

# Высокоточное исследование системной эндотелиальной функции в комплексе диагностики эректильных нарушений

**High-precision evaluation of systemic endothelial function in the complex diagnosis of erectile disorders**

*E.A. Efremov, S.D. Dorofeev,  
Ia.I. Melnik, A.O. Kulikov,  
S.S. Krasniak*

**Introduction:** It has been found that the leading pathophysiological mechanism of arteriogenic erectile dysfunction (ED) is a violation of the endothelial function of cavernous arteries. Given the central role of endothelial function in arteriogenic ED and often subjective indicators of endothelial function caused by, resulting from the postcompressive ultrasonic measurement technique requires a more precise and perfect. The evaluation of postcompressive reactive hyperemia index (RHI) is a modern diagnostic tool, which has a high precision determination of the state of endothelial function.

**Materials and methods:** We conducted an assessment of endothelial function in 126 men complaining of erectile dysfunction ( $42,6 \pm 6,8$  years).

**Results:** The regression analysis and determination of the Spearman rank correlation coefficient shown a high degree of correlation of endothelial dysfunction with increased blood glucose ( $r = 0,75$ ), with a waist ( $r = 0,65$ ), age ( $r = 0,63$ ), increased triglycerides ( $r = 0,6$ ), decreased high density cholesterol levels ( $r = 0,5$ ), increased low density cholesterol ( $r = 0,48$ ), reduced number of points by IIEF ( $r = 0,45$ ), the lowest degree of association with the identified reduced peak systolic velocity ( $r = 0,3$ ), low Index of resistance ( $r = 0,28$ ), end diastolic velocity ( $r = 0,2$ ), elevated blood pressure  $> 130$  mm Hg ( $r = 0,2$ ), retention time of blood flow in deep dorsal vein  $> 15$  minutes ( $r = 0,1$ ).

**Conclusion:** The evaluation of postcompressive reactive hyperemia index is a highly accurate method of assessing systemic endothelial function in the complex diagnosis of ED.

*Е.А. Ефремов, С.Д. Дорофеев, Я.И. Мельник, А.О. Куликов,  
С.С. Красняк*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**М**ногочисленные исследования патогенеза эректильной дисфункции (ЭД) показали, что в большинстве случаев она имеет сосудистое происхождение и связана с нарушением притока крови к кавернозным телам, такая ЭД называется артериогенной ЭД [1]. В свою очередь, ведущим патофизиологическим механизмом развития артериогенной ЭД является нарушение локальной эндотелиальной функции кавернозных артерий. Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают функциональное поражение эндотелия – слоя клеток, выстилающих просвет всех кровеносных сосудов. Клетки эндотелия реагируют на механические воздействия и химические вещества, содержащиеся в крови. Также эндотелий выполняет барьерную функцию между кровью и тканями, контролируя транспорт различных веществ между ними. Именно эндотелий определяет анатомо-функциональное состояние сосудов [2-4]. Повышенный интерес к эндотелиальной дисфункции связан с тем, что она носит функционально обратимый характер.

Длительное время препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) рассматривали в качестве симптоматической терапии, принимаемой «по требованию». Однако в последнее время стало появляться все больше данных, указывающих на целесообразность посто-

янного приема иФДЭ-5. В ряде исследований авторы показали, что именно регулярный прием препаратов иФДЭ-5 приводит к улучшению как эректильной, так и эндотелиальной функций [5, 6, 7, 8]. Так как исключительно регулярный прием иФДЭ-5 выходит в настоящее время на первое место в терапии ЭД, и именно такой режим может клинически значимо повлиять на эндотелиальную функцию, возникает критическая необходимость в достоверной оценке последней. Учитывая ведущую роль эндотелиальной функции в артериогенной ЭД и зачастую субъективно оцененные показатели функции эндотелия, получаемые при УЗ-посткомпрессионном измерении, необходима более точная и совершенная методика определения состояния эндотелия. В настоящее время современным методом неинвазивного исследования, обладающего высокой точностью определения состояния функции эндотелия, является определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии (аппаратный комплекс EndoPAT™).

