

**Шварц Яна Григорьевна**

**УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ФОРМА АВТОНОМНОЙ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении  
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации**

**(Директор – академик РАН И.И. Дедов)**

**Научный руководитель:** **Галстян Гагик Радикович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Научный консультант:** **Курбатов Дмитрий Геннадьевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Гурьева Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

**Ефремов Евгений Александрович**

доктор медицинских наук, заведующий отделом андрологии и репродукции человека научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии - филиал «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, г.Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года

**Ученый секретарь диссертационного совета,  
Доктор медицинских наук**

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) - это системное заболевание, которое может приводить к специфическому поражению различных органов и систем организма, в том числе и мочеполовой, с развитием различных осложнений.

Сахарный диабет является приоритетным направлением в системах здравоохранения практически всех стран мира.

Число пациентов с сахарным диабетом во всем мире прогрессивно увеличивается. По данным Всемирной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation, IDF) на сегодняшний день более 371 млн. человек болеют сахарным диабетом, что составляет около 7 % населения земного шара. По прогнозам IDF к 2030 году каждый 10-й житель Земли будет страдать СД, а это, по предварительным подсчетам, 552 миллиона человек. На долю СД 1 типа приходится примерно 10% от общего числа больных СД. Важно отметить тот факт, что большую часть среди больных СД 1 типа составляют пациенты репродуктивного возраста.

По оценке данных Государственного регистра больных СД за период с 2007 по 2012 годы отмечается ежегодный прирост распространенности СД 1 типа у детей на 3,14%, у взрослых на 3,38% и наибольший у подростков – на 5,22%.

Среди осложнений СД диабетическая полинейропатия является одним из наиболее часто встречающихся, при этом, диабетическим можно считать лишь тот тип повреждения периферической нервной системы, при котором исключены другие причины развития полинейропатии, например токсическое поражение, заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, аденомы гипофиза и др.) и др.

Частота развития различных форм полинейропатии среди больных СД достигает 65-80%.

Практически с одинаковой частотой диабетическая полинейропатия (ДН) развивается у больных СД 1 типа и 2 типа. Самая частая форма поражения

периферической нервной системы – диабетическая диффузная полинейропатия (около 80%). Вторая по частоте – автономная диабетическая нейропатия (АДН), частота встречаемости которой у пациентов с СД, по разным данным, составляет 25–50%.

Особое место занимает урогенитальная форма АДН (УДН). УДН представляет собой специфическое диабетическое поражение парасимпатической и симпатической нервной системы мочеполовых органов. Известно, что именно УДН является основной патогенетической причиной сексуальных расстройств у пациентов СД.

УДН может проявляться в форме диабетической цистопатии, эректильной дисфункции (ЭД) и ретроградной эякуляции (РЭ) как изолированно, так и в любом их сочетании.

ЭД встречается у 50-60% мужчин, страдающих СД; риск возникновения ЭД при СД в 3 раза выше, чем в здоровой популяции.

Ретроградная эякуляция представляет собой нарушение процесса семяизвержения, при котором эмиссия спермы происходит в ретроградном направлении, в результате чего она попадает в мочевой пузырь.

Актуальность ЭД и РЭ как проявлений УДН заключается в том, что у больных СД 1 типа половые расстройства развиваются, как правило, в молодом возрасте и помимо выраженных психологических проблем, приводят к бесплодию.

У пациентов, заболевших в раннем детском возрасте начало развития патологического процесса может запускаться до развития периода пубертата. Таким образом, к началу половой активности у пациентов данной группы уже имеются различные урогенитальные осложнения СД с тяжелыми видами фрустраций.

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в изучении механизмов развития различных сексуальных нарушений, а также в диагностике и эффективном лечении половой дисфункции.

Следует отметить, что расстройства половой функции у пациентов с СД, характеризующиеся значительным снижением качества жизни, зачастую долгое время остаются недиагностированными, несмотря на то, что сексуальные расстройства являются широко распространенными у данной категории больных.

Особого внимания заслуживает проведение анализа особенностей и степени тяжести клинической симптоматики ЭД и РЭ, проблема определения первичного патогенетического звена, выявление особенностей патогенетических механизмов и факторов, лежащих в основе формирования ЭД и РЭ и оказывающих влияние на развитие сексуальных расстройств у пациентов с СД, а также связи степени компенсации углеводного обмена, длительности основного заболевания и возраста пациента.

Таким образом, активное выявление и изучение характера сексуальных нарушений у пациентов с СД позволят не только рационально выбирать методы лечения больных СД и способствовать повышению качества их жизни, но и более качественно проводить профилактику развития других нейрогенных осложнений основного заболевания.

## **Цель работы**

Оптимизация диагностики и методов лечения нарушений сексуальной и репродуктивной функций, обусловленных урогенитальной формой автономной диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

## **Задачи исследования:**

1. Оценить этиологические факторы урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа.
2. Оценить нейрофизиологические параметры у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сексуальной дисфункцией, как проявлением урогенитальной формы автономной диабетической нейропатии.

