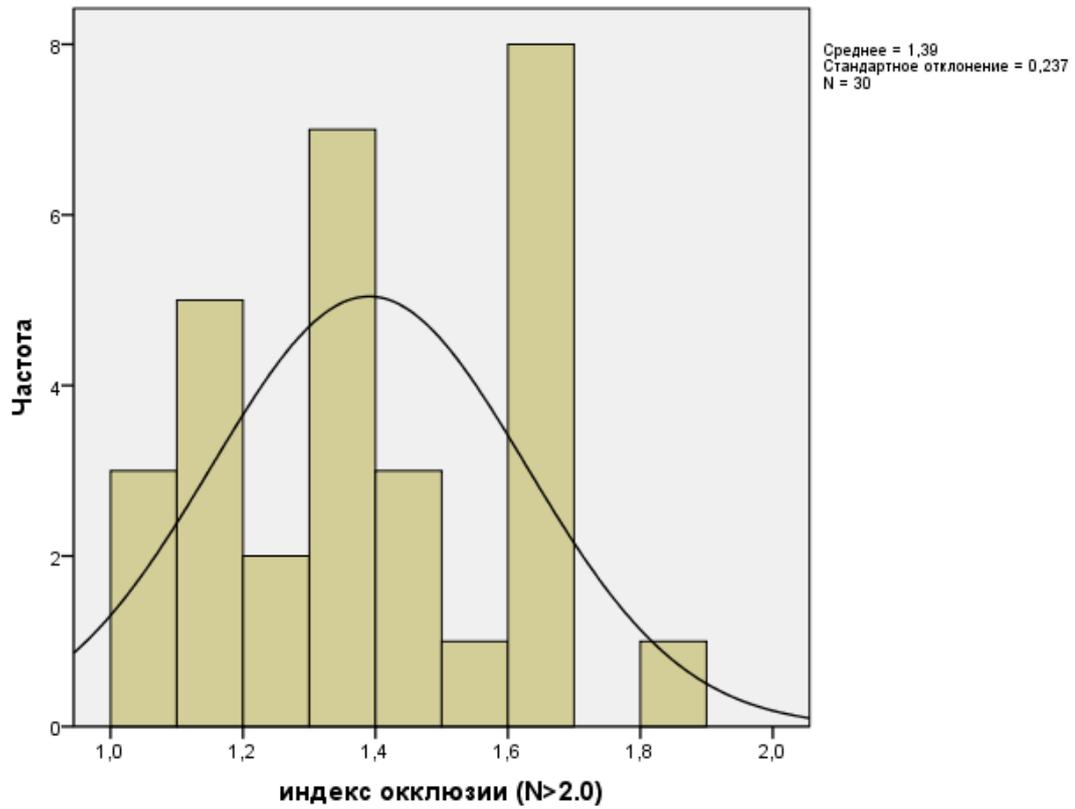
Также пациентам проводилось исследование на аппарате «АнгиоСкан-01» с целью уточнения состояния эндотелиальной функции.

Результаты представлены на диагр. 46, 47.

¹⁰ Применен критерий хи-квадрат

Диаграмма 46

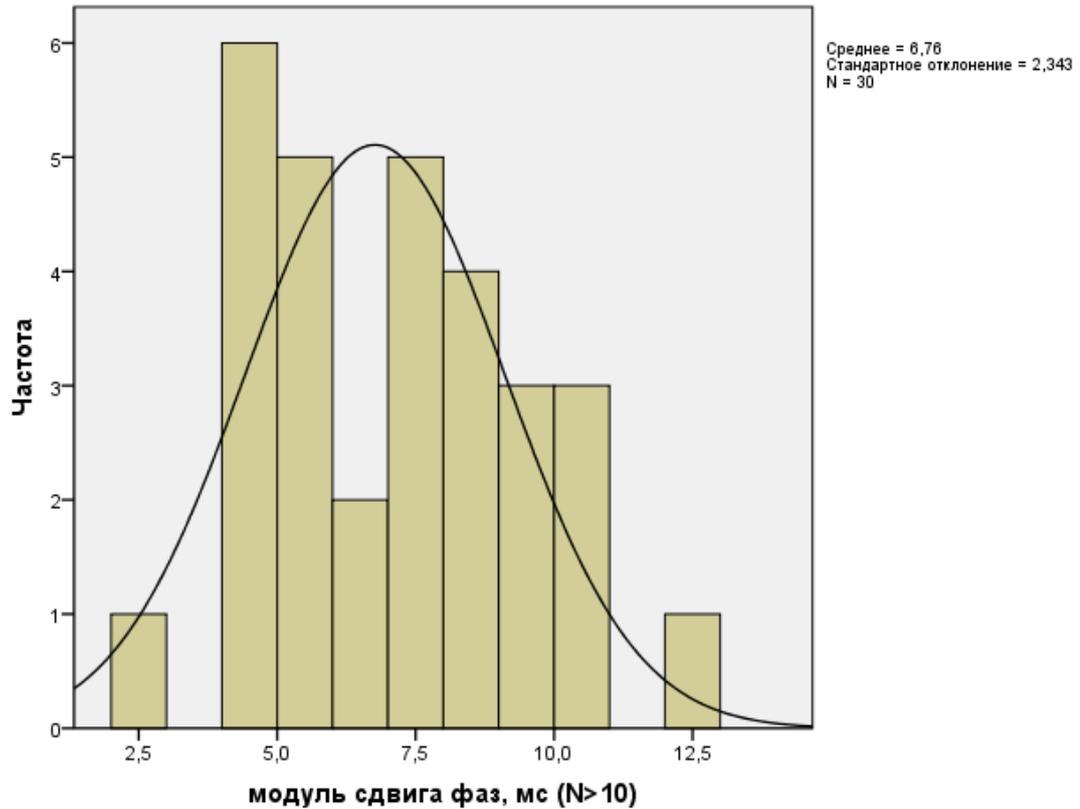
Оценка индекса окклюзии при исследовании на аппарате «АнгиоСкан-01»
(n=30)



Индекс окклюзии составил $1,39 \pm 0,237$.

Диаграмма 47

Модуль сдвига фаз, мс (при исследовании на аппарате «АнгиоСкан-01»)
(n=30)



Модуль сдвига фаз – $6,76 \pm 2,3$ мс.

Таким образом, по данным обследования факторы риска были подтверждены объективными показателями нарушения в системе микроциркуляции.

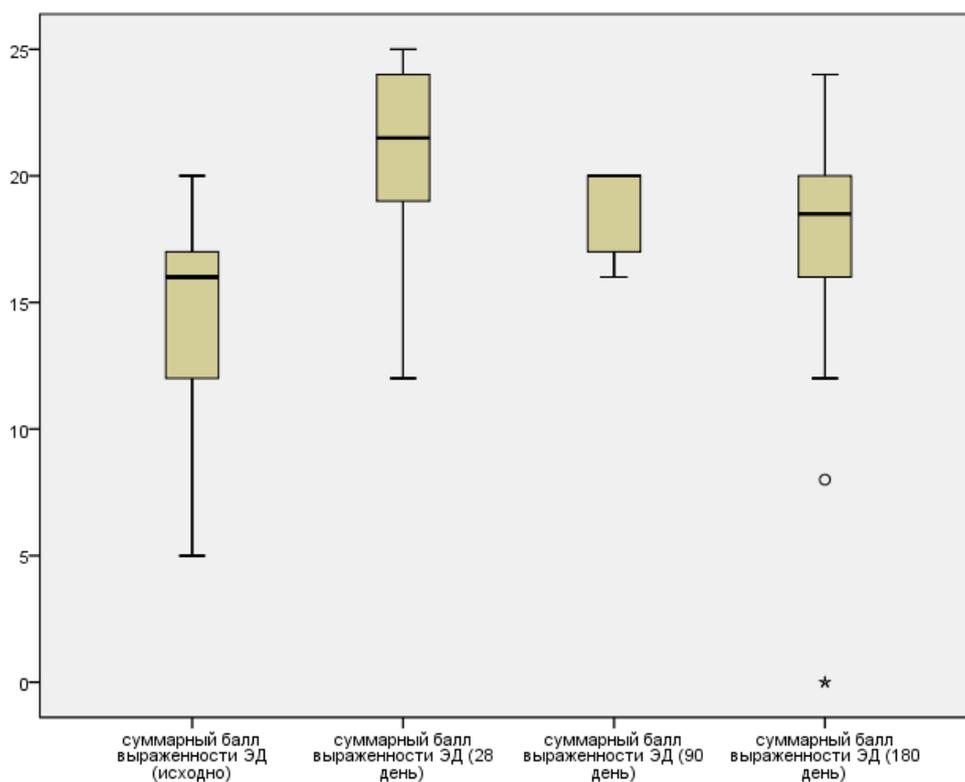
Результаты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной CaCl₂, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 в лечении ЭД

Всем пациентам данной группы проведено лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором CaCl₂, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5.

Прием ингибиторов ФДЭ-5 осуществлялся пациентами однократно и ежедневно. Контрольное наблюдение пациентов, получавших лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором кальция хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 проводили через 28 дней после первой инъекции, через 90 и 180 дней после начала лечения.

Динамику симптомов ЭД уточняли по шкале МИЭФ-5 и SEP. Результаты анкетирования в контрольные сроки наблюдения по сравнению с исходными данными представлены на диагр. 48,49.

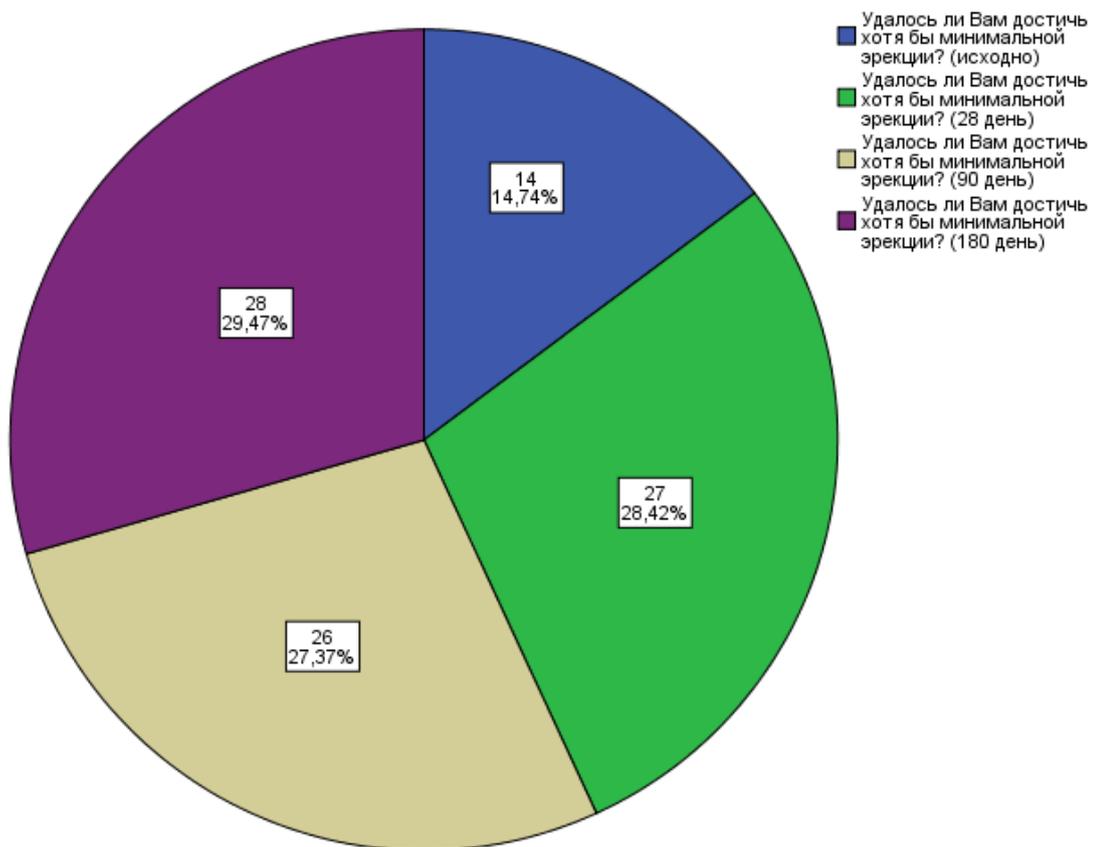
Диаграмма 48. Динамика показателей шкалы МИЭФ-5 (n=30)



По данным контрольного наблюдения при лечении аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором кальция хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 отмечено значимое повышение суммарного балла эректильной функции по шкале МИЭФ-5 ($p=0,046$)¹¹.

Диаграмма 49

Динамика результатов анкетирования по шкале SEP (n=30)¹²



После применения аутоплазмы, обогащенной факторами роста, активированной кальцием хлоридом, в сочетании с ингибиторами ФДЭ-5, отмечено статистически значимое увеличение способности достижения минимальной эрекции в течение всего времени наблюдения ($p=0,001$). Отмечено также увеличение способности к пенетрации ($p=0,026$). Отмечено увеличение количества пациентов, которым удалось сохранить эрекцию достаточно долго

¹¹ Применен критерий Фридмана

¹² Представлена частота положительных ответов

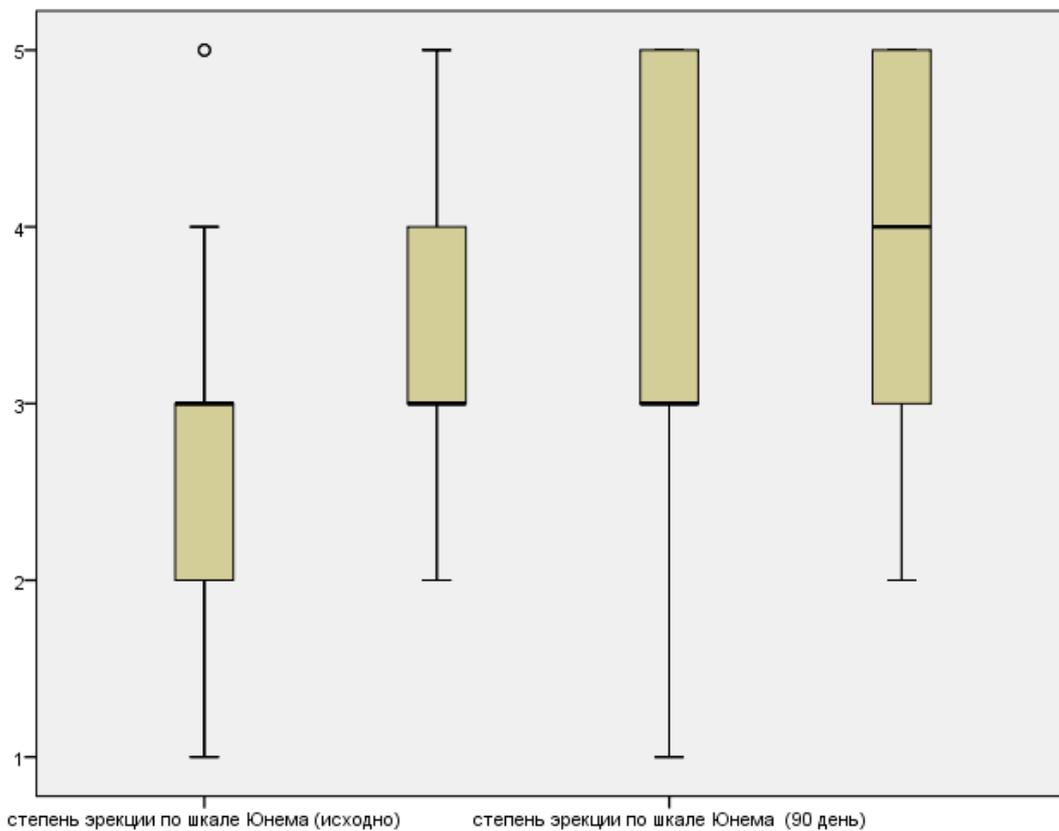
($p=0,021$). Также значимо возросло число пациентов, которые стали удовлетворены силой эрекции ($p=0,001$). Значимо возросла удовлетворенность половым актом в целом ($p=0,003$).

Всем пациентам также в контрольные сроки (28, 90 и 180 дней) была выполнена фармакодупплерография сосудов полового члена с ПГЕ1.

Результаты исследований и сравнение с исходными данными представлены на диагр. 50.

Диаграмма 50

Динамика клинического результата фармакодупплерографии сосудов полового члена (n=30)



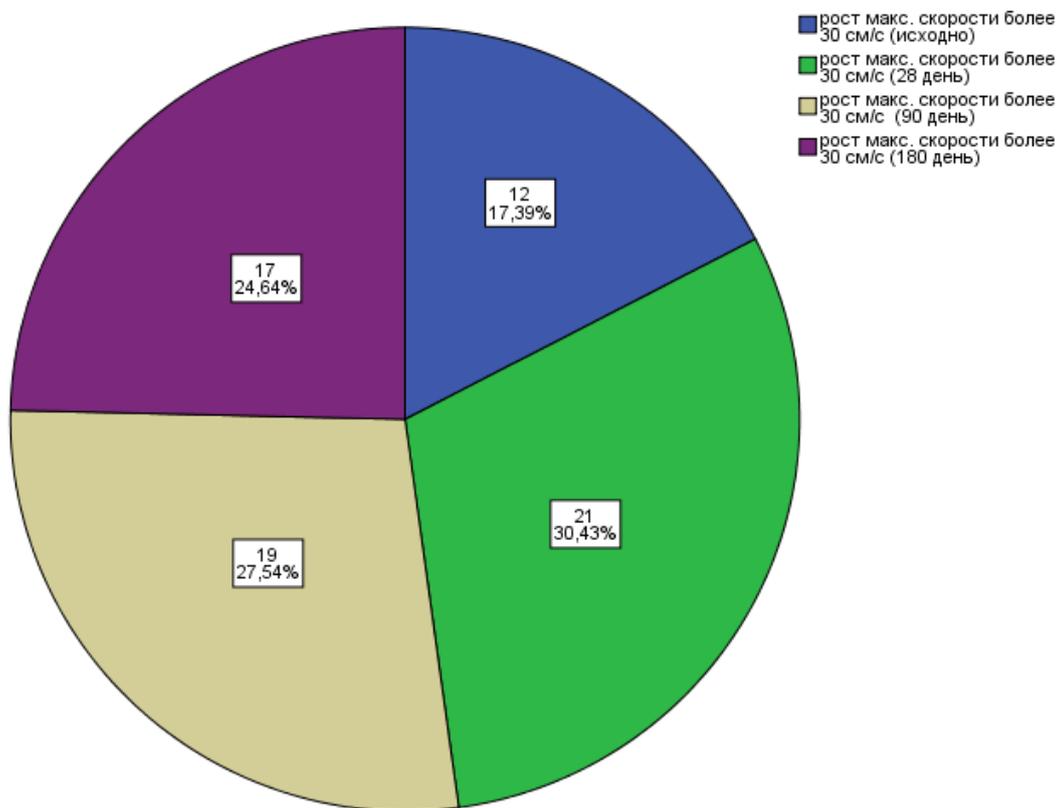
У пациентов, получавших лечение с применением плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором кальция

хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 отмечено значимое улучшение клинического результата в ответ на введение ПГЕ1 ($p=0,001$)¹³.

Динамика максимальной скорости кровотока и индекс резистентности после введения ПГЕ1 по результатам фармакодупплерографического исследования представлены на диагр. 51,52.

Диаграмма 51

Динамика максимальной скорости кровотока при фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=30)

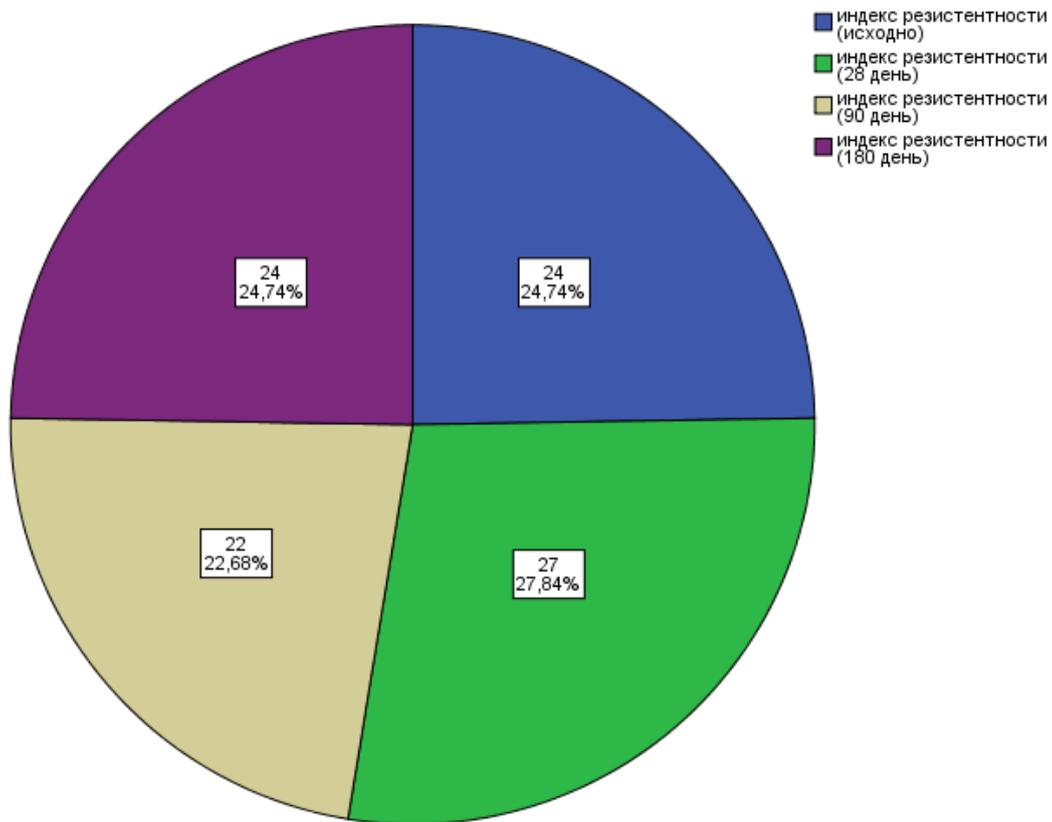


В группе отмечено значимое повышение числа пациентов с повышением максимальной скорости кровотока на 30 см/с и более после инъекции ПГЕ1 ($p=0,028$)¹⁴.

