

Мирошников Я.О.

кандидат медицинских наук, директор

ООО «Медицинский центр «Институт семейной медицины плюс»», Украина

Лавренчук Г.И.

доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией
клеточной радиобиологии Института экспериментальной радиологии

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины

НАМН Украины», Украина

Керусь С.В.

врач ультразвуковой диагностики

ООО «Медицинский центр «Институт семейной медицины плюс»», Украина

Артемьева Д.А.

студентка

ПВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Аннотация: Объектом исследования являлась органическая эректильная дисфункция смешанного генеза. Целью работы было оценить терапию стволовыми клетками кавернозных структур полового члена с позиций доказательной медицины. Установлена роль изменения физических свойств кавернозных структур в обеспечении эрекции и позитивное влияние стволовых клеток на эти процессы.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, белочная оболочка, кавернозная ткань, гемодинамика

Эректильная дисфункция (ЭД) – самое распространённое сексологическое нарушение у мужчин. Согласно данным Массачусетского популяционного исследования, ЭД встречается более чем у половины мужчин старше 40 лет [1]. Несмотря на революционные прорывы в консервативном лечении ЭД на рубеже тысячелетия, связанные с появлением ингибиторов

фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) [2, 3], эффективность лечения требует дальнейшего совершенствования.

Главными проблемами являются:

- недостаточная эффективность;
- побочные эффекты;
- фармакологическая зависимость.

Недостаточная эффективность обусловлена, как правило, недостаточным пониманием интегративной природы эрекции, отсутствием воздействия на механизмы обеспечения эрекции, недоступные воздействию ингибиторов ФДЭ5 (кортикально-диэнцефальные, гормональные и неврологические). Побочные эффекты влияния ингибиторов ФДЭ5 также проявляются в 10 – 15% случаев [4], от лёгких до таких, которые делают невозможным их применение. В свою очередь, необходимость постоянного приёма сексуальных стимуляторов перед каждой близостью негативно влияет на гармонию взаимоотношений. Все эти ситуации зачастую приводят к необходимости хирургического лечения ЭД, что также оказывает психотравмирующее воздействие на пациента.

Поэтому оптимизация помощи при ЭД должна основываться на комплексном подходе к реабилитации как регуляторных механизмов эрекции (гормональный баланс, кортикально-диэнцефальные механизмы, спинальные центры), так и исполнительных кавернозных структур (сосуды, нервные окончания и оболочки полового члена). Методы реабилитации кавернозных структур и являются предметом нашего исследования. Анализ эффективности существующих подходов [5,6] (физиотерапия, медикаментозное лечение) показывает их недостаточную эффективность. Такая ситуация связана с недостаточной глубиной и длительностью их воздействия: доступной мишенью воздействия тех же ингибиторов ФДЭ5 является только внутренний, эндотелиальный, и, лишь отчасти средний, гладкомышечный слой кавернозных структур; в то же время, при серьёзных и длительных заболеваниях, затрагивающих внутриклеточные механизмы обеспечения эрекции, это воздействие ограничено по возможностям и катамнестическому

эффекту; практически недоступной консервативному лечению является коллагеново-эластиновый каркас белочной оболочки полового члена (БОПЧ), играющей очень важную роль в обеспечении полноценного интракавернозного блока (ИКБ) при эрекции.

Работы разных исследователей [7, 8] и наши данные [9, 10] продемонстрировали перспективы коррекции стволовыми клетками (СК) кавернозных структур в обеспечении стабильного и длительного эффекта. Развитие данного направления и являлось целью нашей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Под нашим наблюдением на протяжении 2019 – 2021 годов в клинике «МЦ «Институт семейной медицины плюс» («RenaissanceTechnologyClinic»™) находилось 19 мужчин с эректильной дисфункцией смешанного генеза с обязательным сосудистым компонентом, задokumentированным методами фармакодуплерографии с определением максимальной систолической скорости (МСС), характеризующей артериальную гемодинамику и конечнодиастолической скорости (КДС), описывающей венозный компонент эрекции; и эластографией с определением модуля Юнга (МЮ), характеризующей вязкостно-упругие свойства БОПЧ и кавернозной ткани [11], составивших исследуемую группу; в качестве контрольной группы обследовалась группа из 14 мужчин с нормальной эрекцией, что было задokumentировано анкетой Международный Индекс Эректильной Функции (МИЭФ [12]). В программу обследования так же входили сбор жалоб, анамнеза, общеклинические и биохимические анализы крови, мочи, исследование уровней половых гормонов (тестостерона общего и свободного, глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола, лютеинизирующего гормона, пролактина и тиреотропного гормонов). Исследуемые группы были статистически однородны по возрасту (соответственно, $49,1 \pm 0,9$ и $47,8 \pm 1,2$ года, $p > 0,05$).