3. Оценить эффективность и безопасность консервативной терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с урогенитальной формой автономной диабетической нейропатии.
4. Оценить эффективность и безопасность нового метода хирургического лечения ретроградной эякуляции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
5. Разработать рекомендации для ведения пациентов с сексуальными расстройствами, обусловленными урогенитальной формой автономной диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование проявлений урогенитальной формы автономной диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа, которое включало как эндокринологическое и урологическое обследование, так и современные методы неврологической диагностики.

Впервые в РФ проведено открытое проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности применения консервативной терапии ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа при урогенитальной форме автономной диабетической нейропатии.

Впервые в мире проведена оценка эффективности и безопасности нового хирургического метода лечения ретроградной эякуляции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Впервые в РФ доказана возможность терапии диабетической нейропатии препаратами из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведена оценка роли эндотелиальной функции в патогенезе развития и прогрессирования урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии.

Предложен алгоритм обследования и ведения пациентов с эректильной дисфункцией и ретроградной эякуляцией как проявлением урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

Развитие и прогрессирование урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии зависит от состояния углеводного обмена и тяжести нарушения эндотелиальной функции.

Терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа нормализует эндотелиальную функцию, что приводит к улучшению сексуальной функции у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и урогенитальной формой автономной диабетической полинейропатии.

Новый хирургический метод лечения ретроградной эякуляции позволяет эффективно восстановить физиологический пассаж эякулята у большинства пациентов с сахарным диабетом 1 типа, резистентных к консервативной терапии.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практику отделения андрологии и урологии, отделения терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Официальная апробация работы состоялась 14 марта 2016 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России.

Материалы работы доложены на:

1. VI Всероссийский конгресс эндокринологов, Москва 27-31 мая 2012 г.
2. Первый Национальный Форум «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» 18 – 19 октября 2012 года, город Ростов на Дону;
3. V Всероссийская видеоконференция «Оперативное лечение заболеваний органов малого таза – междисциплинарная тема.» 14-15 февраля 2013 года, г. Москва;
4. VI всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» 19-22 мая 2013 года, г. Москва;
5. 49th EASD Annual Meeting Barcelona, Spain 23-27 September 2013;
6. I Всероссийская конференция «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», 19-20 апреля 2016 года, г. Москва.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования РФ, зарубежном журнале, а также тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста; состоит из введения, шести глав, иллюстрирована 26 рисунками и 17 таблицами.

Библиография состоит из 222 наименований: 56 работ отечественных и 166 работ зарубежных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 60 больных СД 1 типа в возрасте от 24 до 51 лет, прошедших клиническое обследование в отделениях терапевтических и



хирургических методов лечения диабетической стопы (зав. отд. проф., д.м.н. Галстян Г. Р.); андрологии и урологии (зав. отд. проф., д. м. н. Курбатов Д. Г.) ФГБУ ЭНЦ Минздрава России в период с 2012 г. по 2015 г. Исследовательская работа одобрена Этическим коми-тетом ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России.

**Критерии включения:**

1. СД 1 типа.
2. Мужской пол.
3. Гетеросексуальная ориентация.
4. Совершеннолетие.
5. Наличие полового партнера и попыток половой жизни.
6. Урогенитальная форма диабетической нейропатии.

**Критерии невключения:**

1. Недееспособные субъекты.
2. Подозрение на серьезное психическое заболевание, наркоманию, алкоголизм согласно анамнезу и/или клиническому обследованию.
3. Наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах.
4. Гипогонадизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм.
5. Васкулогенные формы ЭД.
6. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
7. Любые злокачественные образования.
8. Противопоказания к половой активности (пациенты с инфарктом миокарда в течение последних 90 дней, нестабильной стенокардией или стенокардией, связанной с половым актом, выраженной сердечной недостаточностью в течение последних 6 месяцев, неконтролируемой аритмией, гипотонией (<90/50 мм. рт. ст.), неконтролируемой артериальной гипертензией (> 170/100 мм. рт. ст.), выраженными нарушениями

внутрисердечной проводимости, или инсультом в течение последних 6 месяцев).

9. Подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям исследователя или медицинского персонала.
10. Использование не предусмотренных протоколом исследования методов половой реабилитации.
11. Любая форма не диабетической нейропатии.

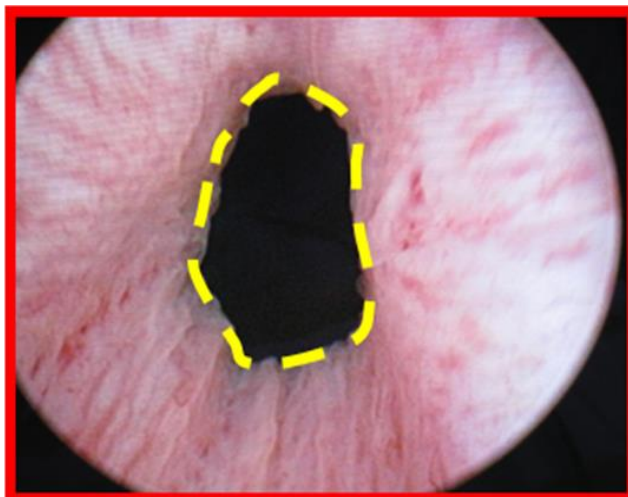
Характеристика выборки больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=60)**