УЗ-посткомпрессионное измерение диаметра плечевой артерии – это наиболее часто применяемый в настоящее время метод оценки эндотелиальной дисфункции. Однако в то время как УЗ-посткомпрессионное измерение способно оценить эндотелиальную функцию только одного сосуда, метод EndoPAT™ имеет возможность анализа сразу нескольких сосудов, поэтому

он наиболее предпочтителен для оценки именно системных изменений в сосудистом русле.

Точность результатов при исследовании на аппарате EndoPAT™ не зависит от уровня подготовки оператора, в отличие от УЗ-исследования брахиальной артерии. Следовательно, диагностическая процедура EndoPAT™ является более воспроизводимым методом.

При исследовании на аппарате EndoPAT™ определяется индекс реактивной гиперемии (ИРГ, англ. RHI). Последний является финальным заключением, результатом теста EndoPAT™. ИРГ представляет собой соотношение величины пре- и постокклюзионного периферического артериального тонуса (ПАТ, англ. PAT) – амплитуду на тестируемой руке, разделенную на аналогичную величину, измеренную на контрольной руке (рис.1).

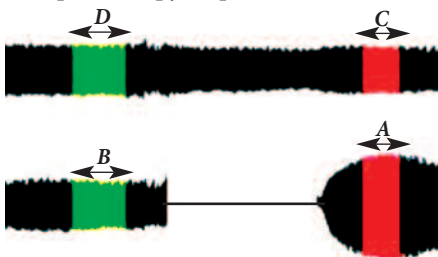


Рис.1. Расчет индекса реактивной гиперемии (ИРГ, RHI)

$$RHI = \frac{A/C}{B/D} \times \text{Baseline Correction Factor},$$

где А – средняя амплитуда ПАТ между 90 и 150 секундами после окклюзии на исследуемой руке; В – средняя амплитуда ПАТ до окклюзии на исследуемой руке; С – средняя амплитуда ПАТ между 90 и 150 секундами после окклюзии на контрольной руке; D – средняя амплитуда ПАТ до окклюзии на исследуемой руке.

Результат исследования выводится в виде индекса реактивной гиперемии. Нижний предел ИРГ при нормальной эндотелиальной функции – 1,67; данный предел определен Bonetti et al при сравнении метода EndoPAT™ с катетеризацией коронарных артерий, которая является стандартом определения эндотелиальной дисфункции [9]. Индекс меньше 1,67 говорит о наличии эндотелиальной дисфункции, индекс от 1,67 до 2 является серой зоной, которая свидетельствует о том, что повреждения эндотелия нет, но рекомендуется принять

превентивные меры, направленные на улучшение эндотелиальной функции сосудов. Индекс реактивной гиперемии больше 2 обозначает отсутствие эндотелиальной дисфункции. При использовании границы нормы ИРГ в 1,67 чувствительность EndoPAT™ составляет 82%, а специфичность 77% [9].

Известно, что степень улучшения эрекции, которую мы можем добиться, рекомендуя принимать пациентам препараты первой линии терапии ЭД (иФДЭ-5), зависит от изначального уровня эндотелиальной функции. Таким образом, точное измерение эндотелиальной функции аппаратом EndoPAT™ является не только методом оценки эффективности лечения ЭД, но и ее прогностическим критерием. Так же рядом исследований была доказана взаимосвязь эндотелиальной функции с такими факторами риска как курение, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ). Известно, что у больных с артериальной гипертензией прирост процентного увеличения диаметра кавернозных артерий к концу курса приема иФДЭ-5 более низкий, чем без АГ. То же самое можно сказать относительно курения, но в большей степени это проявляется у больных с ожирением. Таким образом, имея на вооружении высокоточное оборудование, мы можем также оценивать эффективность борьбы с данными факторами риска, влияющих на эндотелиальную функцию, и, соответственно, на ЭД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России было проведено клиническое исследование по оценке эндотелиальной функции у 126 мужчин (42,6±6,8 лет). Все пациенты имели диагноз ЭД. Всем мужчинам выполнялось анкетирование по шкале МИЭФ, измерялась окружность талии, артериальное давление, проводился биохимический анализ крови и липидограмма, фармакодоплерография сосудов полового члена. Больные, получающие препараты по поводу сопутствующих заболеваний, способные повлиять на состояние эндотелиальной функции, воздерживались от их употребления до исследования в течение периода, соответствующего не менее чем 4 периодам полувыведения.