¹³ Применен критерий Фридмана

Диаграмма 52

Динамика индекса резистентности при фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=30)

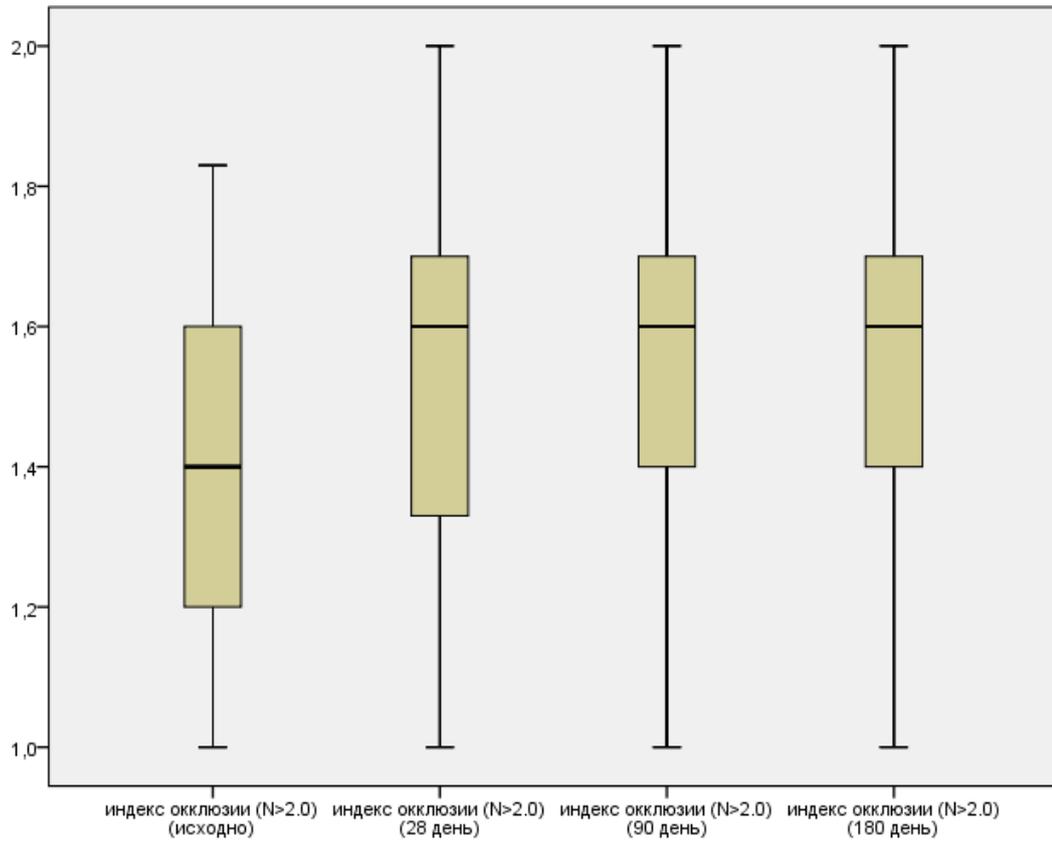


Отмечено увеличение количества пациентов с индексом резистентности 0,8 и более на фоне применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10% раствором кальция хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 ($p=0,129$).

Результаты исследования на аппарате «АнгиоСкан-01» представлены на диагр. 53, 54.

¹⁴ Применен критерий Фридмана

Диаграмма 53

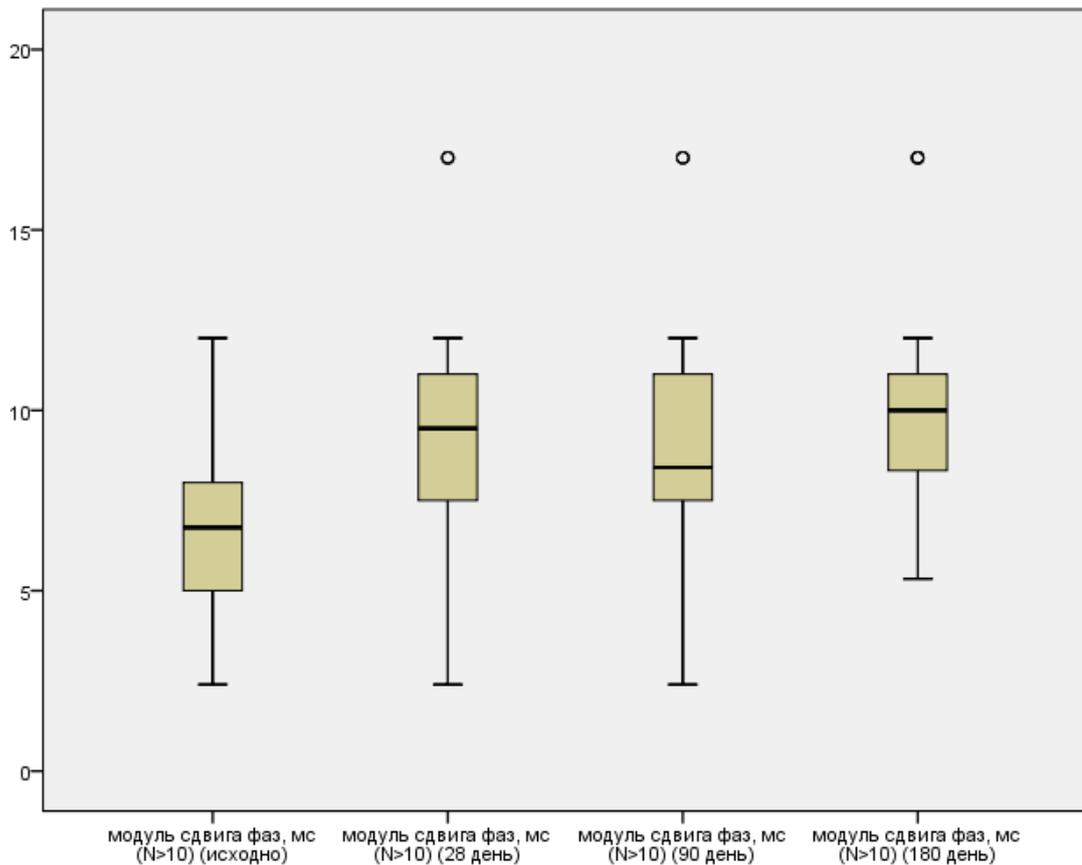
Динамика индекса окклюзии ($t=30$)

Отмечено значимое изменение индекса окклюзии ($p=0,006$)¹⁵.

¹⁵ Применен критерий Фридмана

Диаграмма 54

Динамика модуля сдвига фаз (n=30)



Отмечено значимое изменение модуля сдвига фаз ($p=0,001$).

Эффективность применения АОТ, активированной 10 % раствором кальция хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 у больных с эректильной дисфункцией, демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример 2.

Больной П., 61 год, а/к № 2162, обратился в клинику урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 12.05.2014 года с жалобами на нарушение эрекции, отсутствие утренних эрекции. Вышеописанные жалобы отмечает в течение последнего года. Принимал ингибиторы ФДЭ-5, по требованию с переменным

эффектом. Спиртные напитки употребляет редко. Курит с 18 лет, по 16-18 сигарет в день, женат. Раннее за урологической помощью не обращался.

По данным проведенного обследования: при исходном анкетировании сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 15 баллов, по SEP (профиль половых отношений) 3 балла.

В биохимическом анализе крови: холестерин общий 5,8 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,7 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,5 ммоль/л, триглицериды 0,8 ммоль/л, индекс атерогенности 3. Общий анализ крови: глюкоза 6,0 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 5,2%. ПСА общий 0,8 нг/мл. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 13,5 нг/мл. Пациент консультирован эндокринологом, терапия не требуется. Рекомендована диета и контроль уровня глюкозы.

При фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 отмечается незначимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в обеих кавернозных артериях после фармакологической нагрузки по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER3 по шкале Юнема с быстрой детумесценцией (таблица 21 и рисунок 15).

Таблица 21. Данные фармакодупплерографии сосудов полового члена исходно.
Больной П., 61 год, а/к № 2162

Параметры	Vps (см.сек)	Ved (см.сек)	RI
Кавернозная артерия (левая)	7,8	0,87	0,89
Кавернозная артерия (правая)	9,5	1,7	0,82
После нагрузки 5мкг Простагландина E1 достигнута эрекция ER3			
Кавернозная артерия (левая)	25,8	11,3	0,56
Кавернозная артерия (правая)	21,4	8,2	0,62

Линейная скорость кровотока по глубокой тыльной вене до 8 см/сек.

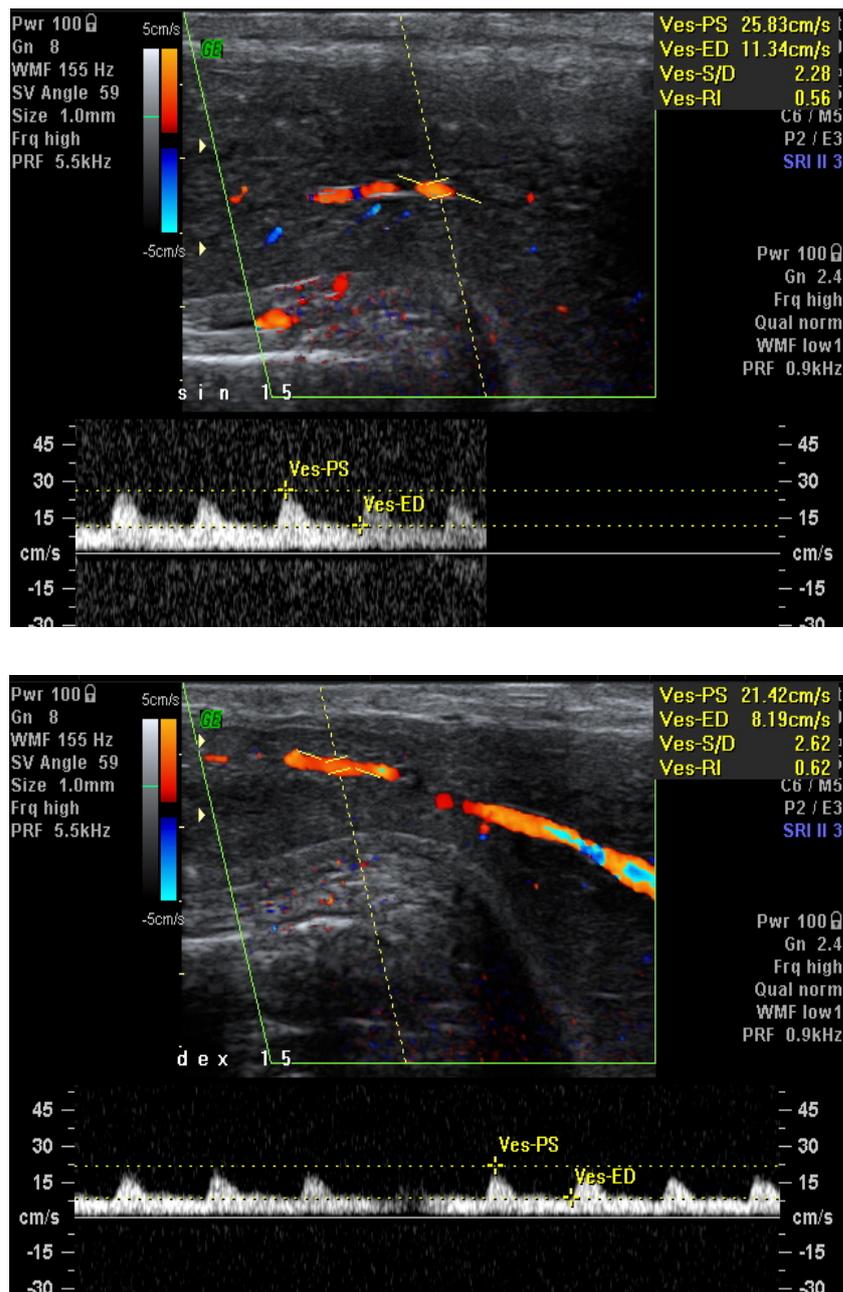
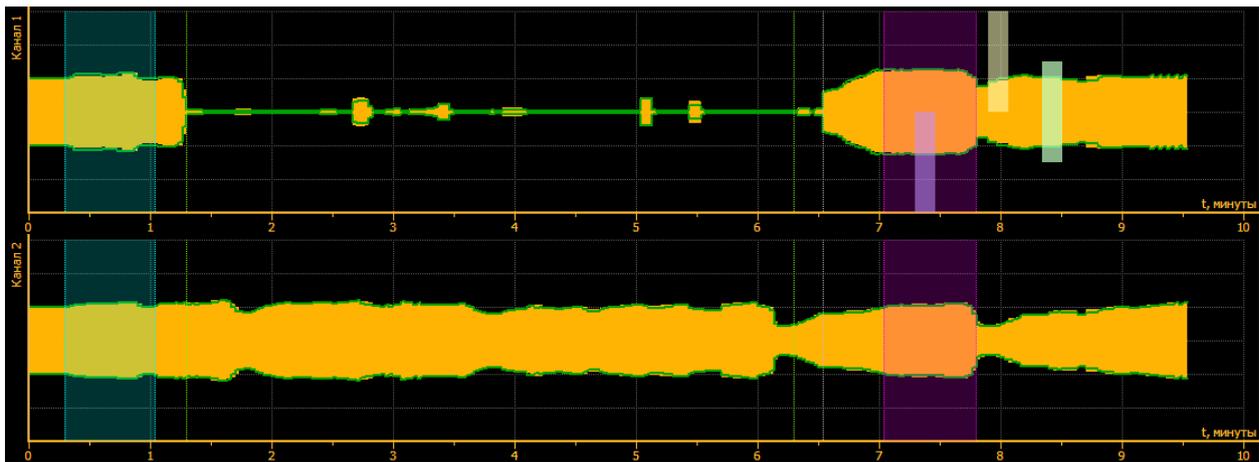


Рисунок 15. Фармакодупплерография сосудов полового члена исходно
Большой П., 61 год, а/к № 2162

При оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиСкан-01» отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции), а также нарушенная функция эндотелия в крупных мышечных артериях (таб. 22 и рис. 16).

Таблица 22. Данные оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно. Больной П., 61 год, а/к № 2162

Параметр	Индекс окклюзии по амплитуде	Модуль сдвига фаз (мс)
Норма	> 2,0	> 10 мс
Измеренное значение	= 1,2	= 3,1 мс



Параметр	Норма	Измеренное значение	Заключение
Индекс окклюзии по амплитуде	Индекс окклюзии > 2,0, Модуль сдвига фаз > 10 мс	Индекс окклюзии = 1,2, Сдвиг фаз = 3,1 мс	Окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия как в системе микроциркуляции, так и крупных артериях мышечного типа. Эндотелий в системе микроциркуляции отражает наличие факторов риска, а крупные артерии свидетельствуют о выраженности процесса стенозирующего атеросклероза. Прирост амплитуды сигнала составил 1,2, что свидетельствует о выраженном нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). Сдвиг фазы равен 3.1 мс, что указывает на нарушенную функцию эндотелия в крупных мышечных артериях.

Рисунок 16. Оценка эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно. Больной П., 61 год, а/к № 2162

На основании полученных данных, был установлен диагноз: эректильная дисфункция артериогенного и веногенного генеза.

В качестве терапии больному было выполнено интракавернозное введение активированной АОТ по предложенной методике в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5, по 5 мкг ежедневно (на 28 дней с момента первой инъекции): 14.05.14, 21.05.14 и 28.05.14 г.

При контрольном обследовании 11.06.2014 г. через 28 дней после первой манипуляции жалобы уменьшались, отмечает улучшение качества эрекции, возобновление утренних и ночных эрекции. Придерживается рекомендованной эндокринологом диеты, сократил количество сигарет до 8 в день, много времени проводит на свежем воздухе.

В биохимическом анализе крови: холестерин общий 5,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,40 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,45 ммоль/л, триглицериды 0,7 ммоль/л, индекс атерогенности 1,6. Общий анализ крови: глюкоза 5,6 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 13,4 нг/мл.

По данным повторного анкетирования на 28 день после первой манипуляции сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 23 балла, по SEP (профиль половых отношений) 5 баллов.

При контрольной фармакодуплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 на 28 день отмечается значимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и незначимое индекса резистентности в обеих кавернозных артериях по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER4 по шкале Юнема (таб. 23 и рис. 17).

Таблица 23. Данные фармакодупплерографии сосудов полового члена на 28 день от начала лечения. Больной П., 61 год, а/к № 2162

Параметры	Vps (см.сек)	Ved (см.сек)	RI
Кавернозная артерия (левая)	7,8	2,6	0,67
Кавернозная артерия (правая)	6,9	1,7	0,75
После нагрузки 5мкг Простагландина E1 достигнута эрекция ER4.			
Кавернозная артерия (левая)	37,1	5,4	0,85
Кавернозная артерия (правая)	28,9	6,3	0,78

Линейная скорость кровотока по глубокой тыльной вене до 6 см/сек.

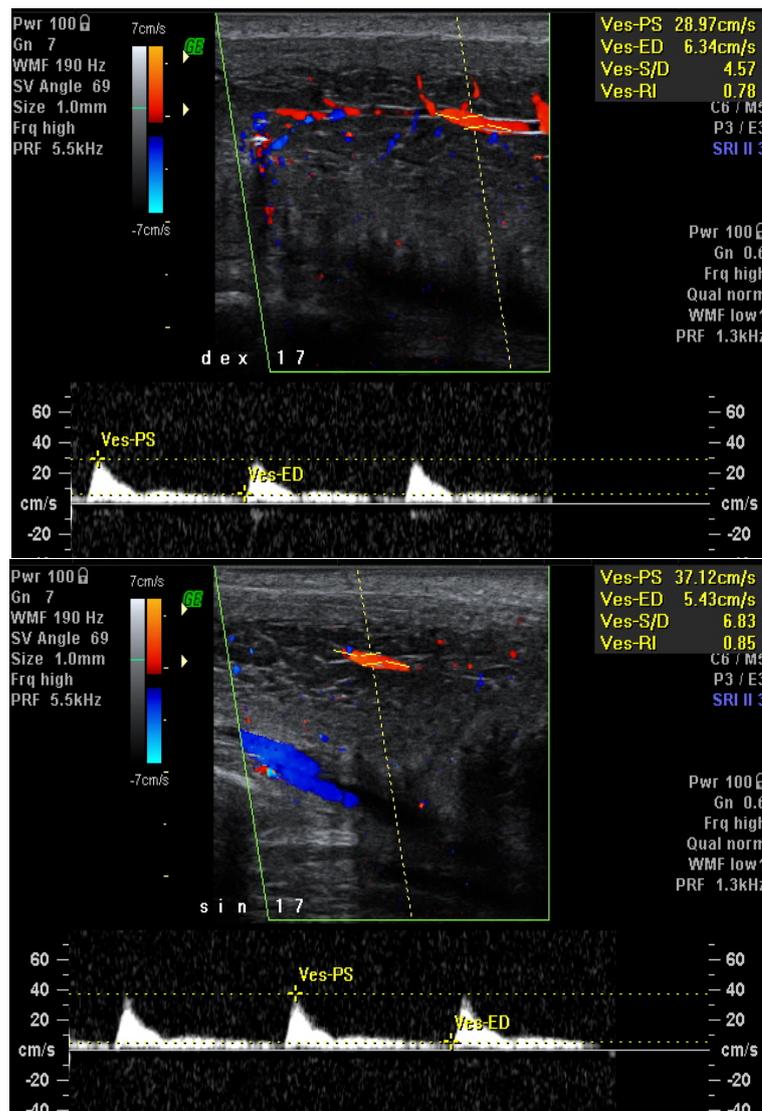
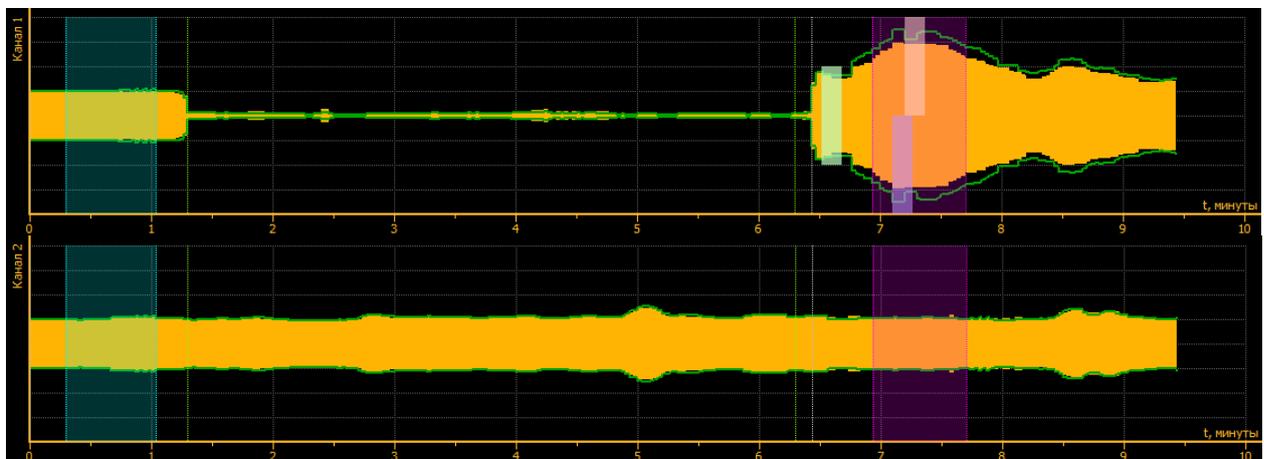


Рисунок 17. Фармакодупплерография сосудов полового члена на 28 день от начала лечения. Больной П., 61 год, а/к № 2162

При контрольной оценке эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 28 день лечения отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как функция эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции) сохранена (таб. 24 и рис. 18).

Таблица 24. Данные оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 28 день от начала лечения. Больной П., 61 год, а/к № 2162

Параметр	Индекс окклюзии по амплитуде	Модуль сдвига фаз (мс)
Норма	> 2,0	> 10 мс
Измеренное значение	= 2,7	= -7,7 мс



Параметр	Норма	Измеренное значение	Заключение
Индекс окклюзии по амплитуде	Индекс окклюзии > 2,0, Модуль сдвига фаз > 10 мс	Индекс окклюзии = 2,7, Сдвиг фаз = -7,7 мс	Окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как прирост амплитуды сигнала в мелких резистивных был более 2.0. Такой тип нарушений выявляется, как правило, у лиц старше 60 лет и связан с высокой жесткостью артерий мышечного типа. Прирост амплитуды сигнала равен 2.7, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). При этом сдвиг фазы составил -7.7 мс, что указывает на нарушенную функцию эндотелия в крупных мышечных артериях.

Рисунок 18. Оценка эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 28 день от начала лечения. Больной П., 61 год, а/к № 2162

Приведенный клинический пример показывает, отчетливую положительную динамику при применении АОТ, активированной 10 % раствором кальция хлорида в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 в лечении больных с васкулогенной эректильной дисфункцией. Так же как в первом клиническом примере зафиксирован клинический эффект уже на 28 день лечения с сохранением на 90 и 180 день наблюдения, что подтверждают полученные данные.

По результатам опросников МИЭФ-5: исходно 15 баллов, после проведенного лечения 23 балла, SEP (профиль половых отношений) исходно 3 балла, на 28 день лечения 5 баллов.

Восстановление утренних эрекций.

Улучшение показателей в биохимическом анализе крови: холестерин общий исходно 5,8 ммоль/л, после лечения 5,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП 3,7 ммоль/л, повторно 3,40 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,5 ммоль/л, повторно 1,45 ммоль/л, триглицериды 0,8 ммоль/л, после 0,7 ммоль/л, индекс атерогенности 3, после 1,6. Общий анализ крови: глюкоза 6,0 ммоль/л, после 5,6 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 13,5 нг/мл, после 13,4 нг/мл.

При фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 исходно отмечается незначимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в обеих кавернозных артериях после фармагрузки по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER3 по шкале Юнема с быстрой детумесценцией. На 28 день после начала лечения отмечается значимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и незначимое индекса резистентности в обеих кавернозных артериях по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER4 по шкале Юнема.

По данным оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции), а также нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях.

На 28 день с начала лечения отмечено выраженное нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как функция эндотелия в мелких резистивных артериях сохранена (микроциркуляция).