В течение 5 дней пациентам проводилась комплексная клеточная терапия кавернозных структур с использованием следующих клеточных препаратов умбиликального происхождения:

– Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) внутривенно и интракавернозно с целью обеспечения ангиогенеза [13] и реваскуляризации кавернозных структур;

– Эндотелиоциты (ЭНТЦ) внутривенно и интракавернозно с целью реабилитации кавернозного эндотелия для коррекции эндотелиальной дисфункции и восстановления биохимического конвейера эрекции;

– Миобласты (МБ) интракавернозно для восстановления гладкомышечного слоя кавернозных структур и адекватной релаксации;

– Коллагенпродуцирующие фибробласты (ФБ) в БОПЧ для восстановления необходимых вязкостно-упругих свойств, что необходимо для воссоздания полноценного ИКБ;

Общая доза СК применялась из расчёта 1 млн/кг веса пациента. Интракавернозные инъекции осуществлялись на фоне индуцированной простагландином E1 фармакологической эрекции, полноценность ИКБ контролировалась фармакодопплерографией; субъективный контроль эффективности лечения обеспечивался анкетированием МИЭФ, объективный – фармакодопплерографией и сдвигово-волновой эластографией.

Клеточные препараты производились в биотехнологической лаборатории на базе криобанка «МЦ «Институт семейной медицины плюс», согласно международным протоколам [14], все пациенты давали информированное согласие на лечение.

При обнаружении в процессе обследования экстракавернозных причин ЭД (кортикальных, диэнцефальных, гормональных, неврологических, общесоматических заболеваний) проводилась соответствующая коррекция. Наличие задокументированного васкулогенного фактора ЭД было обязательным условием включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Очевидно, что при возникновении эрекции у здорового мужчины радикально меняется упругость БОПЧ ($p=0,000$), что играет важную роль в процессе обеспечения полноценного ИКБ. Одновременно происходит

снижение сопротивления кавернозной ткани, что создаёт оптимальные условия для наполнения кровью кавернозных синусов (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений вязкостно-упругих свойств БОПЧ и кавернозной ткани в процессе эрекции у здоровых мужчин (контрольная группа)

Структура ПЧ	Орган в покое, модуль Юнга, кПа n=14, M±m		Орган в эрекции, модуль Юнга, кПа, n=14, M±m	
	справа	слева	справа	слева
Белочная оболочка	23,2±2,3	23,2±2,7	135,3±5,0*	139,9±2,5*
Кавернозная ткань	18,3±5,5	17,4±4,5	11,5±4,0***	11,3±2,9**

Примечания. * – достоверность различий упругости БОПЧ в процессе эрекции, $p < 0,00$; ** – достоверность различий упругости кавернозной ткани слева, $p < 0,05$; *** – достоверность различий упругости кавернозной ткани справа, $p < 0,05$.

Данные табл. 2 свидетельствуют о достоверном улучшении артериального обеспечения эрекции с приближением к референтным значениям; мы связываем данный эффект с неоангиогенезом, обеспечиваемым МСК, оптимизацией дисфункции эндотелия за счёт эндотелиоцитов и улучшением релаксации гладкой мускулатуры за счёт миобластов.

Таблица 2

Динамика изменений артериального кровообращения в состоянии эрекции в результате лечения на основании анализа фармакодоплерографии

	МСС, см/с n=19, M±m		Референтные значения, см/с
	справа	слева	
До лечения	14,8±8,4	21,4±5,3	≥30
После лечения	32,4±10,4*	31,7±7,7*	

Примечание: * – достоверность различий в динамике лечения, $p < 0,05$.