Всем пациентам также проводилось исследование на аппарате EndoPAT™ с целью выявления эндотелиальной дисфункции. Пациенту предлагалось лечь на кушетку, под руки помещались специальной формы подлокотники с углублением для датчиков. На руку накладывалась манжета, используемая для измерения артериального давления. На указательные пальцы обеих рук помещались специальные датчики, с помощью которых производилось измерение пульсирующего артериального тонуса: с кончиков пальцев аппарат списывает изменения пульсации и производит количественную оценку изменений в сосудах (рис.2)

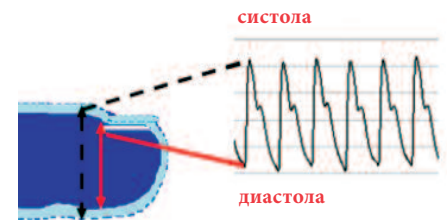


Рис.2. Принцип регистрации периферической пульсовой волны

Благодаря тому, что датчик ПАТ обеспечивает равномерное барическое давление на кончиках пальца, создается препятствие скоплению диастолической венозной крови, происходит изменение натяжения стенок артерий, а также создается буфер на зоне, что

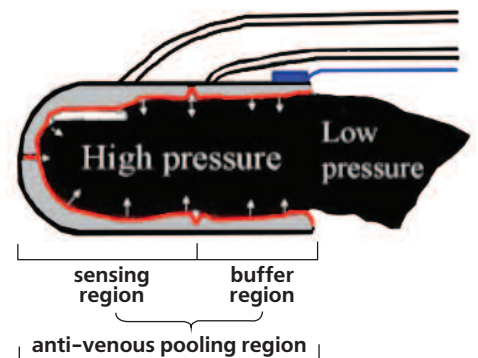


Рис. 3. Размещение бародатчиков на дистальных фалангах указательных пальцев

позволяет обходить погрешности в измерениях (рис.3).

После 5 минут измерения ПАТ амплитуды, производилась окклюзия кровеносных сосудов сроком на 5 минут на одной руке с помощью раздувания наложенной манжеты. В течение последующих 5 минут после сдувания манжеты производилось измерение постокклюзионной ПАТ.

На рисунках 4 и 5 приводится пример отображения амплитуды ПАТ при нормальной и патологической эндотелиальной функции. Именно так графически выглядят данные исследования, которые затем подвергаются анализу программой аппаратного комплекса EndoPAT.

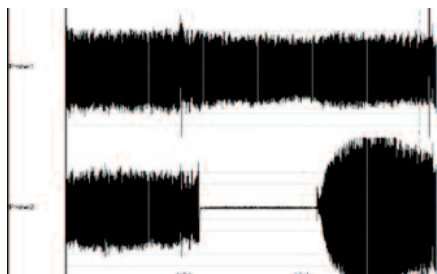


Рис. 4. Амплитуда ПАТ при нормальной эндотелиальной функции

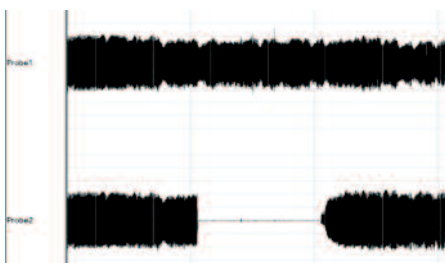


Рис. 5. Амплитуда ПАТ при эндотелиальной дисфункции

Таким образом, все исследование проводилось в течение всего 15 минут, после которых врач имел на руках объективное заключение об эндотелиальной функции пациента.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством регрессионного анализа и определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 126 обследованных мужчин, предъявляющих жалобы на ухудшение качества эрекции, у 75 человек (59,5%) выявлены те или иные расстройства кровоснабжения полового члена (табл. 1). У 51 мужчины определялась эндотелиальная дисфункция (т.е. уровень ИРГ был ниже 1,67), что составляет 40,5% от общего числа обследованных пациентов. В диапазоне серой зоны (от 1,67 до 2) ИРГ выявлялся у 32 мужчин (25,4%). Значения ИРГ, свидетельствующие о нормальном функционировании эндотелия, определялись в 43 наблюдениях (34,1%).