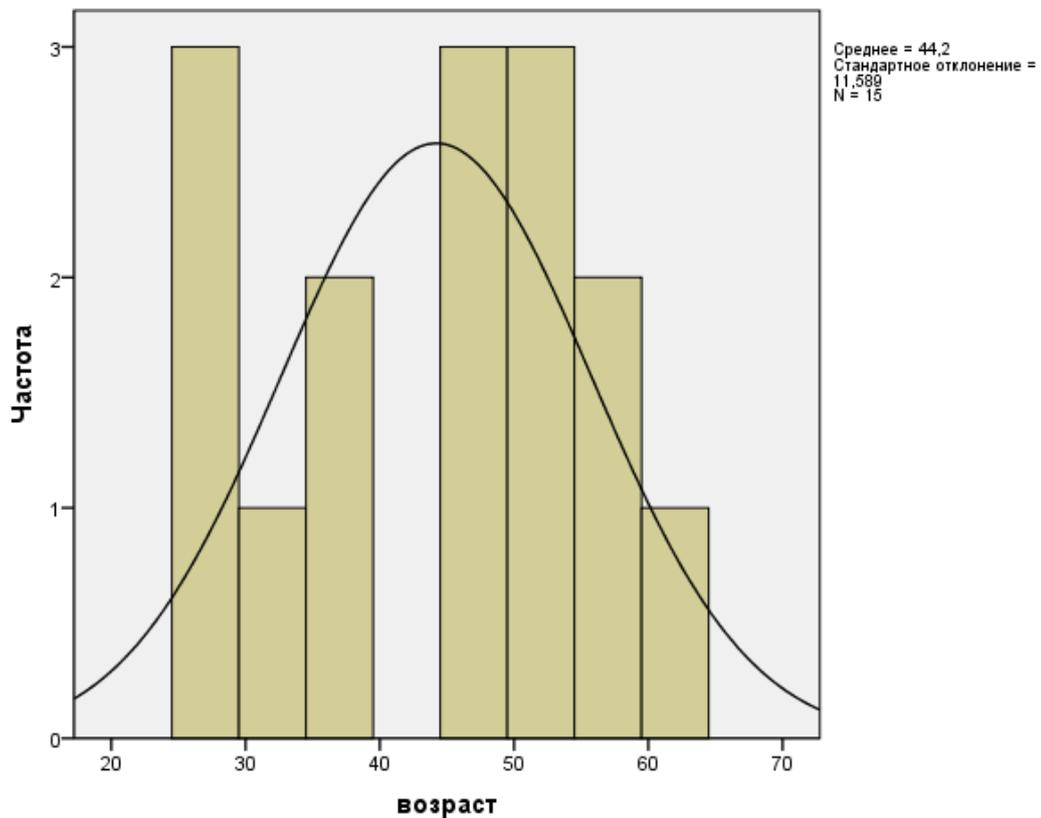
Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, активированной 10 % раствором кальция хлорида, в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 позволило получить клиническую эффективность в достаточно ранние сроки наблюдения у пациента с васкулогенной эректильной дисфункцией артериогенного и веногенного генеза.

ГЛАВА ПЯТАЯ. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, НЕАКТИВИРОВАННОЙ CaCl₂ В ЛЕЧЕНИИ ЭД

Возраст группы пациентов с ЭД, получавшей лечение аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной CaCl₂ составил $44,2 \pm 11,5$ лет (диагр. 55).

Диаграмма 55

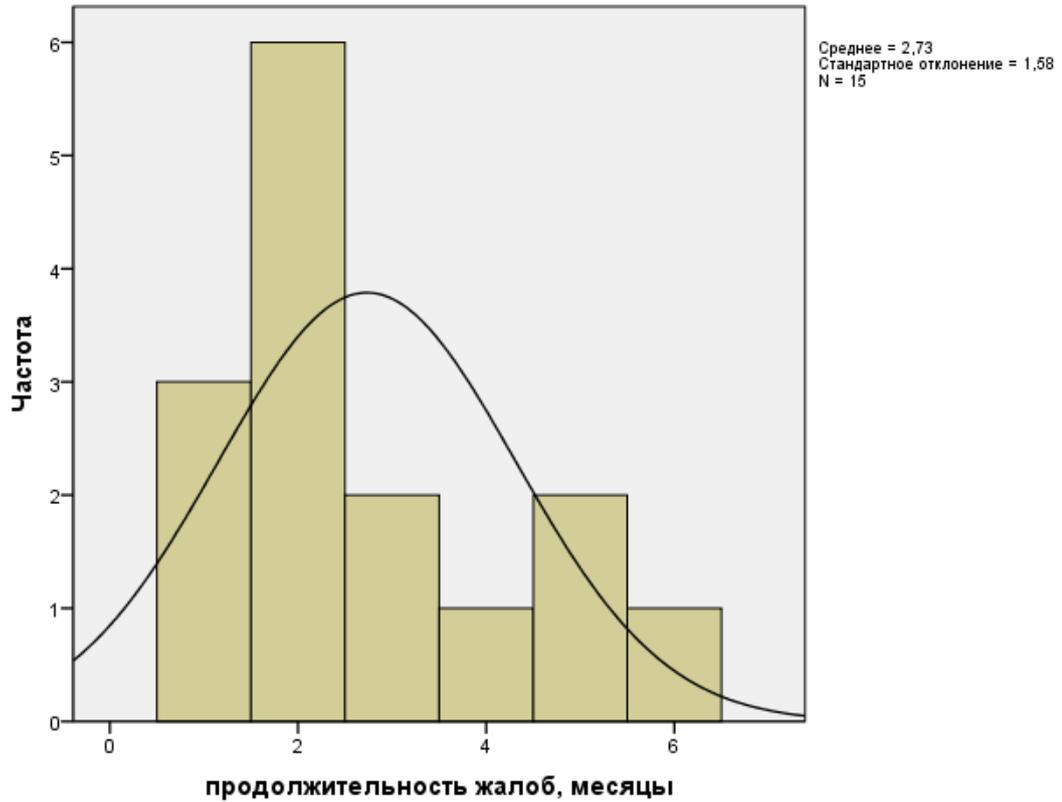
Возраст пациентов, получавших неактивированную АОТ (n=15)



Все пациенты также, как и предыдущие группы предъявляли жалобы на ЭД. Продолжительность жалоб на ЭД составила $2,73 \pm 1,58$ месяцев (диагр. 56).

Диаграмма 56

Продолжительность жалоб на ЭД (n=15)



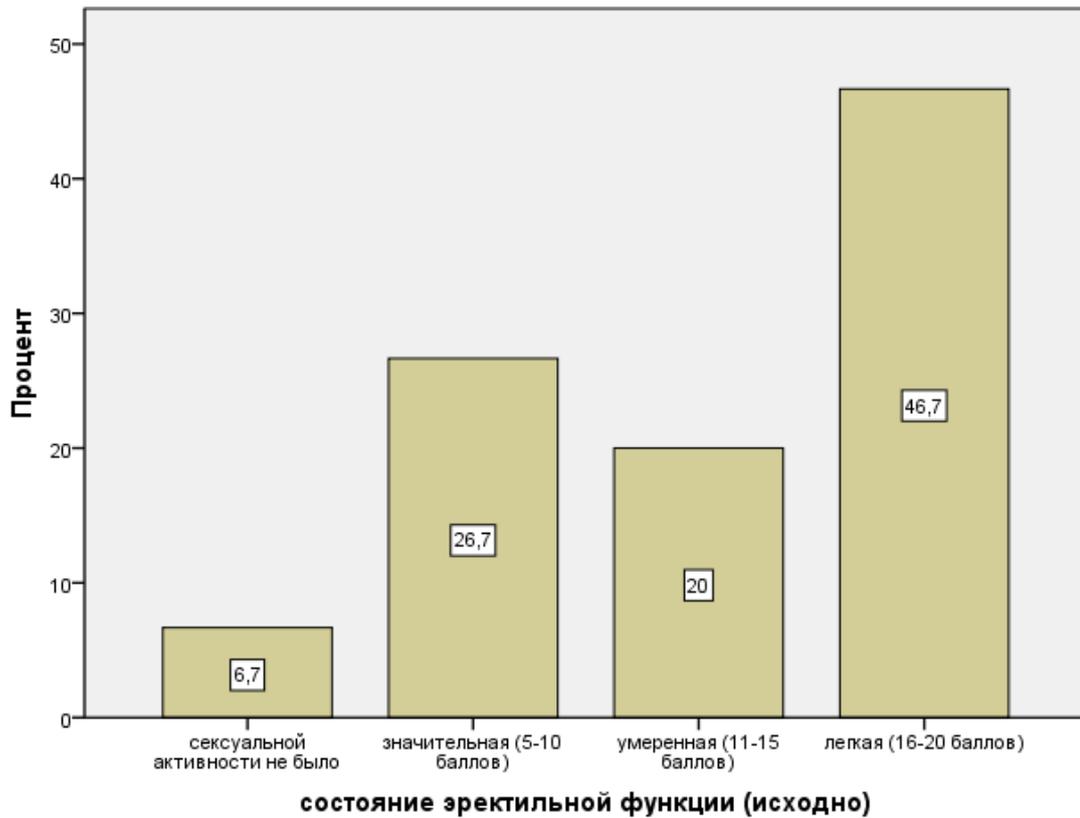
Сумма баллов по шкале МИЭФ-5 исходно составила 14 (0-16)¹⁶.

Результаты анкетирования представлена на диагр. 57,58.

¹⁶ Указана медиана, 5 и 95 перцентиль

Диаграмма 57

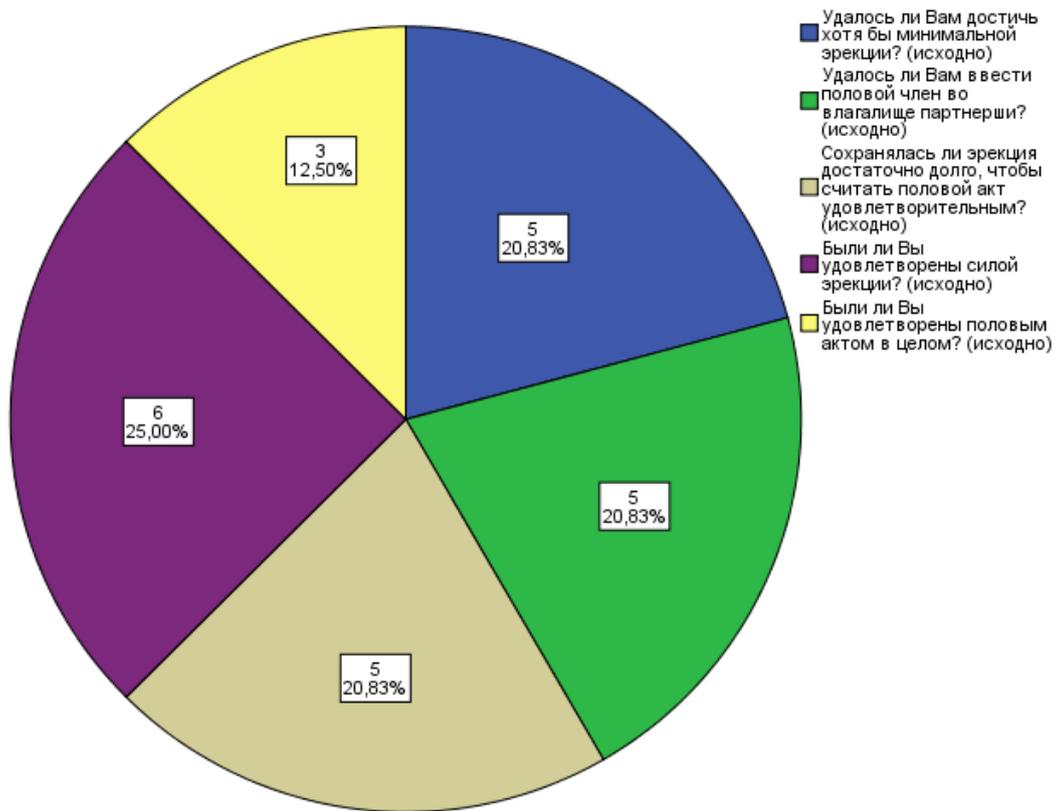
Степень тяжести ЭД по шкале МИЭФ-5 (n=15)



Сексуальной активности не было у 1 (6,7%) пациентов, значительная ЭД выявлена у 4 (26,7%), умеренная у 3 (20,0%), легкая у 7 (46,7%).

Диаграмма 58

Результаты анкетирования по шкале SEP (n=15)¹⁷



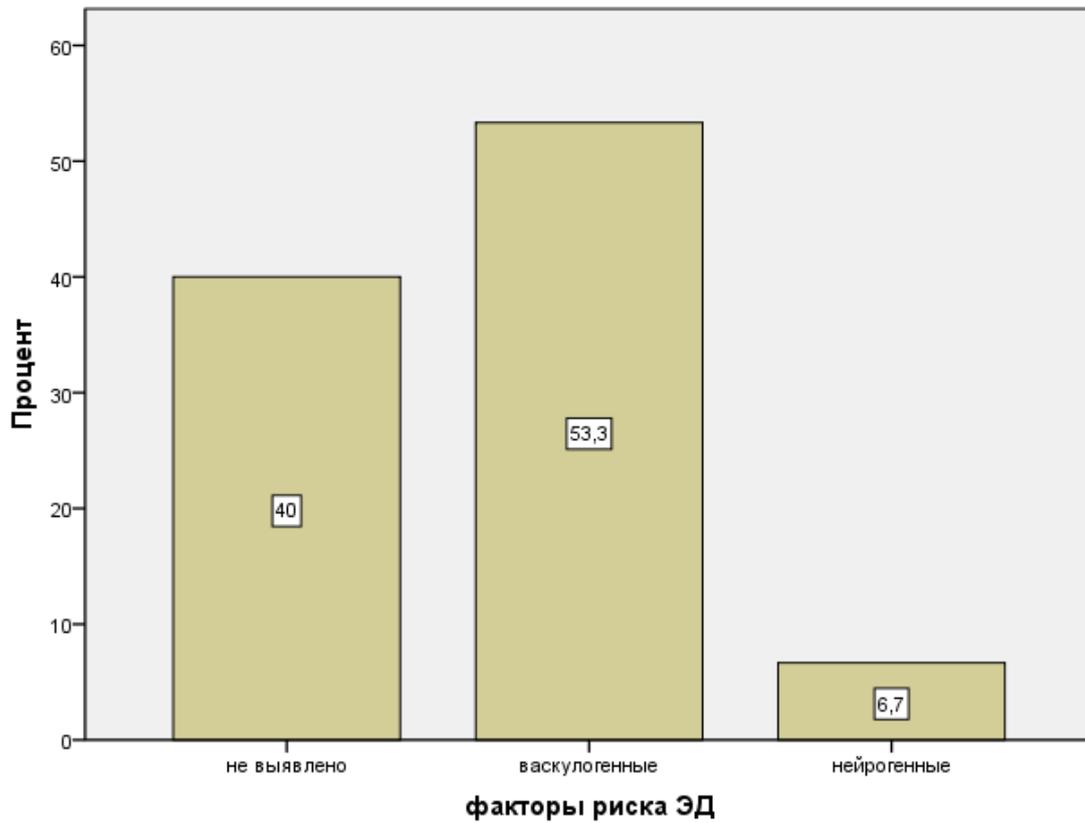
По результатам анкетирования, успешные попытки достижения минимальной эрекции, были у 5 (20,83%). Удавалось ввести половой член во влагалище партнерши 5 (20,83%) пациентам. Сохранялась эрекция у 5 (20,83%) пациентов. Силой эрекции были удовлетворены 6 (25,0%) пациентов. В целом эрекцией были удовлетворены 3 (12,5%) пациентов из данной группы.

При обследовании не выявлено факторов риска ЭД у 40 % пациентов. У 53,3 % выявлены васкулогенные факторы, а у 6,7 % нейрогенные (диагр. 59).

¹⁷ Представлена частота положительных ответов

Диаграмма 59

Факторы риска ЭД (n=15)

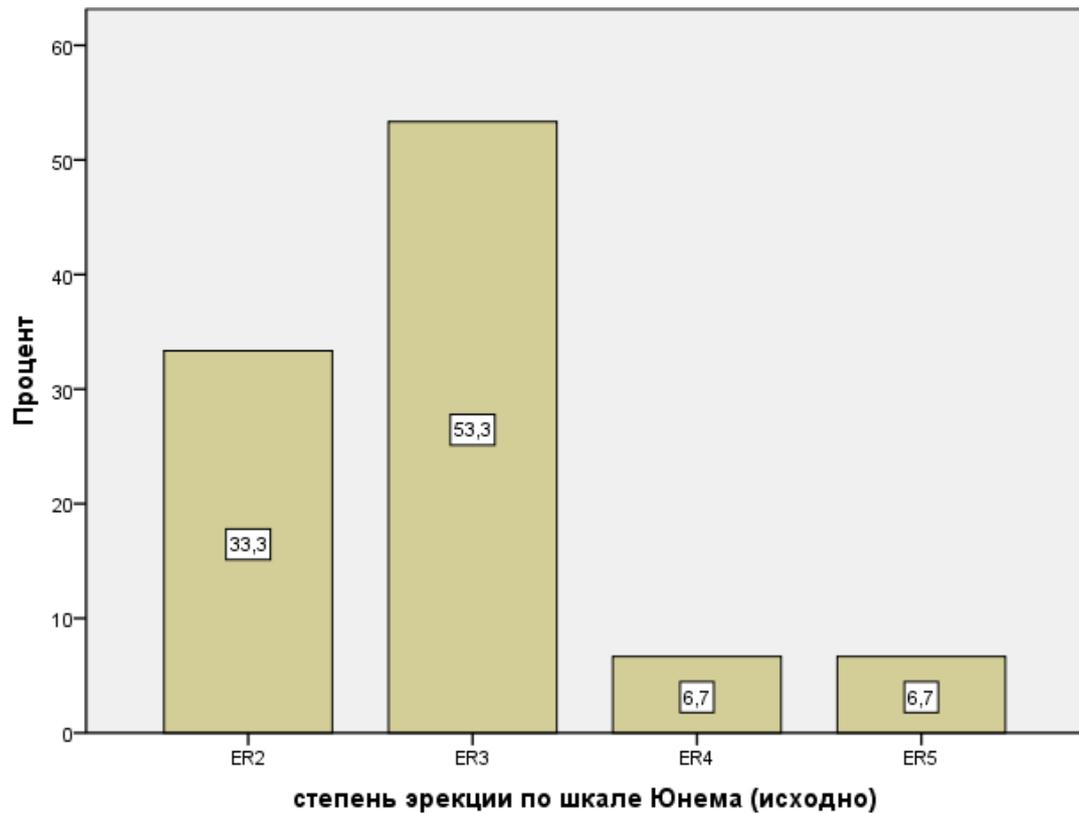


Всем пациентам была выполнена фармакодупплерография сосудов полового члена с ПГЕ1.

Клинический результат исследования представлен на диагр. 60.

Диаграмма 60

Клинический результат фармакодуплерографии сосудов полового члена
(n=15)

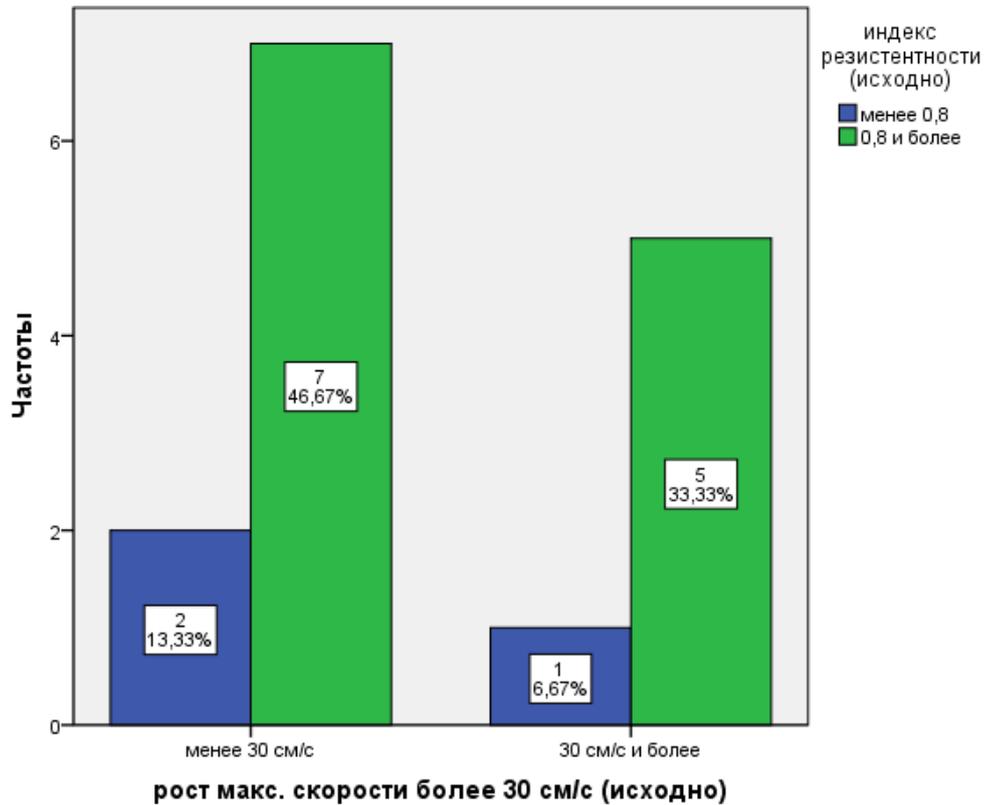


У 5 (33,3%) пациентов установлена степень эрекции – ER2, у 8 (53,3%) – ER3, у 1 (6,7%) – ER4, у 1 (6,7%) – ER5.

Скорость кровотока и индекс резистентности по результатам фармакодуплерографии представлен на диагр. 61.

Диаграмма 61

Результаты фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=15)



По данным фармакодупплерографии сосудов полового члена получены различные сочетания прироста скорости кровотока и индекса резистентности, однако значимых различий между группами не выявлено ($p=0,659$)¹⁸.

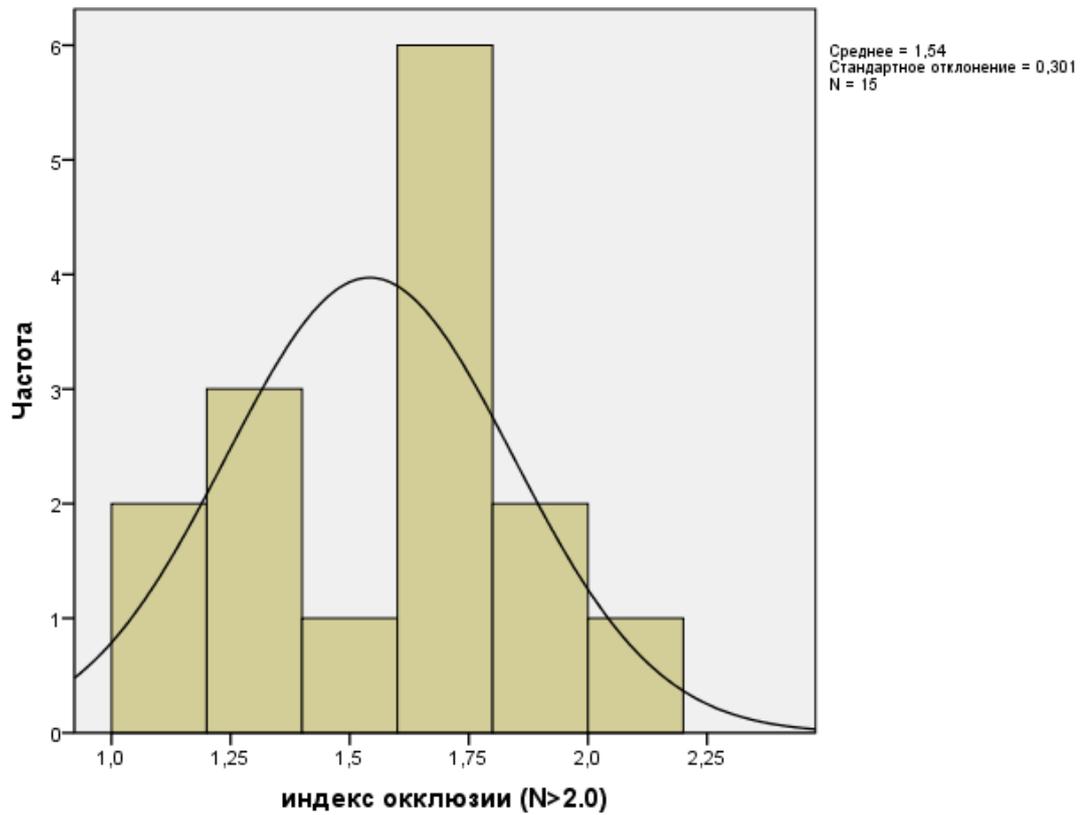
Также, как и предыдущих группах, дополнительно пациентам проводилось исследование на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01».