Данные табл. 3 демонстрируют позитивную динамику венозного компонента эрекции, балансирующую на грани достоверности, но не достигающую референтных значений нормы. Очевидно, для окончательного

решения вопроса о влиянии терапии на венозную недостаточность нужны исследования на более репрезентативных выборках.

Таблица 3

Динамика венозного компонента обеспечения эрекции

	КДС, см/с n=19, M±m		Референтные значения, см/с
	справа	слева	
До лечения	7,8±2,1	7,4±2,4	<5
После лечения	6,1±2,8*	5,9±2,1*	

Примечание: * – достоверность различий в динамике лечения, ($p < 0,05$).

В табл. 4 приведена динамика изменений вязкостно-упругих свойств БОПЧ и кавернозной ткани при эрекции в результате регенеративных процессов.

Эти данные свидетельствуют о достоверном оптимизирующем воздействии клеточной терапии на физические свойства кавернозных структур, отвечающих за качество ИКБ и, в конечном счёте, эрекции. Кавернозная ткань становится менее упругой и более податливой для кровенаполнения, а БОПЧ – напротив, более упругой для обеспечения компрессии отводящих вен. Последний эффект мы связываем с продукцией Фб качественного коллагена и эластина, возвращающих упругость БОПЧ. Изменения приближаются к показателям референтной контрольной группы (см. табл. 1). Эти изменения сопровождались субъективным улучшением половой функции по анкете МИЭФ. Анкетирование, проведенное через 6 месяцев после лечения показало улучшение качества эрекции по МИЭФ у 18-и из 19-и пациентов (95%), причём у 12-и из них была возможна фармакологически независимая половая жизнь без применения ингибиторов ФДЭ5 и других стимуляторов эрекции (63%).

Недостаточная эффективность лечения венозной гемодинамики связана, по нашему мнению, со следующими факторами:

– Генетическая неполноценность коллагеногенеза как проявление синдрома диффузной дисплазии соединительной ткани (ДДСТ), в связи с чем

коллаген ФБ, введенных извне, образованный de novo, в процессе жизни вновь смешивается с коллагеном «неправильной сборки» [15].

– Обеспечение нормальной эрекции имеет сложную мультифакторную регуляцию. Планирование применения клеточной терапии в коррекции ЭД должно чётко таргетироваться.

Таблица 4

Динамика изменений вязкостно-упругих свойств БОПЧ и кавернозной ткани в результате клеточной терапии

Структура органа	До лечения, модуль Юнга, кПа n=19, M±m		После лечения, модуль Юнга, кПа n=19, M±m	
	справа	слева	справа	слева
Белочная оболочка	51,1±14,7	50,9±15,7	92,2±16,3*	92,7±16,5*
Кавернозная ткань	9,0±2,2	9,1±1,8	7,1±1,2**	7,1±0,5**

Примечания. * – достоверность различий упругости БОПЧ в процессе эрекции до и после лечения, $p < 0,00$; ** – достоверность различий упругости кавернозной ткани слева справа до и после лечения, $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ:

1. Вязкостно-упругие свойства кавернозной ткани и белочной оболочки полового члена играют важную роль в обеспечении полноценной эрекции. Эрекция здорового мужчины сопровождаются разнонаправленными достоверными изменениями упругости и эластичности данных структур – увеличением растяжимости кавернозной ткани и упругости белочной оболочки, что и является физическим субстратом феномена эрекции.

2. Применение стволовых клеток эффективно в коррекции кавернозной гемодинамики и восстановления физических свойств кавернозных структур, обеспечивающих процесс нормальной эрекции. Клеточная терапия обеспечивает достоверное улучшение артериального компонента кавернозной гемодинамики в виде усиления артериального притока и выраженную тенденцию с элементами достоверности к оптимизации венозной гемодинамики и ограничению венозного оттока.

3. Данные гемодинамические изменения достигаются за счёт улучшения растяжимости кавернозной ткани и увеличения упругости белочной оболочки полового члена.