При регрессионном анализе и определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ) наивысшая статистическая степень связи ИРГ получена с повышенным уровнем глюкозы крови более 6,0 ммоль/л ( $r = 0,75$ ), умеренная – с окружностью талии более 94 см ( $r = 0,65$ ), возрастом



Рис. 6. Зависимость индекса реактивной гиперемии от основных факторов риска развития ССЗ и показателей пенильного кровотока

Таблица 1. Распределение пациентов по характеристикам пенильного кровотока (фармакодоплерография) с различными значениями индекса реактивной гиперемии (данные EndoPAT™)

Регистрация сосудистых нарушений (n = чел.; %)	ИРГ <1,67		ИРГ 1,67 – 2,0		ИРГ >2,0	
	Абс. кол-во (n, чел.)	%	Абс. кол-во (n, чел.)	%	Абс. кол-во (n, чел.)	%
Артериальная форма ЭД (n=35; 27,8%)	26	20,6	7	5,6	2	1,6
Венозная форма ЭД (n=11; 8,7%)	2	1,6	5	4,0	4	3,2
Смешанная форма (n=29; 23,4%)	20	15,9	8	6,3	1	0,7
Отсутствие сосудистых нарушений (n= 51; 40,1%)	3	2,4	12	9,5	36	28,6
<b>Всего:</b>	<b>51</b>	<b>40,5</b>	<b>32</b>	<b>25,4</b>	<b>43</b>	<b>34,1</b>

( $r = 0,63$ ), повышением уровня триглицеридов ( $r = 0,6$ ), снижением уровня ЛПВП ( $r = 0,5$ ), повышением ЛПНП ( $r = 0,48$ ), снижением числа баллов по шкале МИЭФ ( $r = 0,45$ ), низкая степень связи выявлена с пониженной пиковой систолической скоростью кровотока ( $r = 0,3$ ), низким индексом резистивности сосудов ( $r = 0,28$ ), конечной диастолической скоростью ( $r = 0,2$ ), повышением АД более 130 мм рт.ст. ( $r = 0,2$ ), временем сохранения кровотока по глубокой дорсальной вене полового члена более 15 минут ( $r = 0,1$ ) (рис. 6).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало тесную связь ЭД с сосудодвигательной функцией эндотелия и факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, уровень глюкозы крови, ожирение и дислипидемия). У больных сахарным диабетом часто развивается эндотелиальная дисфункция, приводящая к атеросклеротическим изменениям сосудов, в т.ч. полового члена. У этих пациентов наблюдается достоверное снижение эндотелийзависимой дилатации периферических артерий по сравнению с таковой у здоровых людей [10]. Выраженность эндотелиальной дисфункции при этом зависит от длительности течения диабета и уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Также в нашем исследовании была выявлена обратная связь между сосудодвигательной реакцией и уровнем ЛПНП. Холестерин ЛПНП аккумулируется на стенках сосудов, и свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся при его окислении, «притягивают» моноциты. Проникая в сосудистую стенку и взаимодействуя с окисленными ЛПНП, моноциты могут стимулировать высвобождение кислородных радикалов и усиливать окислительный стресс эндотелия.

Не вызывает сомнения и связь возраста с возникновением и прогрессированием дисфункции эндотелия. Считается, что с годами эндотелиальный синтез NO уменьшается и повышается реактивность эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов. При проведении



пробы с реактивной гиперемией выявлено отсутствие увеличения диаметра плечевой артерии у пациентов старше 65 лет без клинических признаков и факторов риска атеросклероза в отличие от более молодых пациентов. Обнаружено также, что с возрастом повышается активность стереоспецифического фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS) в эндотелиальной ткани, что может быть компенсаторной реакцией на снижение синтеза NO эндотелием. Расстройства эрекции также связывают с изменением активности различных изоформ NOS. Повышение с возрастом активности индуцибельной NOS может опосредованно приводить к ЭД, вызывая повреждение гладкомышечных клеток кавернозных тел. ЭД у пожилых мужчин также может быть обусловлена снижением функции и изменением трабекуляр-

ной структуры кавернозных тел в результате хронической ишемии тканей полового члена, связанной с фиброзом гладкомышечных волокон и нарушением синтеза NO [11].