Результаты представлены на диагр. 62,63.

¹⁸ Применен критерий хи-квадрат

Диаграмма 62

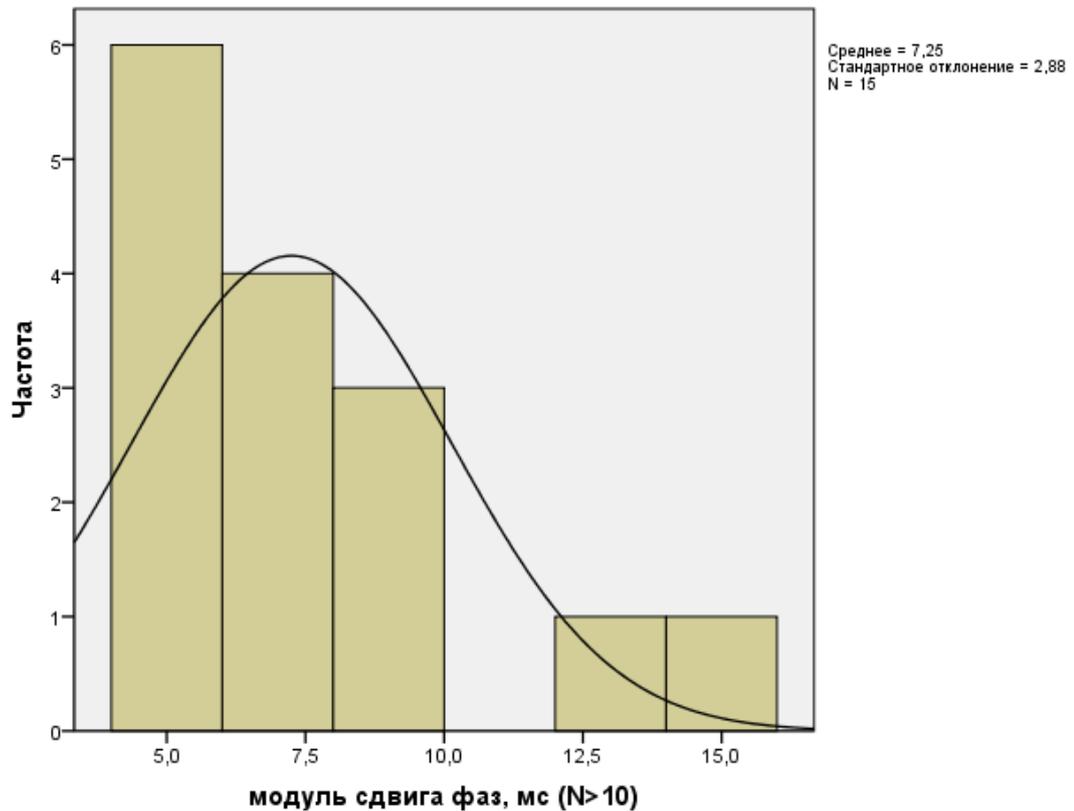
Индекс окклюзии (при исследовании на аппарате «АнгиоСкан-01») (n=15)



Индекс окклюзии составил $1,54 \pm 0,301$.

Диаграмма 63

Модуль сдвига фаз, мс (при исследовании на аппарате «АнгиоСкан-01»)
(n=15)



Модуль сдвига фаз – $7,25 \pm 2,88$, мс.

Таким образом, как и в двух предыдущих группах, по данным обследования подтверждено нарушение кровообращения, как на системном, так и на локальном уровне.

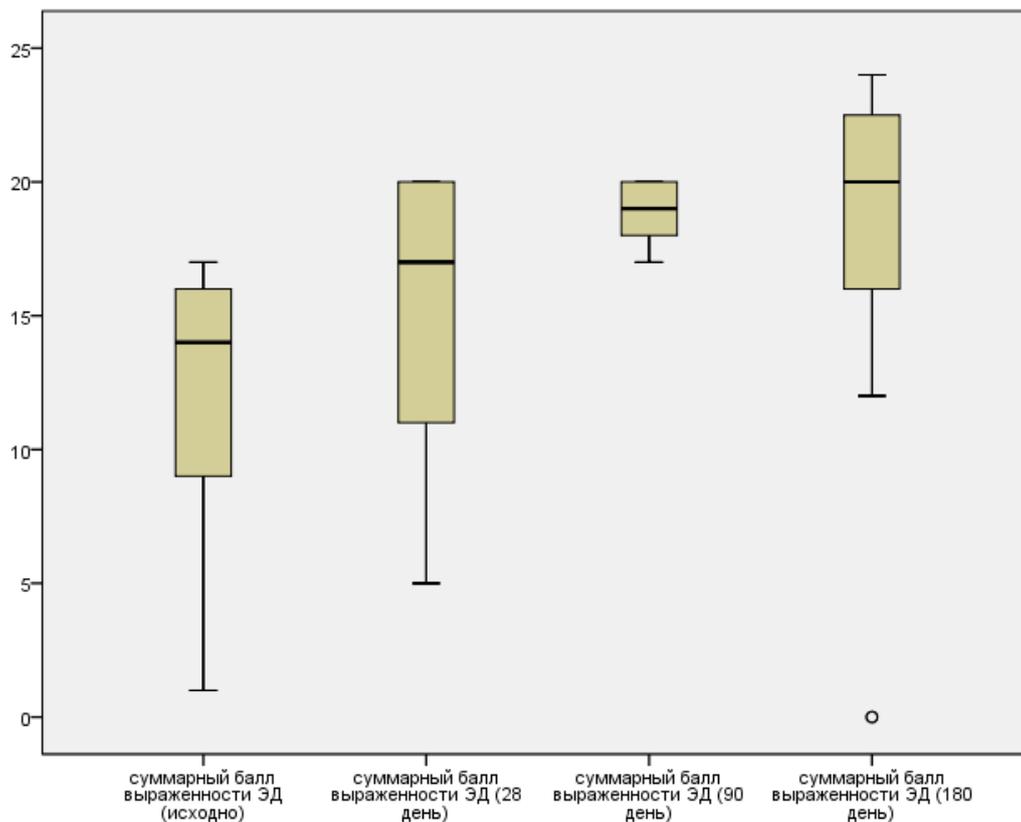
Результаты применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной CaCl_2 в лечении ЭД

Всем пациентам проведено лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной 10% раствором CaCl_2 . Контрольное наблюдение пациентов, получавших лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной 10% раствором кальция хлорида, проводили через 28 дней после первой инъекции, через 90 и 180 дней после начала лечения.

Изменение симптомов ЭД в процессе лечения было уточнено по шкале МИЭФ-5 и SEP. Результаты анкетирования в контрольные сроки наблюдения в сравнении с исходными данными представлены на диагр. 64,65.

Диаграмма 64

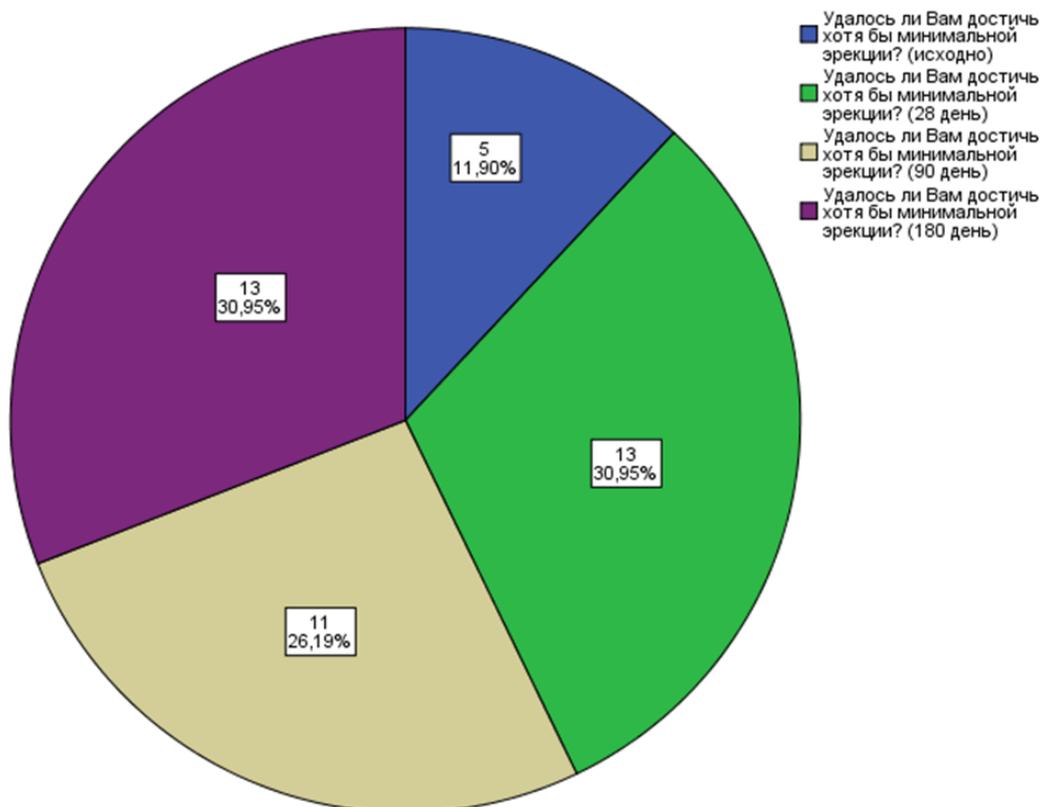
Динамика показателей шкалы МИЭФ-5 (n=15)



По данным контрольного наблюдения отмечено значимое повышение суммарного балла эректильной функции по данным шкалы МИЭФ-5 ($p=0,002$)¹⁹.

Диаграмма 65

Динамика результатов анкетирования по шкале SEP ($n=15$)²⁰



После применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной кальция хлоридом, отмечено статистически значимое увеличение способности достижения минимальной эрекции в течение всего времени наблюдения ($p=0,001$). Отмечено увеличение способности к пенетрации ($p=0,392$). Отмечено значимое увеличение количества пациентов, которым удалось сохранить эрекцию достаточно долго ($p=0,058$). Также значимо возросло

¹⁹ Применен критерий Фридмана

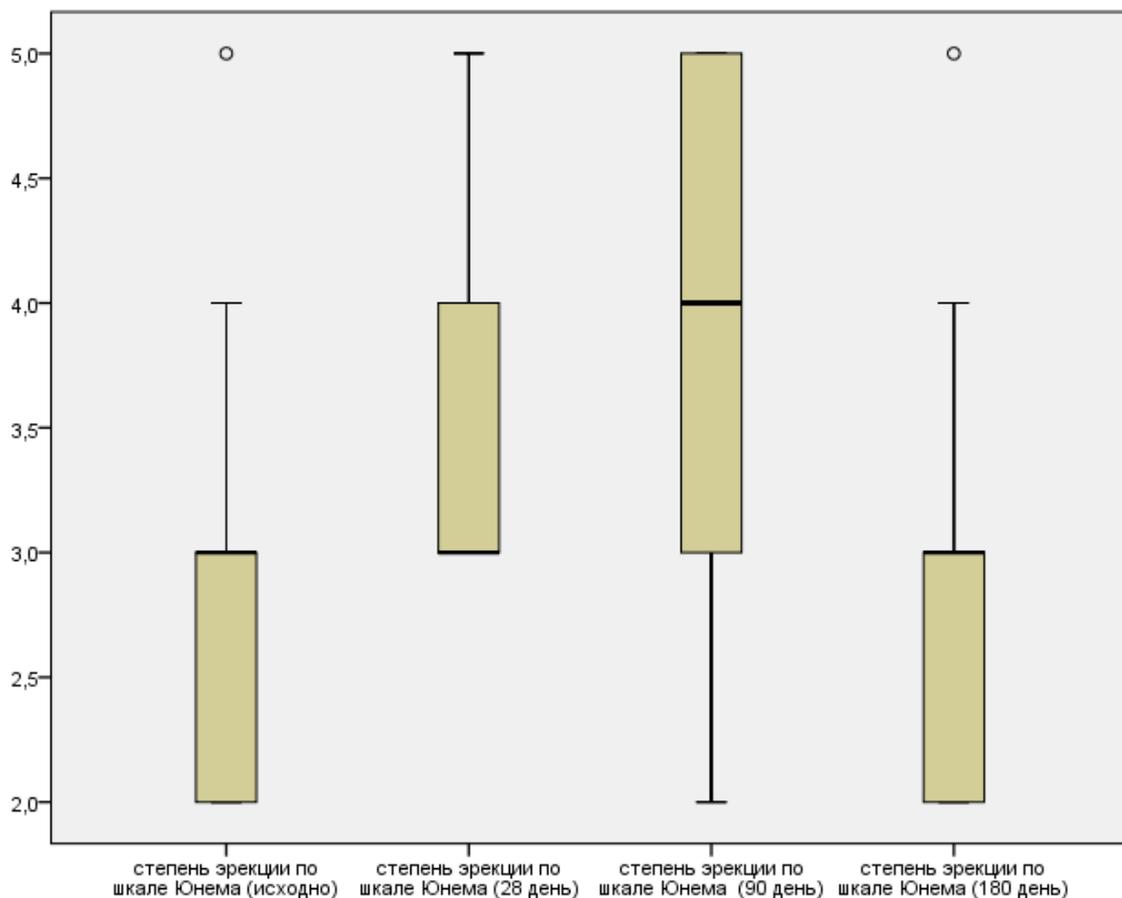
²⁰ Представлена частота положительных ответов

число пациентов, которые стали удовлетворены силой эрекции ($p=0,003$). Значимо возросла удовлетворенность половым актом в целом ($p=0,003$).

Всем пациентам в контрольные сроки (28, 90 и 180 дней) была выполнена фармакодупплерография сосудов полового члена с ПГЕ1. Результаты исследований и сравнение с исходными данными представлены на диагр. 66.

Диаграмма 66

Динамика клинического результата фармакодупплерографии сосудов полового члена (n=15)



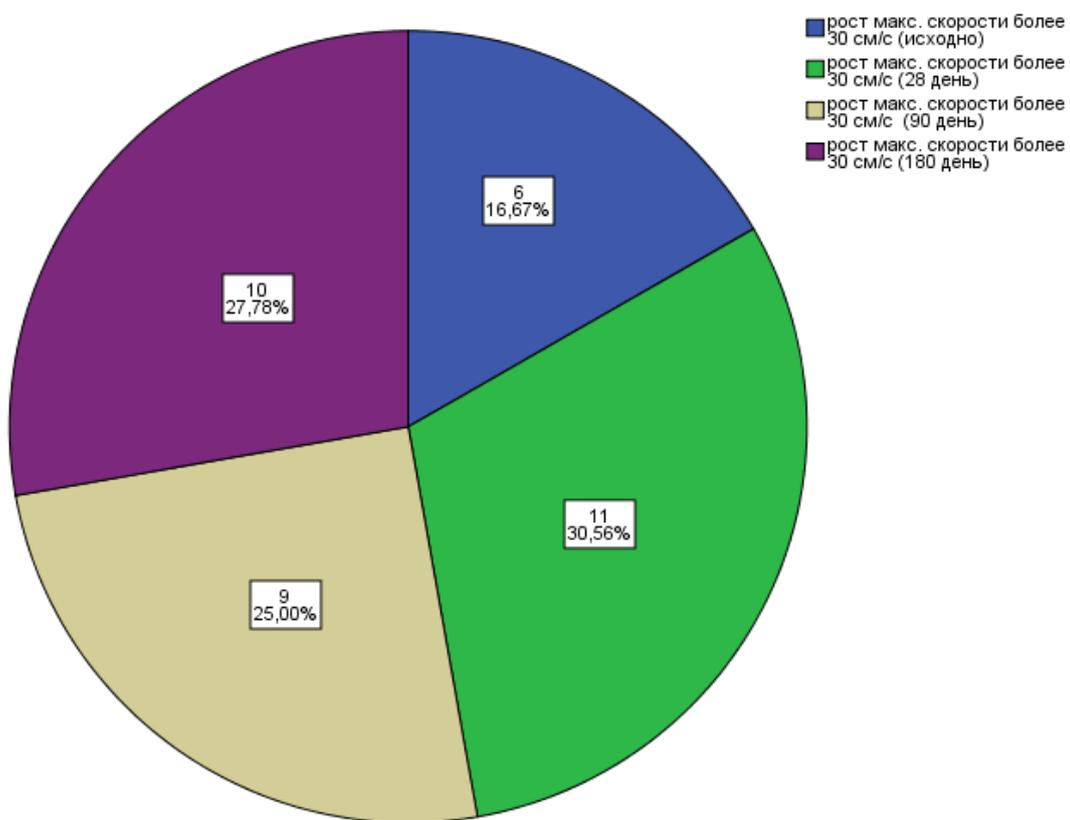
У пациентов, получавших лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной 10% раствором кальция

хлорида, отмечено значимое улучшение клинического результата в ответ на введение ПГЕ1 ($p=0,004$)²¹.

Динамика максимальной скорости кровотока и индекс резистентности после введения ПГЕ1 по результатам фармакодупплерографического исследования представлены на диагр. 67,68.

Диаграмма 67

Динамика максимальной скорости кровотока при фармакодупплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=15)

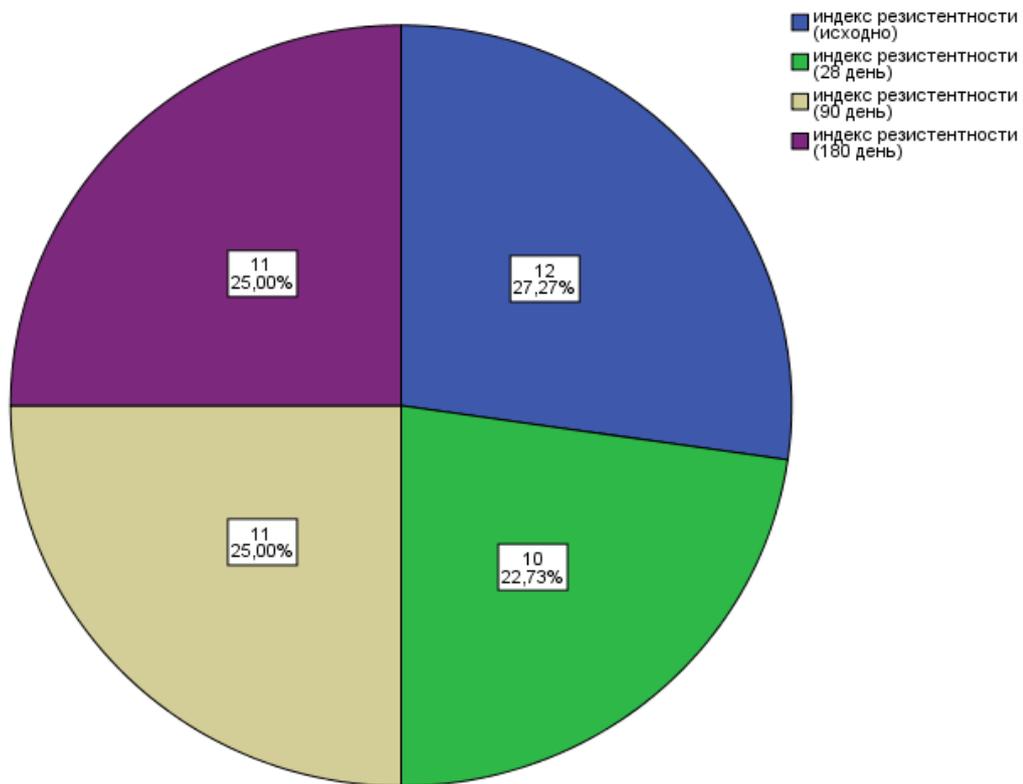


В группе отмечено повышение числа пациентов с повышением максимальной скорости кровотока на 30 см/с и более после инъекции ПГЕ1 ($p=0,261$).

²¹ Применен критерий Фридмана

Диаграмма 68

Динамика индекса резистентности при фармакодоплерографии сосудов полового члена с ПГЕ1 (n=15)

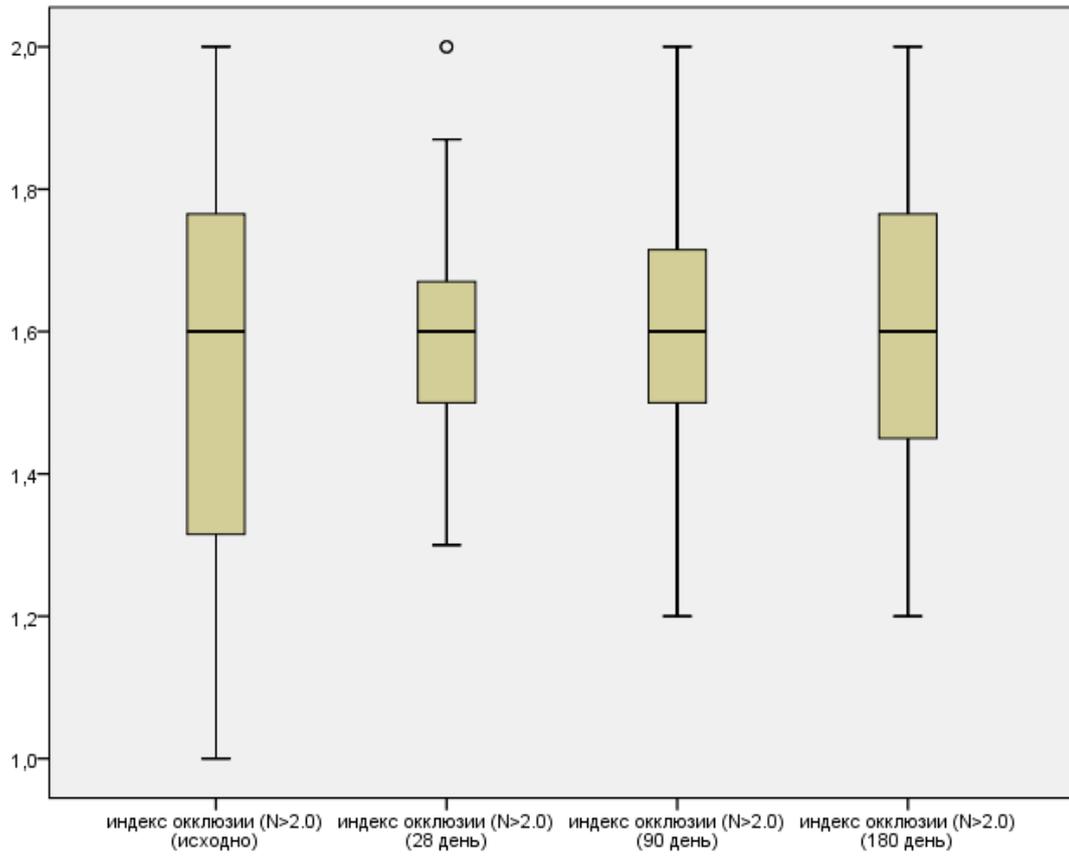


Отмечено увеличение количества пациентов с индексом резистентности 0,8 и более на фоне применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной 10% раствором кальция хлорида ($p=0,872$).