4. Указанные изменения сопровождаются клиническим улучшением качества эрекции у 95% пациентов и достижением фармакологически независимой полноценной сексуальной жизни у 63% пациентов.

Список литературы:

1. Wagner G. Update on male erectile dysfunction / G. Wagner // *В.М.Ж.* – 1998. – № 316. – P. 678- 682.
2. Органическая эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста / А.Ю. Шестаев [и др.] // *Урологические ведомости.* – 2017. – № 1S. – С. 126-127. (<https://journals.eco-vector.com/uroved/rt/captureCite/6672/0>)
3. Shamloul R. Erectile dysfunction / Rany Shamloul, Hussein Ghanem // *Lancet.* – 2013. – 12 Jan. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040455/>)
4. Тевлин К.П. Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность / К.П. Тевлин, Ю.Ф. Брук // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2013. – № 2. – с. 46-50. (<https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-vybora-ingibitorov-fde-5-effektivnost-i-bezopasnost>)
5. Обоснование оптимальной схемы ударно-волновой терапии при васкулогенных эректильных дисфункциях / К.А. Бурдин [и др.] // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2020. – № 4. – С. 89-94. (<https://cyberleninka.ru/article/n/obosnovanie-optimalnoy-shemy-udarno-volnovoy-terapii-pri-vaskulogennyh-erektilnyh-disfunktsiyah>)
6. Корнеев И. А. Эректильная дисфункция: особенности диагностики и медикаментозного лечения мужчин с сопутствующими заболеваниями / И.А. Корнеев // *Consilium Medicum.* – 2015. – Т. 17, № 7. – С. 24-28. (<https://cyberleninka.ru/article/n/erektilnaya-disfunktsiya-osobennosti-diagnostiki-i-medikamentoznogo-lecheniya-muzhchin-s-soputstvuyuschimi-zabolevaniyami>)
7. Попов С.В. Новые технологии и подходы в диагностике и лечении эректильной дисфункции / С.В. Попов, И.Н. Орлов, Е.А. Гринь, С.М. Малевич., А.М. Гулько, Т.М. Топузов, П.С. Кызласов, Э.А. Повелица // *Вестник урологии.* – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 78-92. (<https://cyberleninka.ru/article/n/novye-tehnologii-i-podhody-v-diagnostike-i-lechenii-erektilnoy-disfunktsii>)
8. Takakura N. Discovery of a Vascular Endothelial Stem Cell (VESC) Population Required for Vascular Regeneration and Tissue Maintenance / Nobuyuki Takakura // *Circulation journal* :

- official journal of the Japanese Circulation Society. – 2018. – 25 Dec. – P. 12-17. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487375/>)
9. Горпинченко И. И. Эректильная дисфункция / И.И. Горпинченко, Я.О. Мирошников // *Медицинский світ.* – 2003. – № 88. – С. 6-9.
 10. Мірошников Я. Трансплантація пуповинної крові у лікуванні порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді / Ярослав Мірошников // *Медицина психологія.* – 2010. – груд. (<http://www.mps.kh.ua/archive/2010/4>)
 11. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction / C. Gratzke [et. al.] // *The journal of sexual medicine.* – 2010. – № 7. – P. 445-475. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092448/>)
 12. Rosen R. C. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review / R. C. Rosen, J. C. Cappelleri, N. Gendrano 3rd // *International journal of impotence research.* – 2002. – Т. 14, № 4. – С. 226-244. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12152111/>)
 13. Wu Y. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis / Y. Wu, L. Chen, P. G. Scott, E. E. Tredget // *Stem Cells.* – 2007. – Т. 25, № 10. – С. 2648-2659. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615264/>)
 14. Efficient promotion of autophagy and angiogenesis using Mesenchymal stem cell therapy enhanced by the low-energy shock waves in the treatment of erectile dysfunction / G. Q. Zhu [et. al.] // *Stem Cells Int.* – 2018. – № 2018. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228820/>)
 15. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing / N. Lui [et. al.] // *Nature.* – 2019. – № 568. – P. 344-355. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944469/>)