Таким образом, дисфункция эндотелия тесно связана с выраженностью артериогенных нарушений эрекции, о чем свидетельствует величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена (0,45) между индексом реактивной гиперемии и количеством баллов, набранных пациентами при заполнении опросника МИЭФ.

## Выводы

1. Всем пациентам с ЭД необходимо выполнять исследование вазодилаторирующей функции эндотелия, которое выявляет сосудистую природу ЭД.

2. Определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии

является высокоточным методом оценки сосудодвигательной эндотелиальной функции.

3. Простота и неинвазивный характер исследования позволяют выполнять исследование периферического артериального тонуса в амбулаторных условиях.

4. Отражение ПАТ в режиме реального времени, автоматический анализ полученных данных и высокая информативность позволяют использовать метод при скрининге пациентов с ЭД и возможными сосудистыми расстройствами, а также факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Учитывая обратимость эндотелиальной дисфункции на фоне сосудистой терапии, этот метод может быть использован для мониторинга эффективности лечения артериогенной ЭД. ■

## Резюме:

**Введение:** установлено, что ведущим патофизиологическим механизмом развития артериогенной ЭД является нарушение эндотелиальной функции кавернозных артерий. Учитывая ведущую роль эндотелиальной функции в артериогенной ЭД и зачастую субъективно оцененные показатели функции эндотелия, получаемые при УЗ посткомпрессионном измерении, необходима методика более точная и совершенная. Современным аппаратным комплексом, обладающим высокой точностью определения состояния функции эндотелия, в настоящее время является определение посткомпрессионного индекса реактивной гиперемии (EndoPAT).

**Материалы и методы:** проведено исследование эндотелиальной функции у 126 мужчин с жалобами на ЭД (42,6±6,8 лет). Всем пациентам выполнялось анкетирование по шкале МИЭФ, измерялась окружность талии, АД, проводился биохимический анализ крови, фармакодоплерография.

**Результаты:** при регрессионном анализе и определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ) получена высокая степень связи с повышенным уровнем глюкозы крови ( $r = 0,75$ ), окружностью талии более 94 см ( $r = 0,65$ ), возрастом ( $r = 0,63$ ), повышением триглицеридов ( $r = 0,6$ ), снижением уровня ЛПВП ( $r = 0,5$ ), повышением ЛПНП ( $r = 0,48$ ), снижением числа баллов по шкале МИЭФ ( $r = 0,45$ ), низкой степенью связи выявлена с пониженной PSV ( $r = 0,3$ ), низким IR ( $r = 0,28$ ), EDV ( $r = 0,2$ ), повышением АД  $> 130$  мм рт.ст. ( $r = 0,2$ ), временем сохранения кровотока по ГДВ  $> 15$  минут ( $r = 0,1$ ).

**Выводы:** EndoPAT является высокоточным методом оценки системной эндотелиальной функции в комплексе диагностики ЭД.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, индекс реактивной гиперемии, периферический артериальный тонус.

**Key words:** erectile dysfunction, endothelial dysfunction, reactive hyperemia Index, peripheral arterial tone.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1259-1264.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: ТОРСИНГ. 2000. 432 с.
3. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardeña G. Endothelial Dysfunction, Hemodynamic forces, and atherogenesis // *Ann N Y Acad Sci*. 2000. Vol. 902. P. 230 - 240.
4. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function // *Circ J*. 2003. Vol. 67. P. 572-575.
5. Bella AJ, Deyoung LX, Al-Numi M, Brock GB. Daily administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors for urological and nonurological indications // *Eur Urol*. 2007. Vol. 52. P. 990-1005.
6. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Burnett AL. Can Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Cure Erectile Dysfunction? // *Eur Urol*. 2006. Vol. 49. - P. 979-986.
7. McMahon CG. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil // *Eur Urol*. 2006. Vol. 50. P. 215-217.
8. Park JW, Mrowietz C, Chung N, Jung F. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004. Vol. 31. P. 173-183.
9. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44. P. 2137-2141
10. Fonseca V, Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? // *Am J Cardiol*. 2005. Vol. 96. P. 13-18.
11. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. // *Eur Urol*. 2013. doi: 10.1016/j.euro.2013.08.023.