Результаты исследования на аппарате «АнгиоСкан-01» представлены на диагр. 69,70.

Диаграмма 69

Динамика индекса окклюзии (n=30)

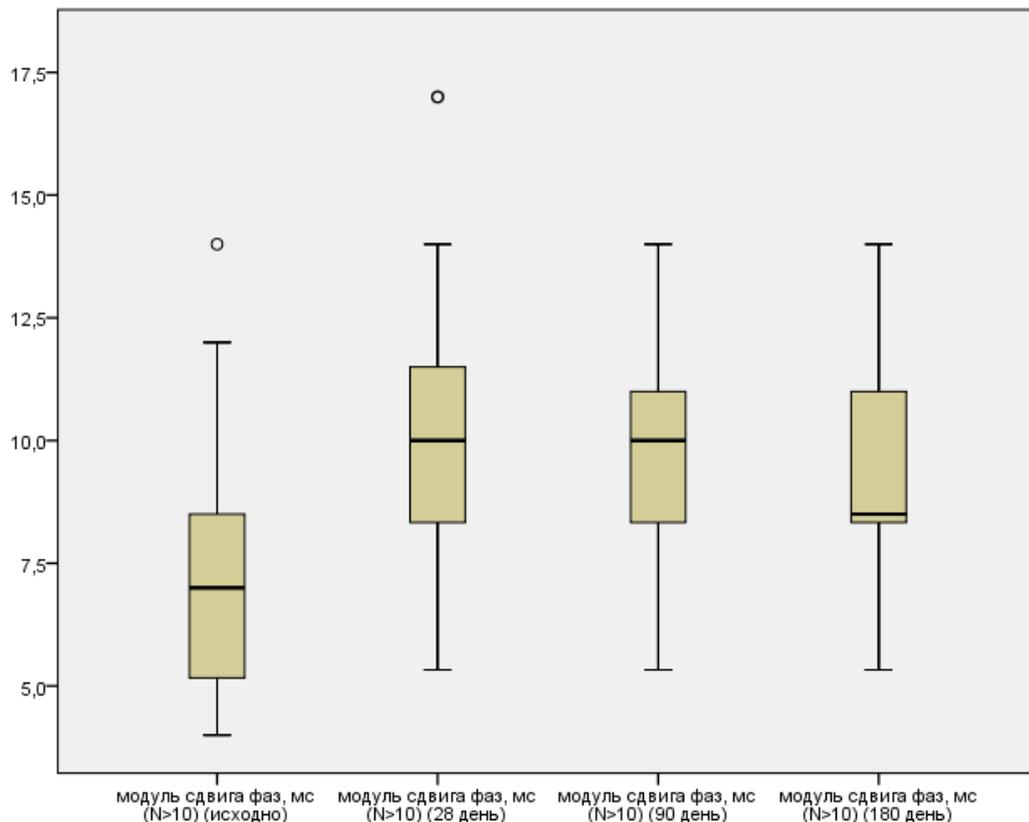


Не отмечено значимых изменений индекса окклюзии ($p=0,95$)²².

²² Применен критерий Фридмана

Диаграмма 70

Динамика модуля сдвига фаз (n=30)



Отмечено значимое изменение модуля сдвига фаз ($p=0,001$).

Эффективность применения АОТ, неактивированной 10 % раствором кальция хлорида у больных с эректильной дисфункцией, демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример 3.

Больной М., 35 лет, а/к № 3016, обратился в клинику урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 08.08.2013 года с жалобами на нарушение эрекции, отсутствие регулярных утренних эрекций. Данные жалобы отмечает в течение полугода. Спиртные напитки употребляет 2-3 раза в неделю. Не курит. Не женат. Постоянной половой партнерши не имеет. Обращался однократно к урологу с данной проблемой по месту жительства. Назначено обследование, которое не

прошел. Самостоятельно принимал несколько раз ингибиторы ФДЭ-5 с незначительным эффектом.

По данным проведенного обследования: при исходном анкетировании сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 14 баллов, по SEP (профиль половых отношений) 2 балла.

В биохимическом анализе крови: холестерин общий 4,8 ммоль/л, холестерин ЛПНП 1,94 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,72 ммоль/л, триглицериды 0,94 ммоль/л, индекс атерогенности 3,3. Общий анализ крови: глюкоза 4,8 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 19,6 нг/мл.

При фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 отмечается незначимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в обеих кавернозных артериях после фармакологической нагрузки по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER3 по шкале Юнема. Детумесценция через 35 минут (таблица 25 и рисунок 19).

Таблица 25. Данные фармакодупплерографии сосудов полового члена исходно.

Больной М., 35 лет, а/к № 3016

Параметры	Vps (см.сек)	Ved (см.сек)	RI
Кавернозная артерия (левая)	17,9	1,9	0,89
Кавернозная артерия (правая)	21,9	1,9	0,91
После нагрузки 5мкг Простагландина E1 достигнута эрекция ER3			
Кавернозная артерия (левая)	19,2	0,7	0,96
Кавернозная артерия (правая)	22,3	0,7	0,97

Линейная скорость кровотока по глубокой тыльной вене до 6 см/сек.

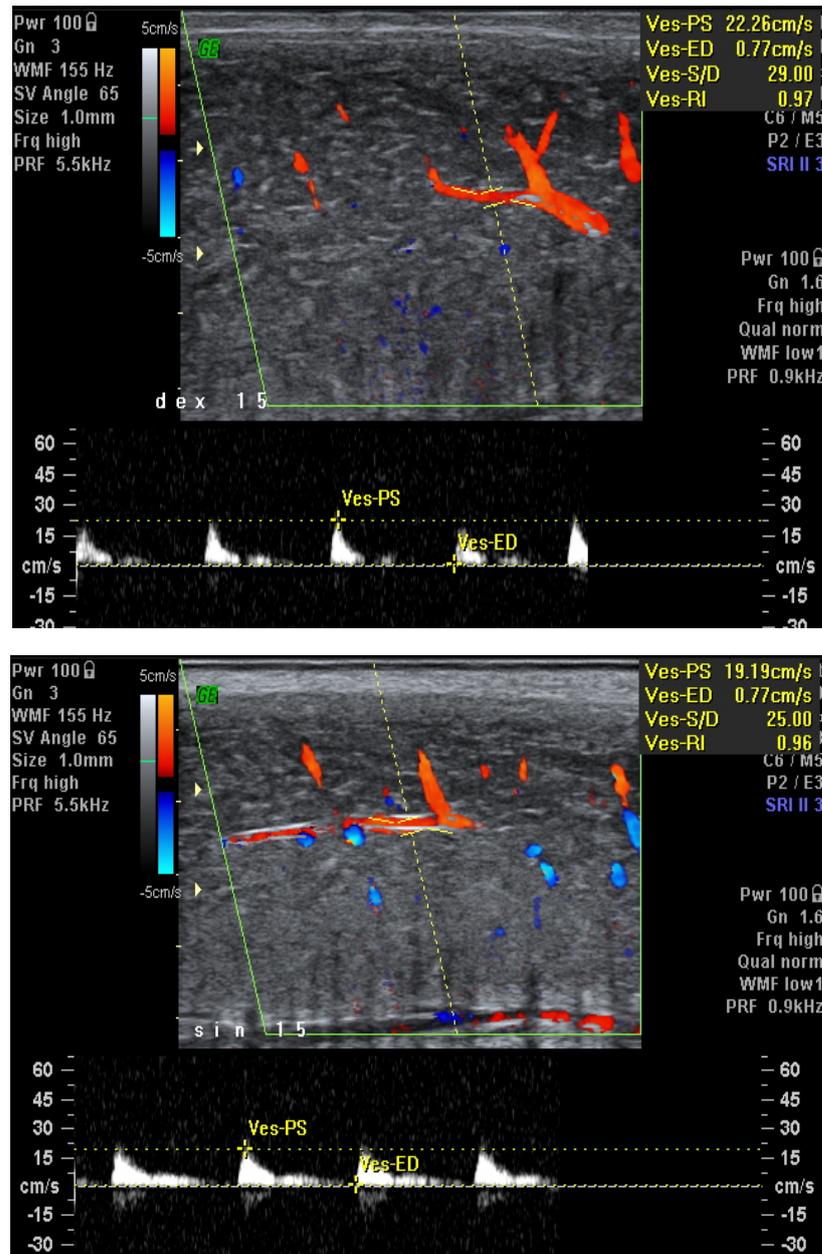


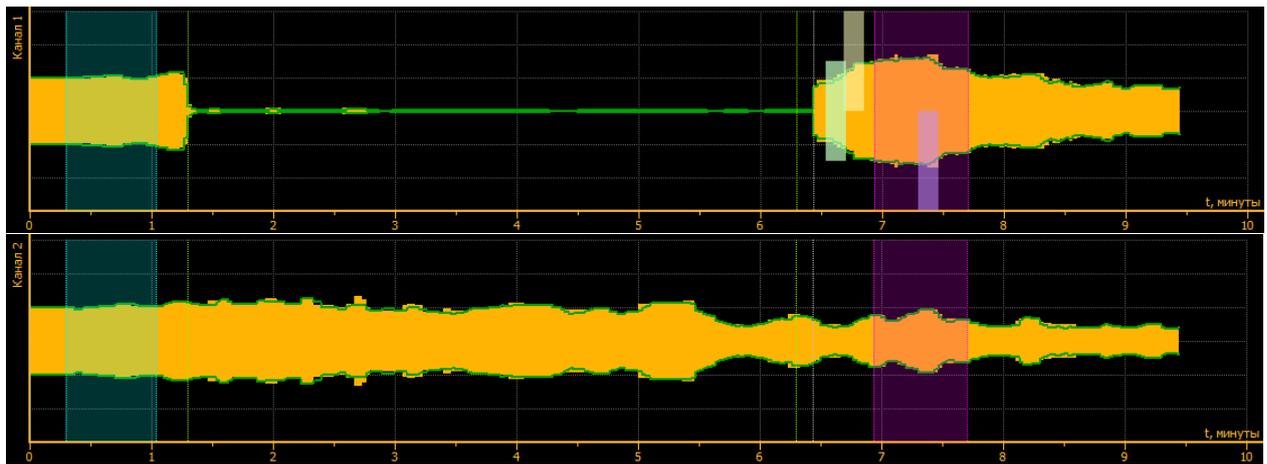
Рисунок 19. Фармакодупплерография сосудов полового члена исходно.

Больной М., 35 лет, а/к № 3016

При оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» окклюзионная проба выявила выраженные нарушения в крупных мышечных артериях, тогда как прирост амплитуды сигнала равен 2.0, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия в мелких резистивных артериях(микроциркуляции)(таб.26,рис.20).

Таблица 26. Данные оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно. Больной М., 35 лет, а/к № 3016

Параметр	Индекс окклюзии по амплитуде	Модуль сдвига фаз (мс)
Норма	> 2,0	> 10 мс
Измеренное значение	= 2,0	= -8,1 мс



Параметр	Норма	Измеренное значение	Заключение
Индекс окклюзии по амплитуде	Индекс окклюзии > 2,0, Модуль сдвига фаз > 10 мс	Индекс окклюзии = 2,0, Сдвиг фаз = -8,1 мс	Окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия в крупных мышечных артериях, тогда как прирост амплитуды сигнала в мелких резистивных был более 2.0. Такой тип нарушений выявляется, как правило, у лиц старше 60 лет и связан с высокой жесткостью артерий мышечного типа. Прирост амплитуды сигнала равен 2.0, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). При этом сдвиг фазы составил -8.1 мс, что указывает на нарушенную функцию эндотелия в крупных мышечных артериях.

Рисунок 20. Оценка эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно. Больной М., 35 лет, а/к № 3016

На основании полученных данных, был установлен диагноз: эректильная дисфункция артериогенного генеза.

В качестве терапии больному было выполнено интракавернозное введение неактивированной АОТ по предложенной методике: 06.09.13, 13.09.13 и 20.09.13 года.

При контрольном обследовании 29.12.2013 г. через 90 дней после первой манипуляции жалобы уменьшались, отмечает улучшение качества эрекции, возобновление утренних и ночных эрекции. Появилась постоянная партнерша. Половые контакты от 2 до 3 раз в неделю. Занимается спортом, не злоупотребляет спиртными напитками.

В биохимическом анализе крови: холестерин общий 5,0 ммоль/л, холестерин ЛПНП 1,84 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,87 ммоль/л, триглицериды 1,27 ммоль/л, индекс атерогенности 2,2. Общий анализ крови: глюкоза 5,0 ммоль/л. Коагулограмма, общий анализ мочи в пределах нормальных значений. Тестостерон общий 21,0 нг/мл.

По данным повторного анкетирования на 90 день после первой манипуляции сумма баллов по шкале МИЭФ-5 составила 22 балла, по SEP (профиль половых отношений) 4 балла.

При контрольной фармакодупплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 на 90 день отмечается значимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в обеих кавернозных артериях по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER5 по шкале Юнема. Детумесценция через 1 час 30 минут (таблица 27 и рисунок 21).

Таблица 27. Данные фармакодупплерографии сосудов полового члена на 90 день от начала лечения. Больной М., 35 лет, а/к № 3016

Параметры	Vps (см.сек)	Ved (см.сек)	RI
Кавернозная артерия (левая)	6,7	1,0	0,85
Кавернозная артерия (правая)	8,6	1,2	0,86
После нагрузки 5мкг Простагландина E1 достигнута эрекция ER5.			
Кавернозная артерия (левая)	47,8	0,6	0,99
Кавернозная артерия (правая)	43,5	0,6	0,99

Линейная скорость кровотока по глубокой тыльной вене до 5 см/сек.

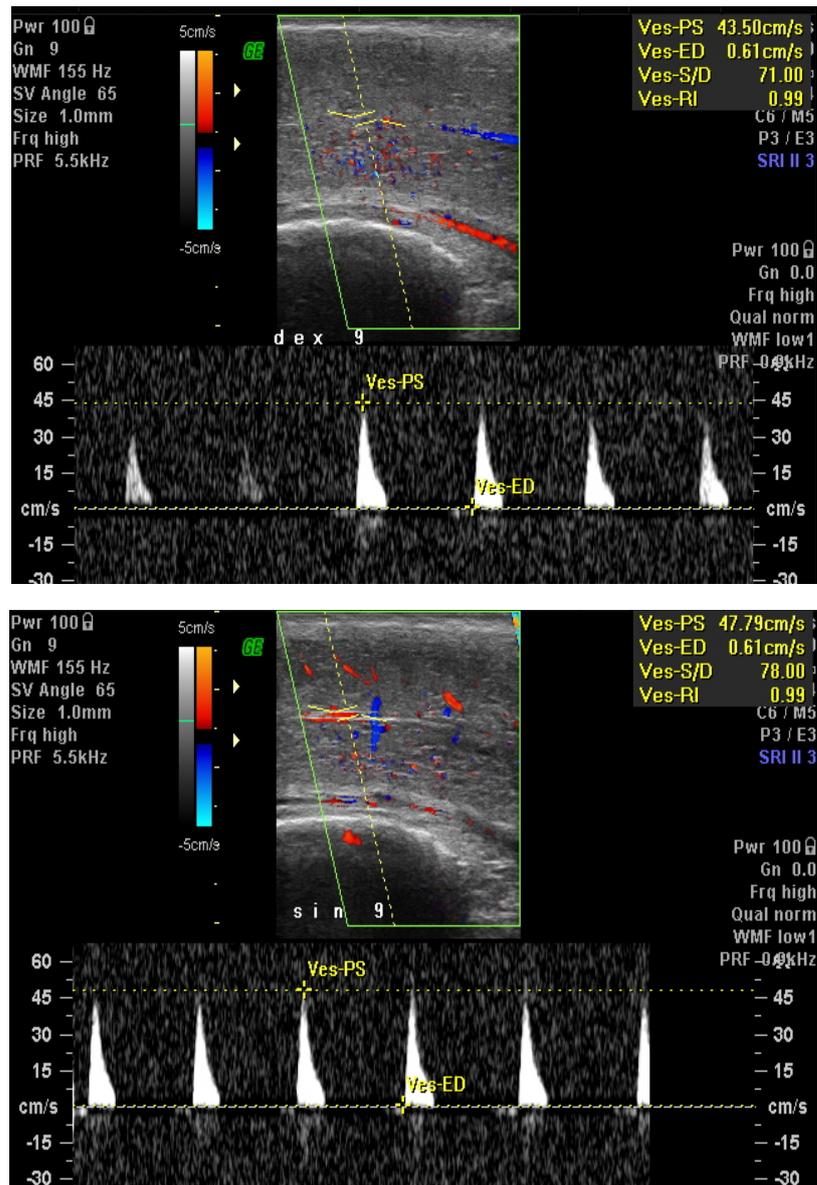
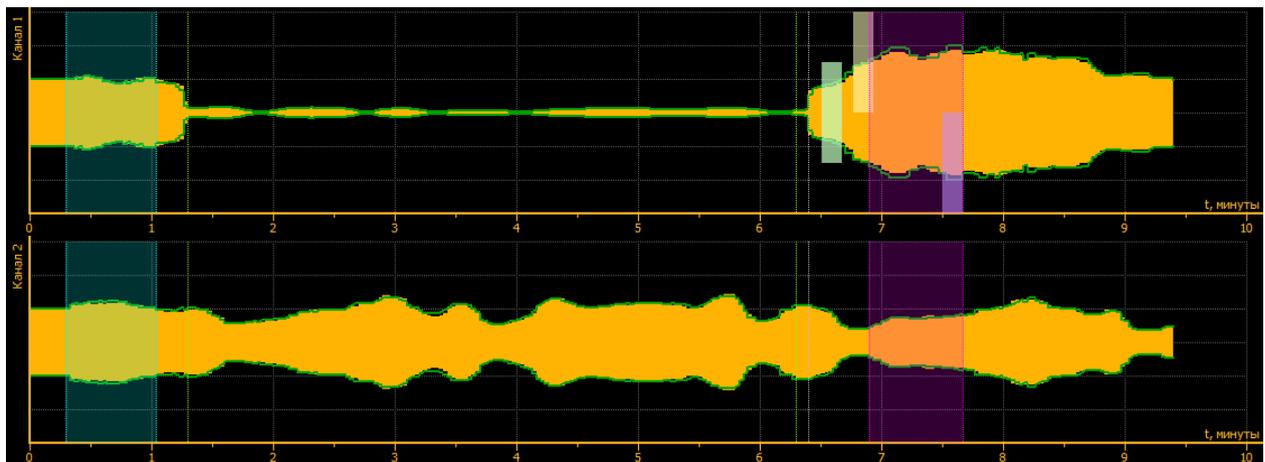


Рисунок 21. Фармакодупплерография сосудов полового члена на 90 день от начала лечения. Больной М., 35 лет, а/к № 3016

При контрольной оценке эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 90 день лечения окклюзионная проба не выявила нарушений функции эндотелия (таблица 28 и рисунок 22).

Таблица 28. Данные оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 90 день от начала лечения. Больной М., 35 лет, а/к № 3016

Параметр	Индекс окклюзии по амплитуде	Модуль сдвига фаз (мс)
Норма	> 2,0	> 10 мс
Измеренное значение	= 2,8	= 11,3 мс



Параметр	Норма	Измеренное значение	Заключение
Индекс окклюзии по амплитуде	Индекс окклюзии > 2,0, Модуль сдвига фаз > 10 мс	Индекс окклюзии = 2,8, Сдвиг фаз = - 11,3 мс	Окклюзионная проба не выявила нарушений функции эндотелия. По данным, полученным в ходе выполнения окклюзионного теста, прирост амплитуды осцилляций сигнала составил 2,8, что свидетельствует о сохранении функции эндотелия в мелких резистивных артериях. Сдвиг фазы (запаздывание сигнала по сосудам руки, где выполнялась проба) равен -11,3 мс. Величина сдвига фазы свидетельствует о нормальной функции эндотелия в крупных артериях мышечного типа.

Рисунок 22. Оценка эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» на 90 день от начала лечения. Больной М., 35 лет, а/к № 3016

Данный клинический пример демонстрирует эффективность применения АОТ, неактивированной 10 % раствором кальция хлорида в лечении больных с васкулогенной эректильной дисфункцией артериогенного генеза. Значимые изменения зафиксированы на 90 день от начала лечения с сохранением на 180 день наблюдения, что подтверждают полученные данные.

По результатам опросников МИЭФ-5: исходно 14 баллов, после проведенного лечения 22 балла, SEP (профиль половых отношений) исходно 2 балла, на 90 день от начала лечения 4 балла. Восстановление утренних эрекций. Показатели в биохимическом анализе крови, общем анализе крови, общем анализе мочи в пределах нормальных значений. Коагулограмма без изменений. Уровень общего тестостерона 21,0 нг/мл в сравнении с исходным - 19,6 нг/мл.

При фармакодуплерографии сосудов полового члена с интракавернозным введением 5 мкг ПГЕ1 исходно отмечается незначимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в обеих кавернозных артериях после фармагрузки по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER3 по шкале Юнема, детумесценция наступила через 35 минут.

На 90-й день после начала лечения отмечается значимое повышение пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в обеих кавернозных артериях по сравнению с базовыми показателями. Во время проведения фармакологического теста с 5 мкг ПГЕ1 достигнута эрекция степени ER5 по шкале Юнема, детумесценция наступила через 1 час 30 минут.

По данным оценки эндотелиальной функции на аппаратном комплексе «АнгиоСкан-01» исходно окклюзионная проба выявила выраженные нарушения в крупных мышечных артериях, тогда как прирост амплитуды сигнала равен 2.0, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). На 90-й день с начала лечения окклюзионная проба не выявила нарушений функции эндотелия.

При введении аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, неактивированной 10% раствором кальция хлорида мы получили положительный эффект в более поздние сроки (90-й день) наблюдения у пациента с васкулогенной эректильной дисфункцией артериогенного генеза.

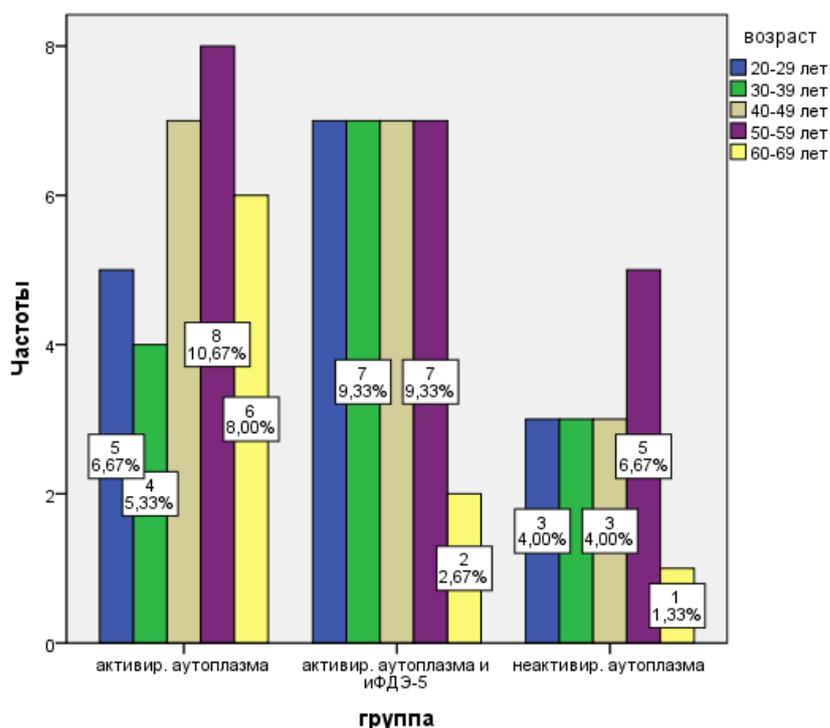
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе мы исследовали применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. Пациенты случайным образом были разделены (рандомизированы) на 3 группы и получали АОТ активированную кальция хлоридом в монотерапии и в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5, а также неактивированную АОТ.

Таким образом, первой группе пациентов, состоящей из 30 человек (40%), вводили активированную АОТ, второй группе вместе с введением активированной АОТ назначили ингибиторы ФДЭ-5 – 30 человек (40%), третьей группе, состоящей из 15 человек (20%), назначали неактивированную АОТ.

Возраст группы пациентов составил $43,7 \pm 13$ лет. Распределение возраста пациентов в группах представлено на диаграмме 71.

Диаграмма 71. Возраст пациентов, получавших лечение аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (n=75)

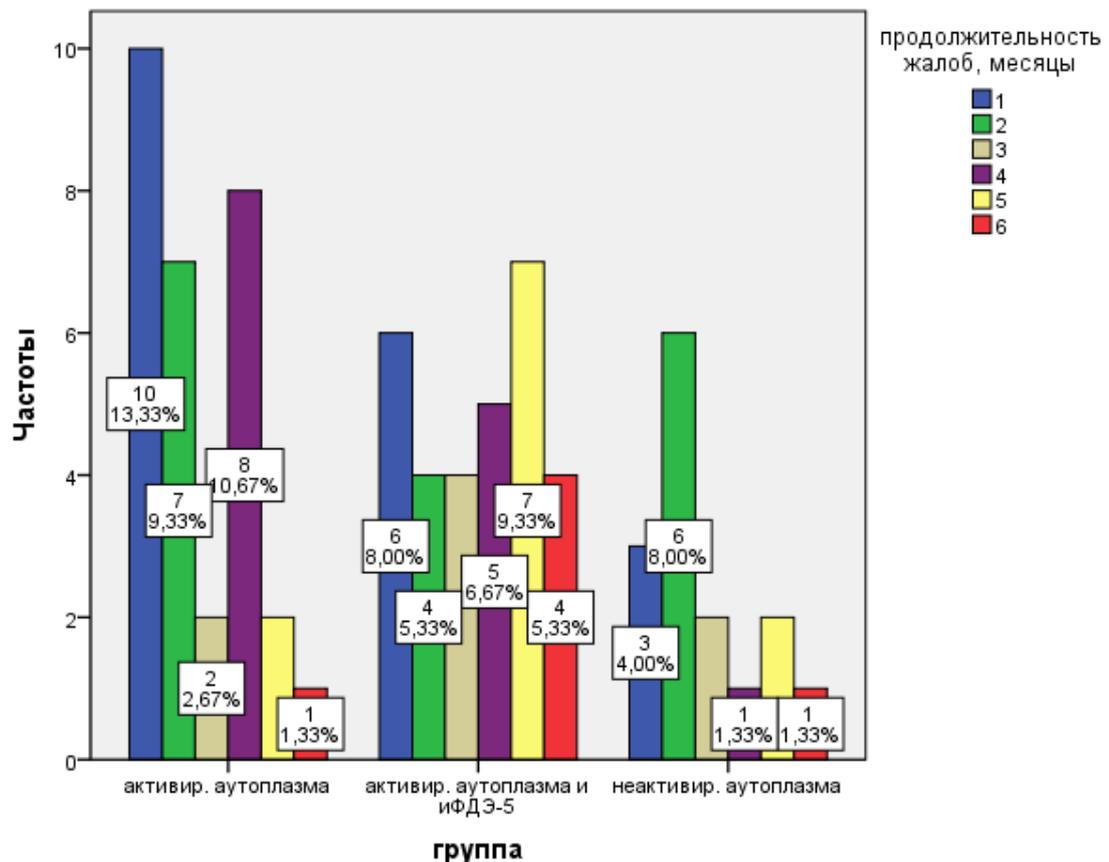


Значимых различий в распределении возраста между группами не выявлено ($p=0,833$).²³

Все пациенты предъявляли жалобы на ЭД. Продолжительность жалоб составила $2,9 \pm 1,6$ месяцев. Распределение продолжительности жалоб в группах представлено на диагр. 72.

Диаграмма 72

Продолжительность жалоб на ЭД в группах (n=75)



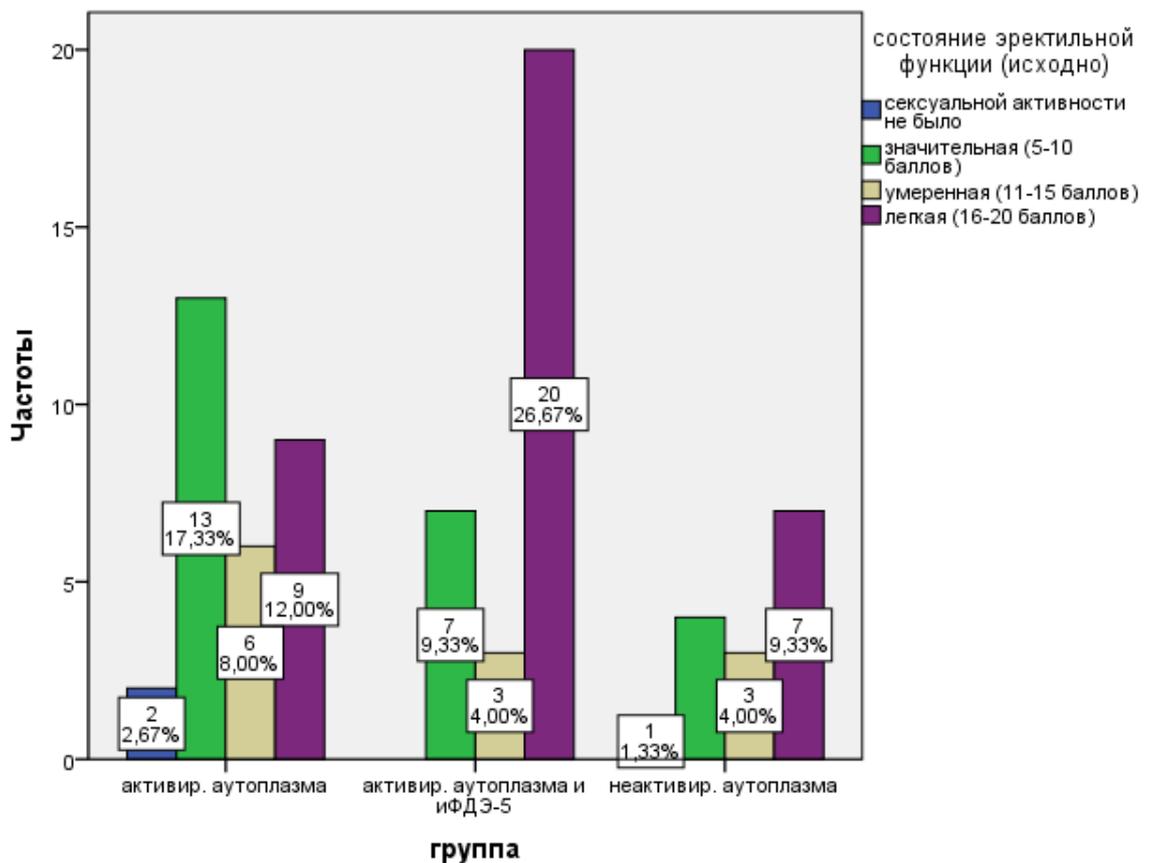
Значимых различий в группах, применявших различные варианты АОТ не выявлено ($p=0,273$).

²³ Применен критерий хи-квадрат

Симптоматика была уточнена по шкале МИЭФ-5 и SEP. Сумма баллов по шкале МИЭФ-5 исходно составила 15 (4-20)²⁴. Результаты анкетирования в группах представлены на диагр. 73.

Диаграмма 73

Степень тяжести ЭД по шкале МИЭФ-5 (n=75)



Распределение пациентов по степени тяжести эректильной дисфункции в группах не имело статистически значимых различий ($p=0,154$).

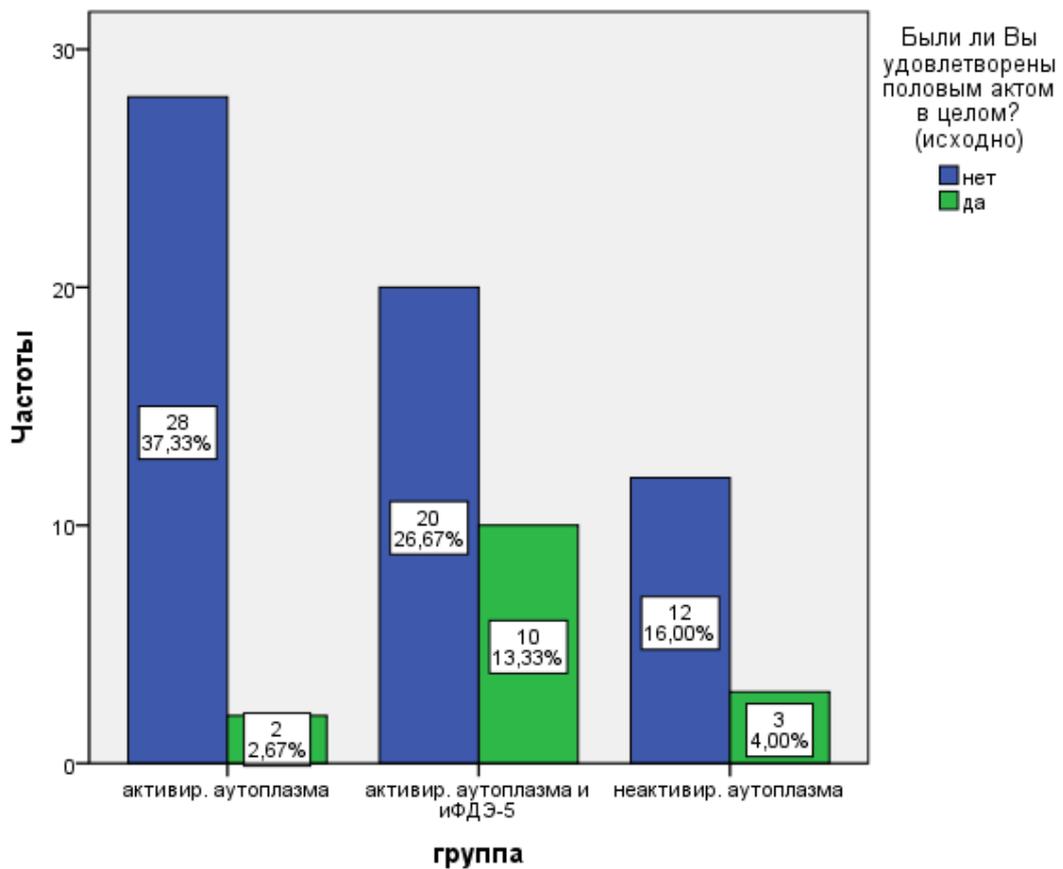
Группы не различались по способности достичь минимальной эрекции ($p=0,509$), по способности к пенетрации ($p=0,561$), продолжительности эрекции ($p=0,567$), удовлетворённостью силой эрекции ($p=0,285$).

²⁴ Указана медиана, 5 и 95 перцентиль

В целом неудовлетворенность половым актом преобладала у пациентов, которым была выбрана монотерапия активированной плазмой ($p=0,036$) (диагр. 74).

Диаграмма 74

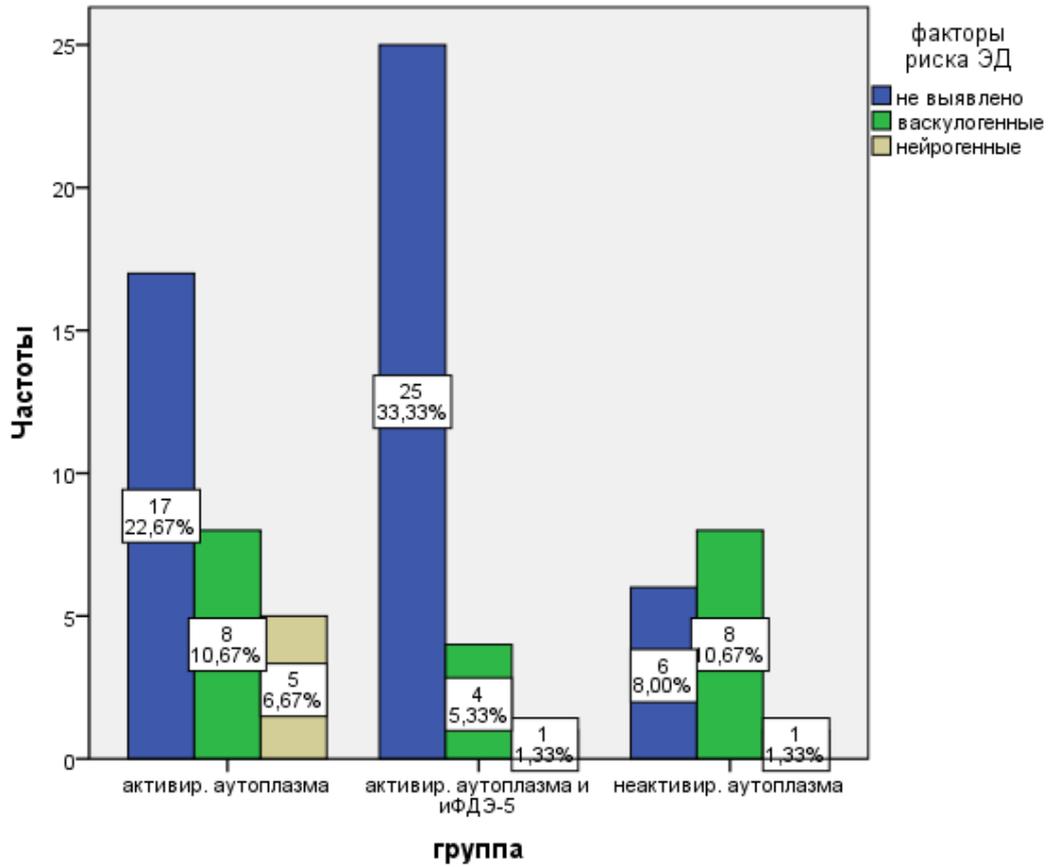
Удовлетворенность половым актом в целом ($n=75$)



При обследовании в группе, которой была назначена терапия активированной плазмой в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5, преобладали пациенты с отсутствием факторов риска ($p=0,015$) (диагр. 75). Частота васкулогенных и нейрогенных факторов в группах не различалась.

Диаграмма 75

Факторы риска ЭД (n=75)

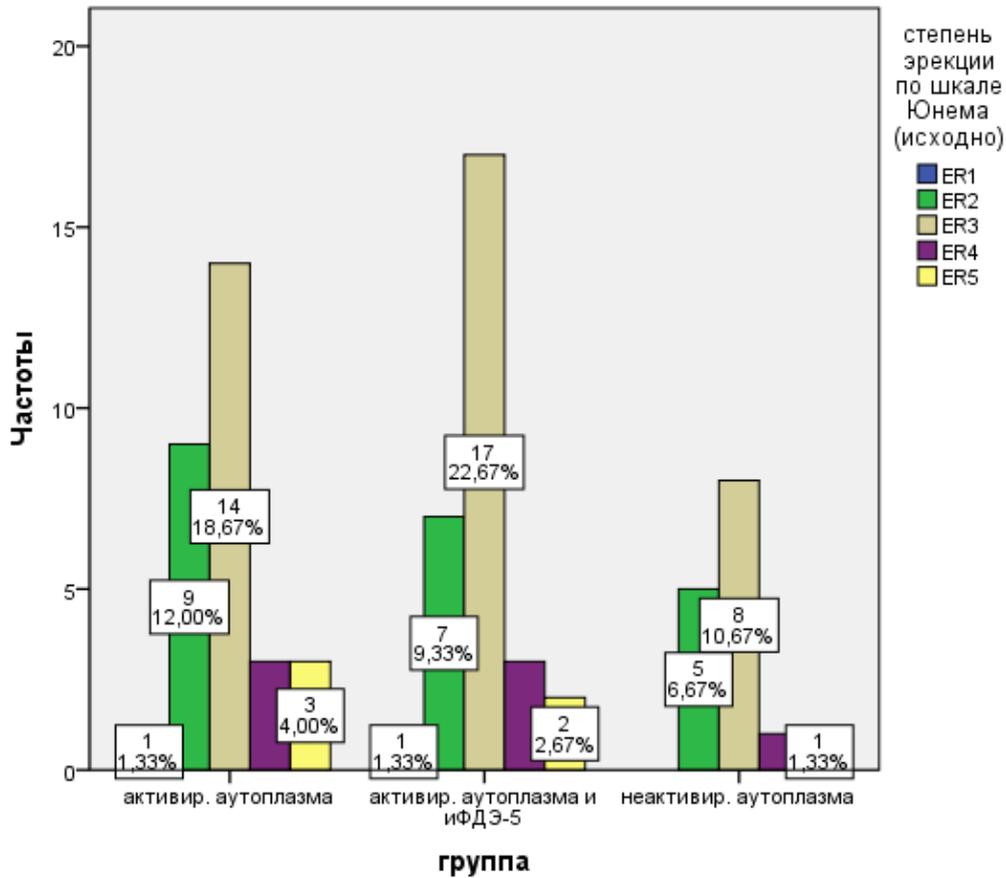


Всем пациентам была выполнена фармакодупплерография полового члена с ПГЕ1.

Клинический результаты исследования представлен на диагр. 76.

Диаграмма 76

Клинический результат фармакодупплерографии полового члена (n=75)

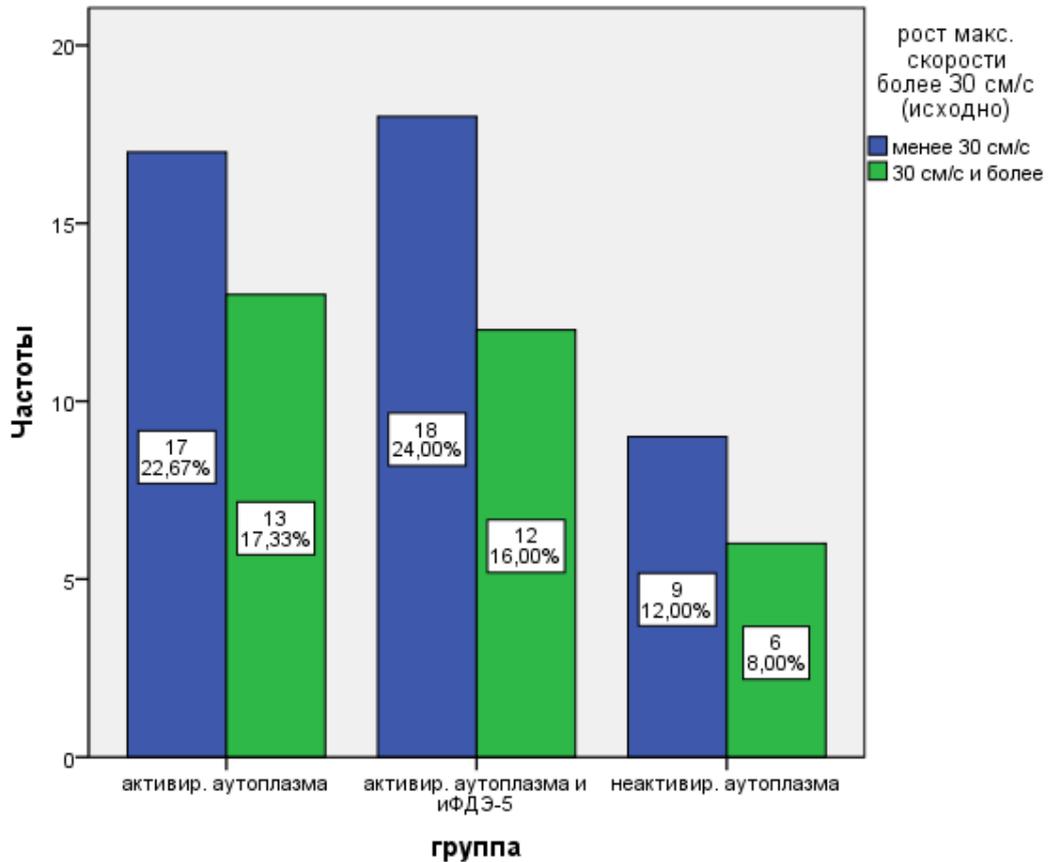


В ответ на интракавернозное введение ПГЕ1 степень наполнения и ригидности полового члена в группах не имела статистически значимых различий ($p=0,991$).

Прирост скорости кровотока и индекс резистентности в группах по результатам фармакодупплерографии представлен на диагр. 77 и 78.

Диаграмма 77

Прирост скорости кровотока при фармакодупплерографии полового члена с ПГЕ1 (n=75)

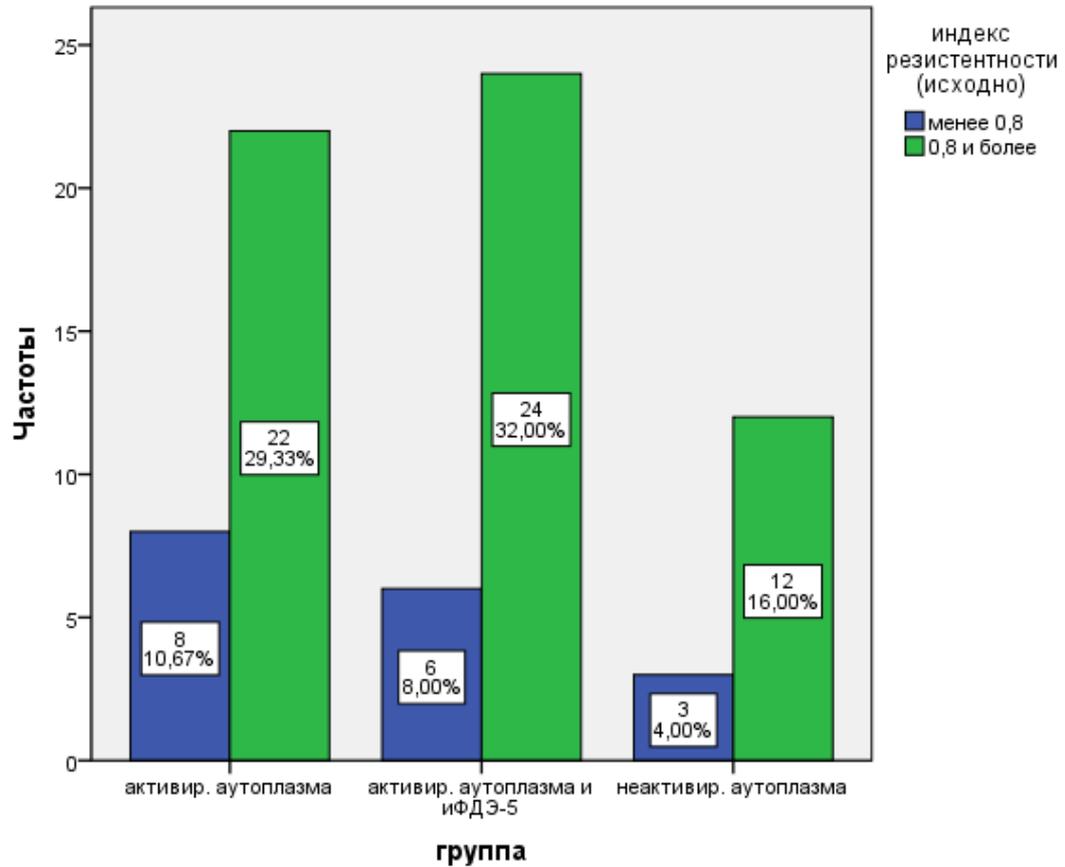


По данным фармакодупплерографии распределение пациентов с достаточным и недостаточным ростом скорости кровотока в кавернозных артериях не имело значимых различий ($p=0,96$)²⁵.

²⁵ Применен критерий хи-квадрат

Диаграмма 78

Индекс резистентности при фармакодоплерографии полового члена (n=75)

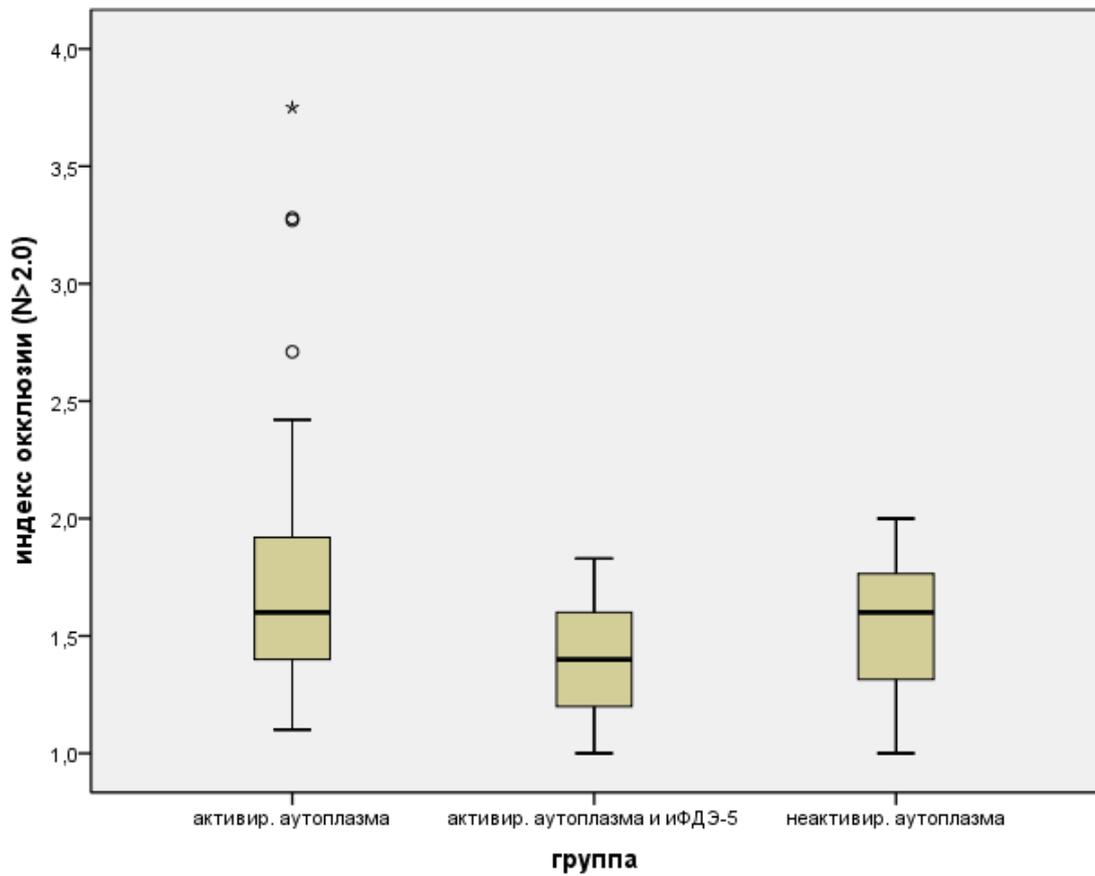


Показатели состоятельности венозного оттока в группах также не имели статистически значимых различий ($p=0,796$).

Дополнительно пациентам проводилось исследование на аппарате «АнгиоСкан -01» (диагр. 79,80).

Диаграмма 79

Индекс окклюзии у пациентов с ЭД (n=75)



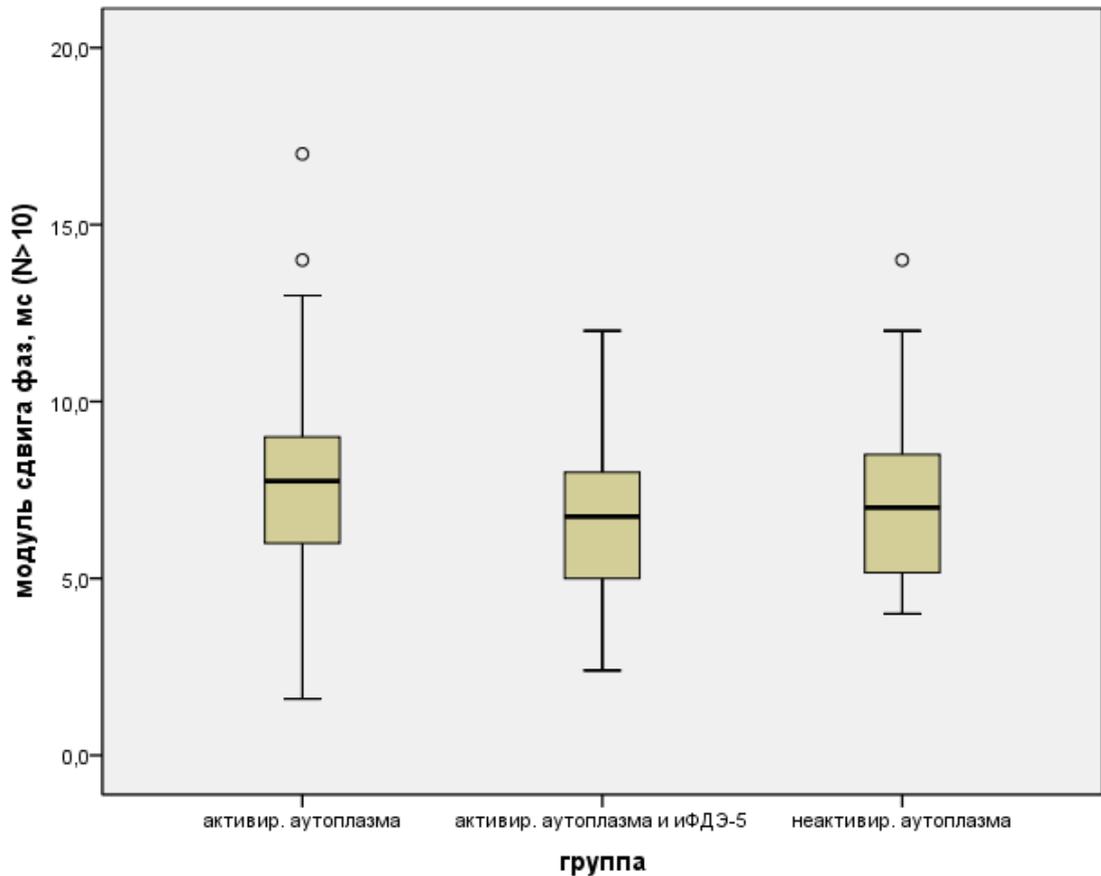
Индекс окклюзии составил $1,59 \pm 0,507$.

В группе, получавшей лечение активированной АОР в монотерапии, имелась тенденция к нормальному показателю ($p=0,018$).²⁶

²⁶ Применен критерий Крускала-Уоллиса

Диаграмма 80

Модуль сдвига фаз, мс (при исследовании на аппарате «АнгиоСкан - 01») (n=75)



Модуль сдвига фаз в группах не имел статистически значимых различий ($p=0,188$)²⁷. По данным обследования в группе отмечены выраженные нарушения в системе микроциркуляции.

Таким образом, перед началом лечения были сформированы группы, которые не имели значимых различий по данным клинического и объективных методов исследования.

²⁷ Применен критерий Крускалла-Уоллиса

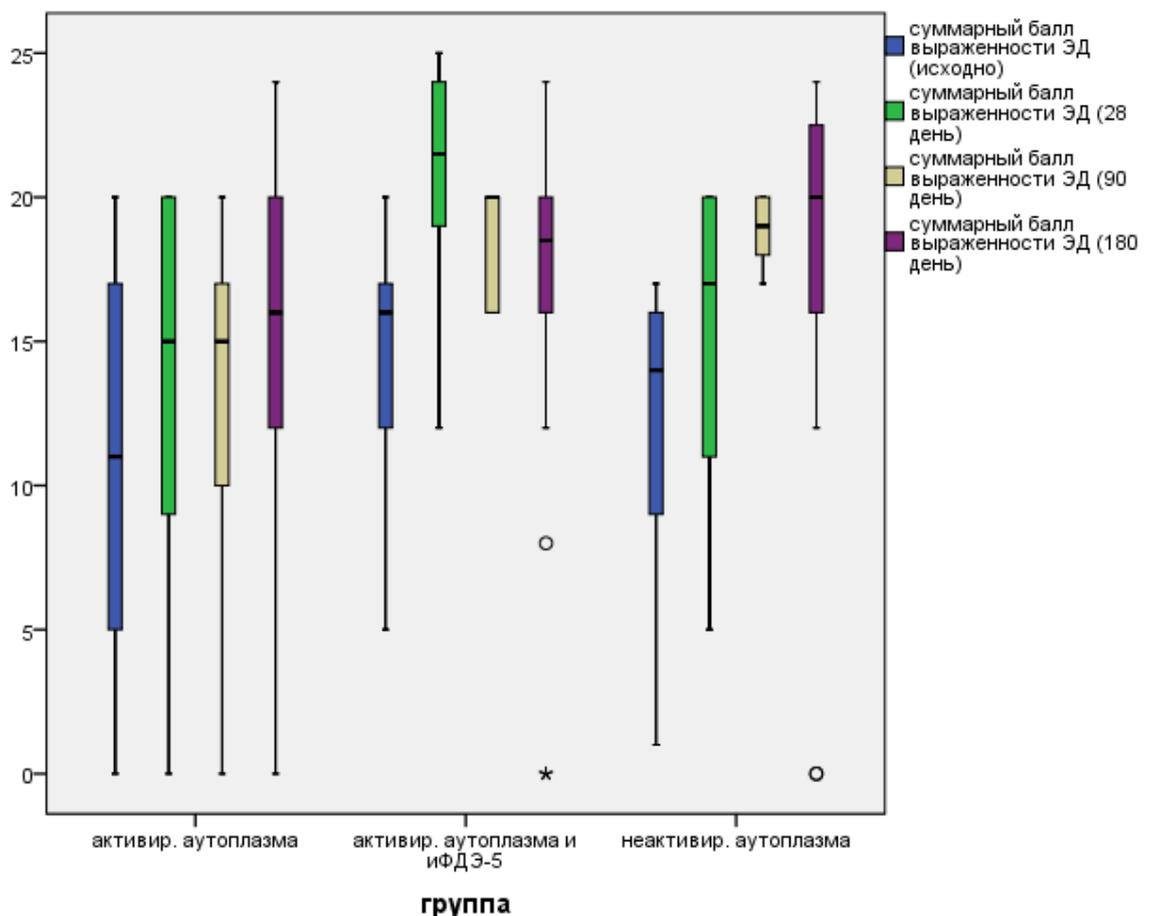
Результаты лечения ЭД с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста

Всем пациентам проведено лечение аутоплазмой. Контрольное наблюдение пациентов проводили через 28 дней после первой инъекции, через 90 и 180 дней после начала лечения.

Симптомы ЭД были уточнены по шкале МИЭФ-5 и SEP. Результаты анкетирования в контрольные сроки наблюдения в сравнении с исходными данными представлены на диагр. 81.

Диаграмма 81

Динамика показателей шкалы МИЭФ-5 (n=75)



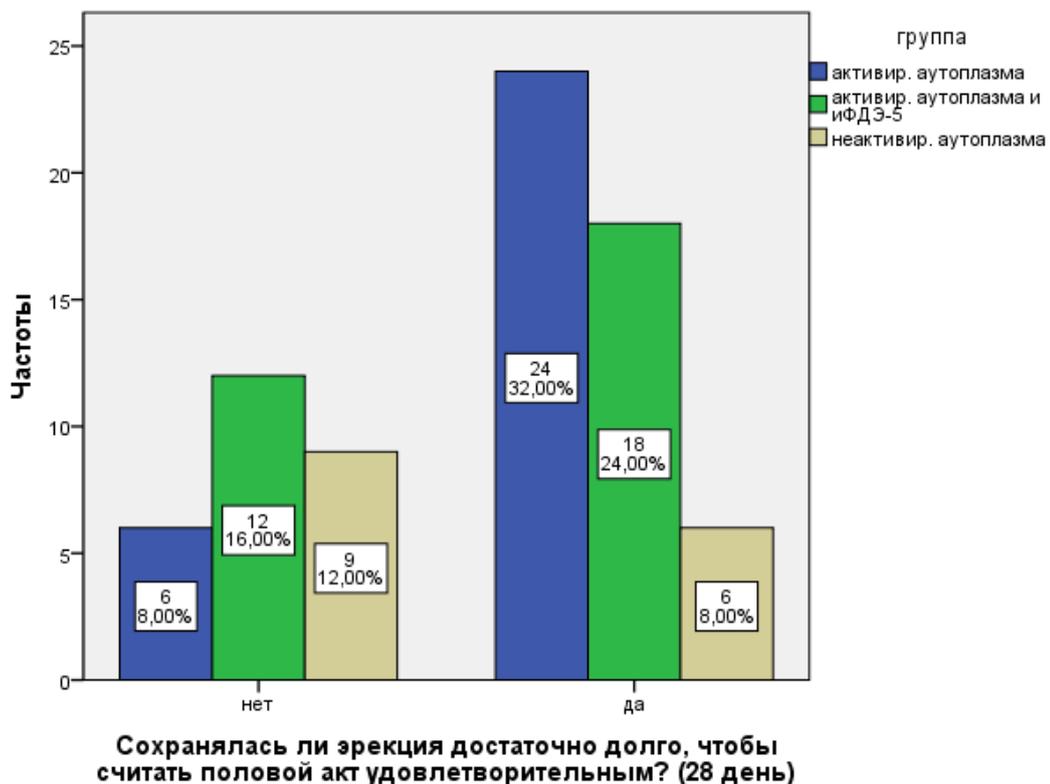
Суммарный балл по шкале МИЭФ-5 имел значимые изменения на 28 день у пациентов с применением активированной АОТ и иФДЭ-5 ($p=0,001$), а также на

90 день при лечении неактивированной АОТ ($p=0,001$). К 180 дню наблюдения значимых различий между группами не выявлено ($p=0,331$).

На 28 день наблюдения значимых различий в способности достижения минимальной эрекции между группами, получавшими различные виды лечения не выявлено ($p=0,443$)²⁸. Также не выявлено различий в способности к пенетрации ($p=0,123$). Отмечено значимое увеличение количества пациентов, которым удалось сохранить эрекцию достаточно долго после применения активированной АОТ ($p=0,026$) (диагр. 82).

Диаграмма 82

Способность к сохранению эрекции после лечения на 28 день ($n=75$)

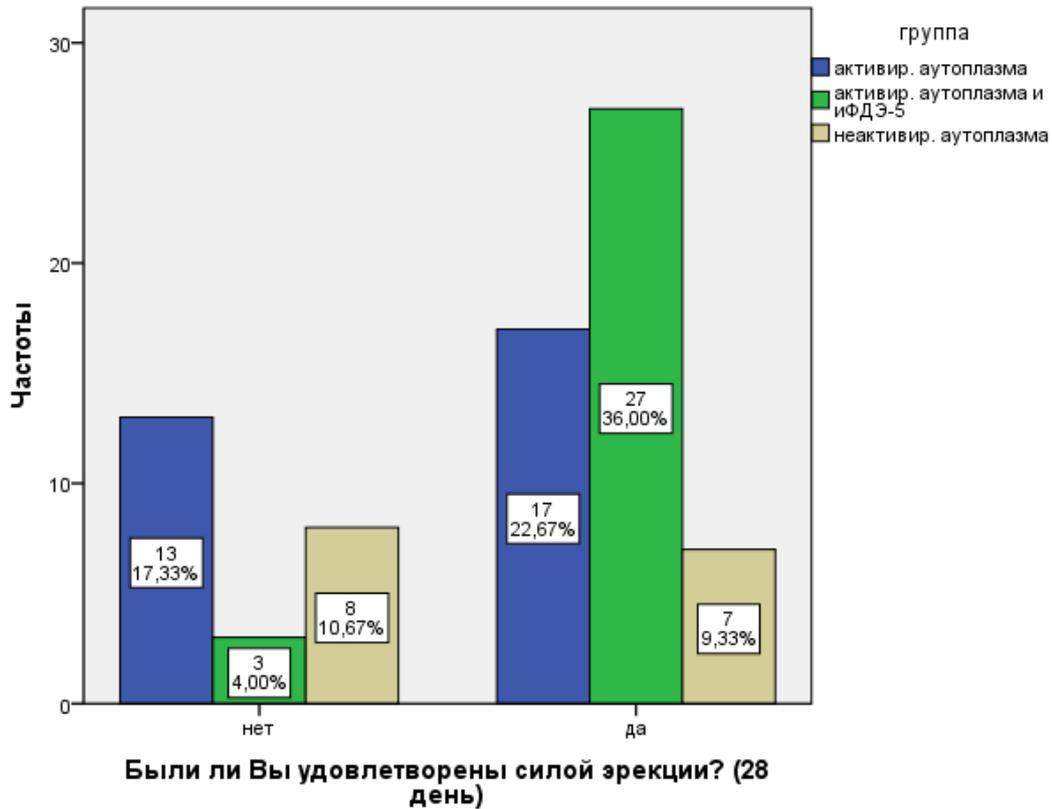


Значимо возросло число пациентов, которые стали удовлетворены силой эрекции при комбинации активированной АОТ в комбинации с иФДЭ-5 ($p=0,002$) (диаграмма 83).

²⁸ Применен критерий хи-квадрат

Диаграмма 83

Удовлетворенность силой эрекции на 28 день (n=75)



Значимо возросла удовлетворенность половым актом в целом в группе применявшей активированную АОТ в комбинации с иФДЭ-5 ($p=0,001$).

На 90 день наблюдения значимых различий в способности достижения минимальной эрекции между группами, получавшими различные виды лечения не выявлено ($p=0,482$)²⁹. В группе получавшей активированную АОТ отмечено значимое повышение способности к пенетрации ($p=0,01$). Способность сохранить эрекцию достаточно долго в группах не различалась ($p=0,254$). Сила эрекции в группах также значимо не различалась ($p=0,728$). Удовлетворенность половым актом в целом не различалась ($p=0,677$).

На 180 день наблюдения значимых различий в способности достижения минимальной эрекции между группами, получавшими различные виды лечения

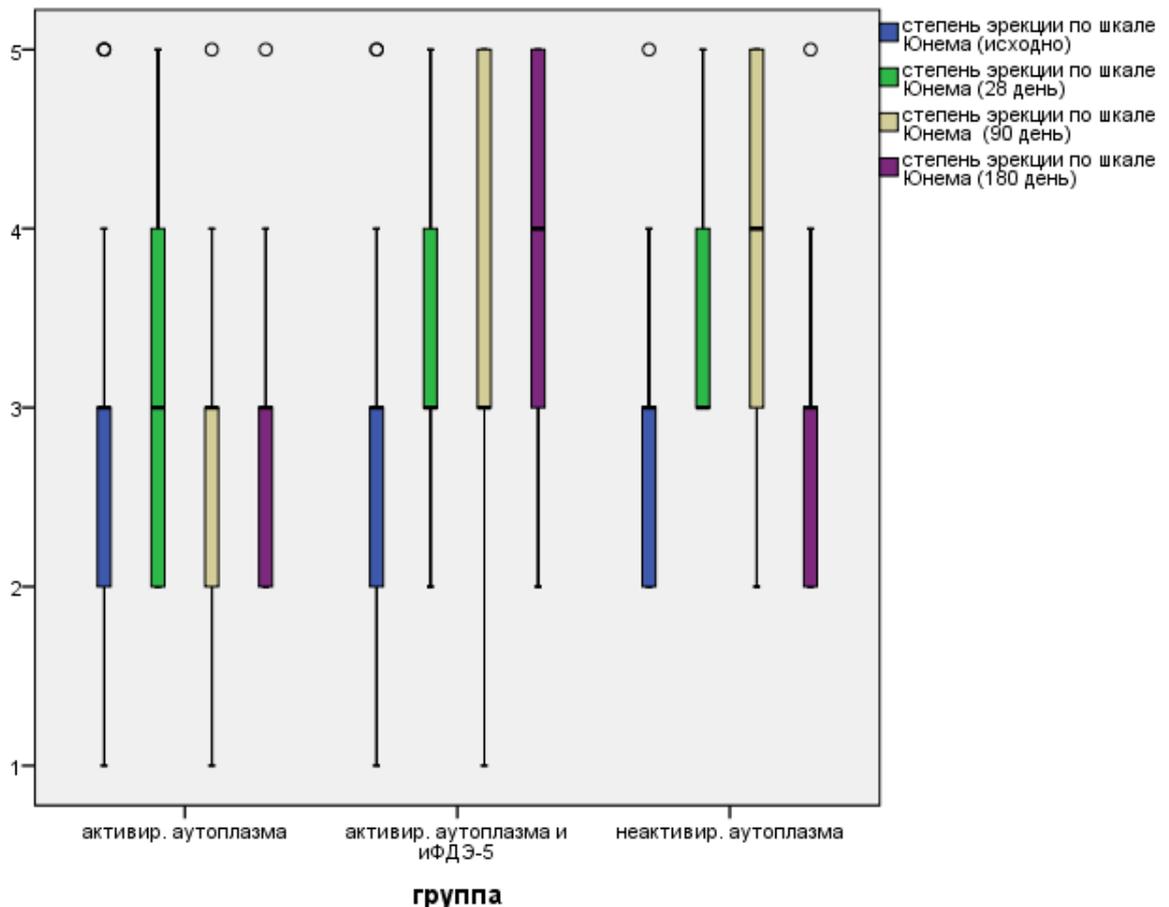
²⁹ Применен критерий хи-квадрат

не выявлено ($p=0,657$)³⁰. Способность к пенетрации в группах также не имела различий ($p=0,123$). Способность сохранить эрекцию достаточно долго в группах не различалась ($p=0,132$). Сила эрекции в группах значимо не различалась ($p=0,499$). Удовлетворенность половым актом в целом на 180 день наблюдения была выше в группе, получавшей лечение активированной АОТ в комбинации с иФДЭ-5 ($p=0,003$).

Всем пациентам в контрольные сроки (28, 90 и 180 дней) была выполнена фармакодоплерография полового члена с ПГЕ1. Результаты исследований и сравнение с исходными данными представлены на диагр. 84.

Диаграмма 84

Динамика клинического результата фармакодоплерографии полового члена ($n=75$)



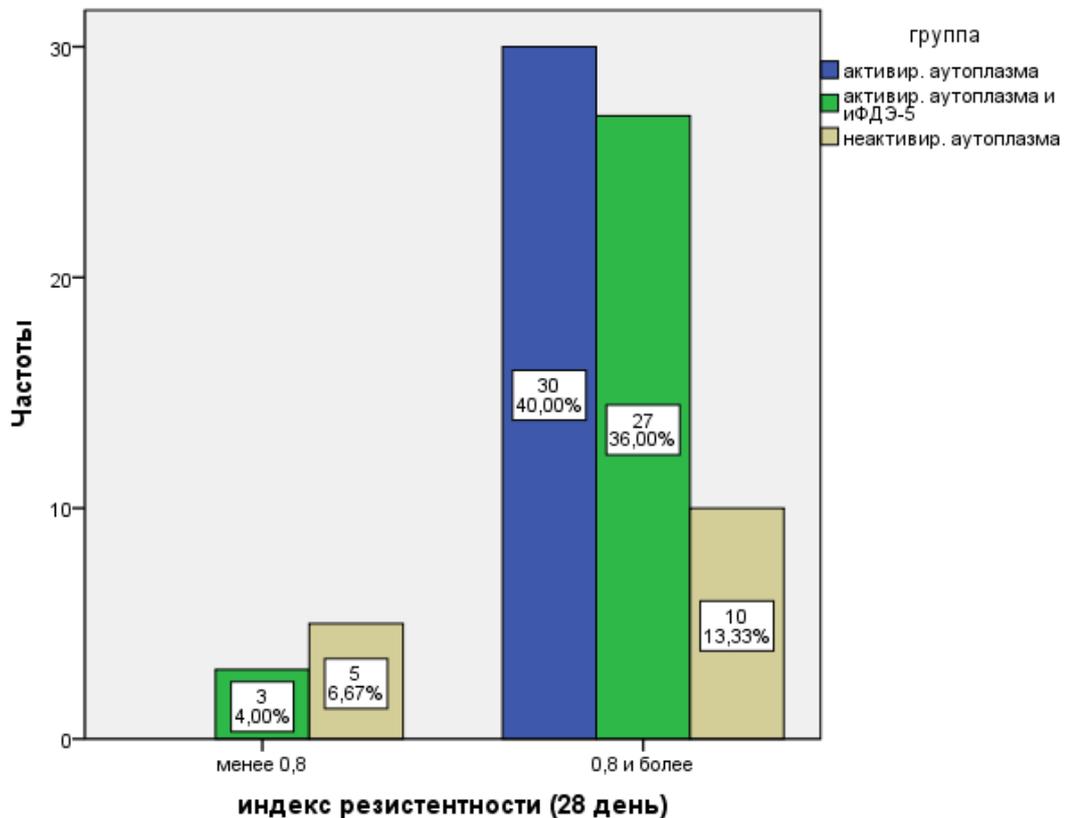
³⁰ Применен критерий хи-квадрат

Степень эрекции после введения ПГЕ1 на 28 день лечения между группами не имела значимых различий ($p=0,337$)³¹. На 90 день значимо большая степень эрекции отмечена в группе, которая получала лечение активированной АОТ и ингибиторами ФДЭ-5 ($p=0,002$). На 180 день, наиболее выраженный клинический ответ был зафиксирован в группе получавшей лечение неактивированной АОТ ($p=0,001$).

На 28 день наблюдения преобладали пациенты с индексом резистентности 0,8 и более в группе пациентов, получавших лечение активированной АОТ ($p=0,003$) (диагр. 85).

Диаграмма 85

Индекс резистентности по данным ФДГ на 28 день (n=75)



³¹ Применен критерий Крускалла-Уоллиса

На 90 день наблюдения значимых различий по показателю состояния венозного оттока между группами не выявлено ($p=0,598$). На 180 день наблюдения также не выявлено различий между группами по данному показателю ($p=0,875$).

Отмечено значимое увеличение количества пациентов с индексом резистентности 0,8 и более на фоне применения АОТ, активированной кальция хлоридом ($p=0,001$).

Таким образом, применение АОТ приводит к улучшению эректильной функции, в зависимости от модификации АОТ. Однако клинический эффект отмечается в различные сроки наблюдения: более ранний эффект при комбинации АОТ с ингибиторами ФДЭ-5 (28-й день от начала терапии), более поздний эффект при применении неактивированной АОТ (90-й день от начала терапии). Во всех группах эффективность сохранялась к 180 дню от начала лечения.

ВЫВОДЫ

1. Применение активированной аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ) при лечении эректильной дисфункции (ЭД) позволило уменьшить симптомы ЭД. Отмечено увеличение показателей: МИЭФ-5 ($p=0,046$), SEP ($p=0,001$), прироста кровотока ($p=0,005$) и индекса резистентности ($p=0,001$) при ФДГ ПЧ.
2. Применение неактивированной АОТ при лечении эректильной дисфункции позволило уменьшить симптомы ЭД. Отмечено увеличение показателей: МИЭФ-5 ($p=0,002$), SEP ($p=0,001$), прироста кровотока ($p=0,261$) и индекса резистентности ($p=0,108$) при ФДГ ПЧ.
3. При сравнении результатов эффективности было отмечено значительное увеличение показателя МИЭФ-5 при лечении активированной АОТ по сравнению с неактивированной ($p=0,001$). Не было выявлено значимых различий в показателях: SEP ($p=0,808$), прироста кровотока ($p=0,297$) и в динамике индекса резистентности ($p=0,434$).
4. Комбинированное применение активированной АОТ и ингибиторов ФДЭ-5 при лечении эректильной дисфункции позволило уменьшить симптомы ЭД. Наблюдалось достоверно значимое увеличение показателей: МИЭФ-5 ($p=0,046$), SEP ($p=0,001$), прироста кровотока ($p=0,028$) и индекса резистентности ($p=0,001$) при ФДГ ПЧ.
5. При лечении активированной АОТ в комбинации с ингибиторами ФДЭ5 было получено большее увеличение показателя МИЭФ-5 по сравнению с монотерапией активированной АОТ ($p=0,001$), не наблюдалось значимых различий: в показателе SEP ($p=0,321$), приросте кровотока ($p=0,124$), динамике индекса резистентности ($p=0,351$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием к применению аутоплазмы, обогащённой тромбоцитарными факторами роста, являются органические формы эректильной дисфункции.
2. Применение активированной и неактивированной аутоплазмы, обогащённой тромбоцитарными факторами роста, обладает сравнимой эффективностью.
3. Комбинированное применение аутоплазмы, обогащённой тромбоцитарными факторами роста, и ингибиторов ФДЭ-5 позволяет повысить эффективность лечения.
4. При неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 в качестве альтернативного метода лечения ЭД может быть применена АОТ.
5. Терапия с применением АОТ, может быть рекомендована в качестве второй линии лечения ЭД.
6. Применение АОТ, показало наибольшую эффективность при лечении легкой степени эректильной дисфункции.
7. Применение аутоплазмы, обогащённой тромбоцитарными факторами роста при лечении эректильной дисфункции эффективно и безопасно.
8. Применение АОТ является перспективным методом регенеративной медицины и направлено на устранение ключевых звеньев патогенеза ЭД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е.** Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. Москва : Литтерра, 2006.
2. **Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Сеницын В.Е., Григорян В.А.** Эходопплерография в урологии. Москва : Литтерра, 2007.
3. **Бююль А., Цефель П.** SPSS: искусство обработки информации, анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Москва, Санкт-Петербург, Киев : торгово-издательский дом DiaSoft, 2002.
4. **Г. Ван Аллен, Л. Гертле.** Нарушения выделения спермы. [авт. книги] Г. М. Бере под редакцией Э. Нишлага. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Москва : Медицинское информационное агенство, 2005.
5. **Гамидов С.И., Мазо Е Б., Овчинников Р.И.** Эректильная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца (обзор). Терапевтический архив: Ежемесячный научно-практический журнал. 2004. Т.76, N10. С.75-80 .
6. **Герасимов А.Н.** Медицинская статистика. Москва : Медицинское информационное агенство, 2007.
7. **Гланц С.** Медико-биологическая статистика. Москва : Практика, 1999.
8. **Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д.** Половые расстройства у мужчин. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. ISBN 978-5-9704-2159-8.
9. **Давыденко В.В., Мачс В.М.** Давыденко, В.В. Стимулированный ангиогенез-новое направление в лечении при ишемических состояниях. Вестник хирургии. им. И.И. Грекова. 2000. Т.159, №4. С.117-120.
10. **Драгунов А.Г., Александров Ю.В., Поляков С.В.** Применение внутритканевого введения препарата крови, обогащенной тромбоцитами при лечении ишемии нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2008. Т.14, №4. С.17-19.

11. **Жуков О.Б.** Диагностика эректильной дисфункции. Москва : Бином, 2008.
12. **И. Веспес, И. Амар, И. Ирдли, Ф. Джулано, Д. Хатцикчрису, К. Хатцимуратидис, Ф. Монторси, Я. Варди.** Рекомендации по мужской сексуальной дисфункции: Эректильная дисфункция и преждевременная эякуляция. б.м. : ЕАУ, 2009.
13. **Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А.** Импаза в лечении эректильной дисфункции. Урология. №5, 2005, С.27-31.
14. **Камалов А.А., Ефремов Е.А.** Социо-демографические аспекты нарушений половой функции у мужчин. [В Интернете] 2010.
15. **Коган М.И., Киреев А.Ю.** Анкета интегральной оценки мужской сексуальности. Урология. №1, 2009, С.46-50.
16. **Парфенов А.С.** Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008, №6, С.74-82.
17. **Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х.** Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Урология, №6, 2012, С.5-9.
18. **Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган.** Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в РФ. Русский медицинский журнал. 2012. №3. С.112-115.
19. **Реброва О.Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Москва : Издательство Медиа Сфера, 2003.
20. **Холенбек М.** Нефрология. [авт. книги] под редакцией М. Хофера. Цветовая дуплексная сонография. Москва : Медицинская литература, 2007.
21. **Фатхуллина Л.С., Джорджикия Р.К., Рахимуллин И.М.** Роль трансфузии концентрата тромбоцитов при кардиохирургических операциях. Вестник современной клинической медицины. 2014. Т.7, В.5. С.56-58.
22. **Шевченко Ю.Л.** Медико-биологические и физиологические основы клеточной технологии в сердечно-сосудистой хирургии. СПб.: Наука, 2006.
23. **Шевченко Ю.Л., Денисов И. Н.** Клинические рекомендации. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004.

24. **Akkus E., Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padma-Nathan H, Nunes L, Lue TF.** Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. *Br J Urol.* 1997 Jan; 79(1):47-53.
25. **Albanese A., Licata ME., Polizzi B., et al.** Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing.* 2013 , Jun 13;10(1):23. doi: 10.1186/1742-4933-10-23.
26. **Allamargot C, Pouplard-Barthelaix A, Fressinaud C.** A single intracerebral microinjection of platelet-derived growth factor (PDGF) accelerates the rate of remyelination in vivo. *Brain Res.* 2001, 918: 28–39.
27. **Alsousou J., Ali A, Willett K, Harrison P.** The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets.* 2013;24(3):173-82.
28. **Angulo J., Cyevas P., et al.** Rationale for the combination of PGE(1) and S-nitroso-glutathione to induce relaxation of human penile smooth muscle. 2000, Nov; 295(2): 586-93.
29. **Assoian R.K., Komoriya A., Meyers C.A. et al.** Transforming growth factor-beta in human platelets Identification of a major storage site, purification and characterization. *J Biol. Chem.* 1983, 258(11):7155-60.
30. **Blackard C.E., et al.** Use of vacuum tumescence device for impotence secondary to venous leakage. *Urology.* 1993, Mar; 41(3): 225-30.
31. **Bochinski D, Hsieh PS, Nunes L, Lin GT, Lin CS, et al.** Effect of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 complex in cavernous nerve cryoablation. *Int J Impot Res.* 2004, 16: 418–23.
32. **Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K., Costigan T., Shen W., Watkins V., Anglin G., Whitaker S.** Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol.* 2002, Oct; 168(4 Pt 1):1332-6.
33. **Burnett A.L.** Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol.* 2005, T. 96: 29M-31M.
34. **Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, et al.** Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves. *J Urol.* 1995, 153: 1722–7.

35. **Chen KC, Minor TX, Rahman NU, Ho HC, Nunes L, et al.** The additive erectile recovery effect of brain-derived neurotrophic factor combined with vascular endothelial growth factor in a rat model of neurogenic impotence. *BJU Int.* 2005, 95: 1077–80.
36. **Corona G., Mondaini N., Ungar A., et al.** Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med.* 2011, 8 (12): 3418-32.
37. **Creaney L, Hamilton B.** Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med.* 2008, 42:314-320.
38. **Dai Q., Silverstein A.D., Davies M.G. et al.** Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *J. Urol.* 2003, 173(4):1423-1428.
39. **David M. Dohan Ehrenfest, Lars Rasmusson and Tomas Albrektsson.** Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology.* 2009, 27 (3): 158–167.
40. **De Roos N.M., Bots M.L., Schouten E.** Within subject variability of flow mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol.* 2003, T. 29, 401–406.
41. **Dieckmann G., and Hassle R.** Unilateral hypothalamotomy in sexual delinquents. Report on six cases. *Confin. Neurol.* 1975, T. 37: 177-186.
42. **Dua S., Maclean P D.** Localization for Penile Erection in Medial Frontal Lobe. *Am J Physiol.* 1964, Dec; 207:1425-34.
43. **Eardley I., Rosen R., Fisher W., Niederberger C., Sand M.** Attitudes toward treatment of erectile dysfunction: results from the MALES study. *EurUrol.* 2003, 42 (Suppl 2).
44. **Eccleston PA, Funa K, Heldin CH.** Expression of platelet growth factor (PDGF) and PDGF alpha- and betareceptors in the peripheral nervous system: an analysis of sciatic nerve and dorsal root ganglia. *Dev Biol .* 1993, 155: 459–70.

45. **Fagelman E., Fagelman A., Shabsigh R.** Efficacy, safety, and use of sildenafil in urologic practice. *Urology*. 2001, 57:1141.
46. **Fanning J., Murrain L., al., et.** Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007, 14(5):633–637.
47. **Faulx M.D., Wright A.T., Hoit B.D.** Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am. Heart J.* 2003, T. 145, P. 943–951.
48. **Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B.** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994, 151(1): 54-61.
49. **Ferguson James E., III, Culley C Carson.** Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: Current information and new horizons. *Arab Journal of Urology*. 2013, 11(3): 222-229.
50. **Gilani M., Kaiser DR, Bratteli CW, Alinder C, Rajala S, Bank AJ, Cohn JN.** Role of nitric oxide deficiency and its detection as a risk factor in pre-hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2007, 1(1):45-55. doi: 10.1016/j.jash.
51. **Giuliano F., Rampin O.** Neural control of erection. *Physiol Behav.* 2004, Now 15; 83 (2):189-201.
52. **Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen R.C., Steers W.D., Wicker P.A.** Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 1998, 338:1397-1404.
53. **Gonzalzo ML, Brotzman M, Trock BJ et al.** Clinical efficacy of sildenafil citrate and predictors of long-term response. 2003, 170: 503-6.
54. **Hellstrom W.J., et al.** Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7(1 Pt2): 501-23.
55. **Hellstrom W.J., Gittelman M., Karlin G., Segerson T., Thibonnier M., Taylor T., Padma-Nathan H.** Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology*. 2003; 61(4 Suppl 1):8-14.

56. **Hsieh PS, Bochinski DJ, Lin GT, Nunes L, Lin CS, et al.** The effect of vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor on cavernosal nerve regeneration. *BJU Int.* 2003, 92: 470–5.
57. **Jeon O., Kang S.W., Lim H.W. et al.** Synergistic effect of sustained delivery of basic fibroblast growth factor and bone marrow mononuclear cell transplantation on angiogenesis in mouse ischemic limbs. *Biomaterials.* 2006, 27(8): 1617–1625.
58. **John P.** Nitric Oxide and Angiogenesis. *Circulation.* 2002, 105:2133.
59. **Jung GW, Kwak JY, Kim IH, Koo MY, Park JI, et al.** The role of growth factor on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)-containing nerves after cavernous neurotomy in the rats. *Int J Impot Res.* 1999, 11: 227–35.
60. **Jung GW, Kwak JY, Yoon S, Yoon JH, Lue TF.** IGF-I and TGF-beta2 have a key role on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)-containing nerves after cavernous neurotomy in rats. *Int J Impot Res.* 1999, 11: 247–59.
61. **Kim N.N., Huang Y, Moreland RB, Kwak SS, Goldstein I, Traish A.** Cross-regulation of intracellular cGMP and cAMP in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Mol Cell Biol Res Commun.* 2000; 4(1): 10-4.
62. **Lagoda G, Jin L, Lehrfeld TJ, Liu T, Burnett AL.** FK506 and sildenafil promote erectile function recovery after cavernous nerve injury through antioxidative mechanisms. *J Sex Med.* 2007, 4: 908–16.
63. **Laumann E.O., S. West, D. Glasser, C. Carson, R. Rosen, J. Kang.** Prevalence and correlates of erectile dysfunction by race and ethnicity among men aged 40 or older in the United States: from the male attitudes regarding sexual health survey. *The journal of sexual medicine.* 2007; 4 (1): 57-65.
64. **Ledda A.** Diabetes, hypertension and erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin.* 2000; 16 Suppl 1:s17-20.
65. **Lee J.W., Kwon O.H., Kim T.K. et al.** Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups. *Arch. Plast. Surg.* 2013, 40:530–535.

66. **Lee S., Zheng Z., Kang J.** Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Repair and Regeneration*. 2015, 23(1):30-36.
67. **Liddle A.D., Rodríguez-Merchán E.C.** Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Patellar Tendinopathy: A Systematic Review. *Am. J. Sports Med.* 2014, Oct; 43(10):2583-90.
68. **Lin C.S., Lin G., Lue T.F.** Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. *J Sex Med.* 2005, T. Jul; 2(4):478-91.
69. **Lin CS, Ho HC, Chen KC, Lin G, Nunes L, et al.** Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor induces nitric oxide synthase isoforms. *BJU Int.* 2002, 89: 955–60.
70. **Lin J.S., Tsai YS, Lin YM, Lin CS, Chow NH.** Age-associated changes in collagen content and its subtypes within rat corpora cavernosa with computerized histomorphometric analysis. *Urology.* 2001; 57(4):837-42.
71. **Mangir N., Akbal C, Tarcan T, Simsek F, Turkeri L.** Mesenchymal stem cell therapy in treatment of erectile dysfunction: Autologous or allogeneic cell sources? *Int J Urol.* 2014, Dec; 21(12):1280-5. doi: 10.1111/iju.12585. [Epub 2014 Jul 30].
72. **Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al.** Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
73. **Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al.** Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85:638–646.
74. **McCullough AR.** Rehabilitation of erectile function following radical prostatectomy. *Asian J Androl.* 2008, 10: 61–74.
75. **Montorsi F., et al.** Apomorphine - induced brain modulation during sexual stimulation: a new look at central phenomena related to erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2003, Jun; 15 (3): 203-9.

76. **Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Briganti A., Salonia A., Dehò F., Montorsi F.** Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. *Curr Opin Urol.* 2004, Nov;14 (6). P. 361-365.
77. **Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Montorsi F.** The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (12B). P. 19-23.
78. **Montorsi P., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Margonato A., Macchi A., Galli S., Ravagnani P.M., Montorsi P.** Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003, Sep; 44 (3). P. 360-364; discussion 364-365.
79. **Motolese A., Vignati F., Antelmi A., et al.** Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipoidica diabetorum ulcers. *CED.* 2015, 40(1):39-41.
80. **Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's.** Blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 5th Ed. London: Edward Arnold, 2005.
81. **O'Rourke M.F., Gallagher D.E.** Pulse wave analysis. *J. Hypertens.* 1996, T. 14 (Suppl 5), 47-157.
82. **Oya T, Zhao YL, Takagawa K, Kawaguchi M, Shirakawa K.** Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia.* 2002, 38: 303-12.
83. **Park K., Seo J.J.et al.** A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Int J Impot Res.* 2001, 13 (2): 73-81.
84. **Pietrzak W.S., Eppley B.L.** Platelet rich plasma: biology and new technology. *J. Craniofac. Surg.* 2005, 16:1043-54.
85. **Sohn M., et al.** Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med.* 2013, 10(1): 172-9.

86. **Souverein P.C., Egberts A.C., Meuleman E.J., Urquhart J., Leufkens H.G.** Incidence and determinants of sildenafil (dis)continuation: the Dutch cohort of sildenafil users. *Int J Impot Res.* 2002, 14(4): 259-65.
87. **Stief C.G., Sauerwein d., et al.** The influence of anterior root stimulation (S2) in deafferented spinal cord injury men on cavernous electrical activity. *The Journal of Urology.* 1992, T. 08; 148 (1): 107-10.
88. **Stiles C.D.** The molecular biology of platelet-derived growth factor. *Cell.* 1983, 33(3): 653-655.
89. **Suetomi T., Hisasue S., Sato Y. et al.** Effect of basic fibroblast growth factor incorporating gelatin microspheres on erectile function in the diabetic rat. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1423-8.
90. **Temel Y., Hafizi S., et al.** Role of the brain in the control of erection. *Asian Journal of Androl.* 2006, 8 (3): 259-64.
91. **Tischler M.** Platelet Rich Plasma: The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *N Y State Dent J.* 2002 Mar; 68(3):22-4.
92. **Traish A., et al.** Phentolamine mesylate relaxes penile corpus cavernosum tissue by adrenergic and non-adrenergic mechanisms. *Int J Impot Res.* 1998;10(4):215-23.
93. **Valentine H, Chen Y, Guo H, McCormick J, Wu Y, et al.** Neuroimmunophilin ligands protect cavernous nerves after crush injury in the rat: new experimental paradigms. *Eur Urol.* 2007, 51: 1724–31.
94. **Vandewalle V., van der Linder C., Groenewegen HJ., et al.** Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet.* 1999 Feb27; 353(9154):724.
95. **Vikram Dogra, Shweya Bhatt.** Эректильная дисфункция и приапизм. [авт. книги] Д. Дж. Рубенс В. Догра. Секреты ультразвуковой диагностики. Москва : МЕДпресс-информ, 2005.
96. **Virag R.** Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet.* 1982, Oct23;2(8304):938-938.

97. **Watanabe T., Okuda Y., Nonoguchi N., et al.** Postischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004, 24(11): 1205–1213.
98. **Weiser L., Bhargava M., Attia E., et al.** Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. *Tissue Eng.* 1999, 5:533-544.
99. **Wespes E., Amar E., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Hatzimouratidis K., Montorsi F., Vardi Y.** Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. EAU, 2010.
100. **Wu C.C., Wu Y.N., Ho H.O., et al.** The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J Sex Med.* 2012; 9(11): 2838-284.
101. **Wu Y.N., Wu C.C., Sheu M.T., et al.** Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2013, doi: 10.1002/term.1806.
102. **Xie D., Phippen A.M., Odronic S.I., et al.** Intracavernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *J Sex Med.* 2006; 3: 223–32.