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
Возраст, Ме [Q25;Q75], лет	32[30;36]
ИМТ, Ме [Q25;Q75], кг/м <sup>2</sup>	25,7[24,3;27,1]
Длительность СД, Ме [Q25;Q75], лет	16[12;20]
Гликированный гемоглобин, Ме [Q25;Q75], %	7,5[6,9;8,1]
Частота ЭД, %	93
Частота РЭ, %	50
Частота диабетической нефропатии, %	25
Частота диабетической ретинопатии, %	43
Распространенность макроангиопатии, %	7
Распространенность дистальной нейропатии, %	100

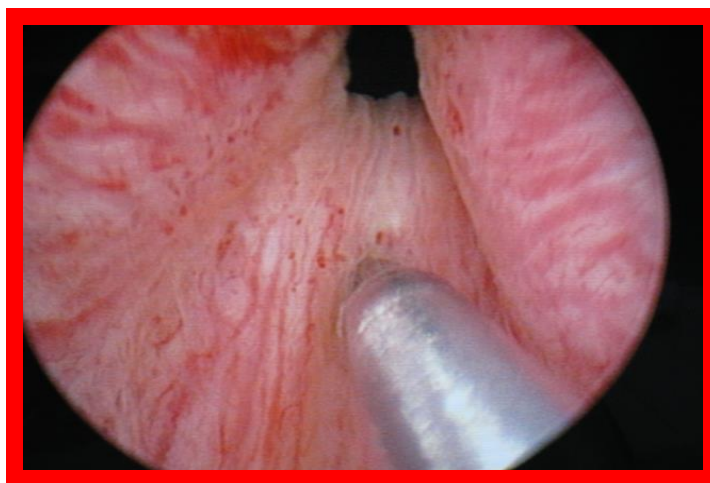
Включенные в исследование пациенты получали постоянную терапию препаратом тадалафил (Сиалис, Eli Lilly, США) в дозе 5 мг ежедневно в течение 6 недель. Пациентам, у которых консервативная терапия оказалась неэффективной в отношении РЭ, проводилось оперативное вмешательство, которое заключавшееся в эндоскопической коррекции РЭ путем введения объемобразующего материала под слизистую оболочку шейки мочевого пузыря.

В ходе оперативного вмешательства при ирригационной уретроцистоскопии визуализировали несмыкание краев шейки мочевого пузыря (рис. 2).



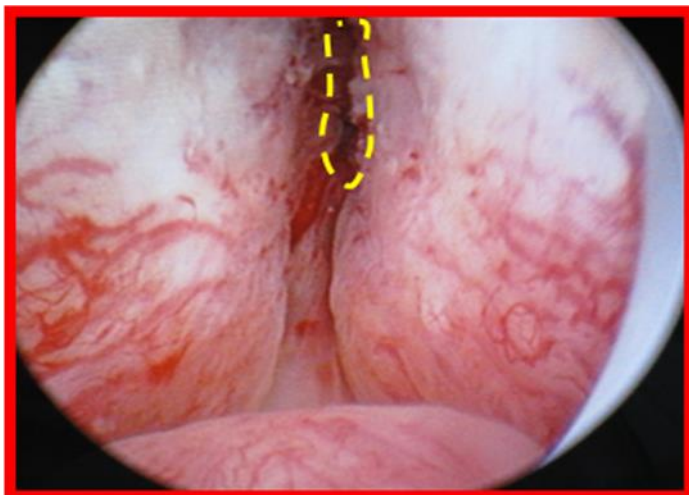
**Рисунок 2.** Зияние шейки мочевого пузыря. Визуализация при ирригационной уретроцистоскопии.

Введение коллагена выполнялось под слизистую оболочку шейки мочевого пузыря через специальную инъекционную иглу (длина иглы 32 см, диаметр 0,8/1,6 мм, длина дистального конца 7 мм), последовательно в трех-пяти точках на 14, 18 и 22 часах условного циферблата, на глубину 3-5 мм (рис. 3).



**Рисунок 3.** Введение объемобразующего материала под слизистую оболочку шейки мочевого пузыря.

На фоне введения материала четко отмечали выбухание (выпячивание) слизистой оболочки противоположных краев уретры, что было условно обозначено как «эффект щечек» (рис. 4).



**Рисунок 4.** Выбухание слизистой оболочки противоположных краев уретры после введения объемобразующего материала.

Продолжительность операции в среднем составляла  $17\pm 8$  мин. Объем вводимого материала варьировал в пределах  $9\pm 4$  мл, в зависимости от исходного зияния шейки мочевого пузыря.

### **Клинические и лабораторные методы исследования**

Все включенные в исследование пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза, в том числе с целью исключения факторов развития ЭД и РЭ недиабетического генеза (прием лекарственных препаратов, оперативные вмешательства на половых органах и/или мочевом пузыре, травматические повреждения наружных половых органов и/или мочевого пузыря, недиабетические нейропатии), определение антропометрических параметров (рост, вес, ИМТ).

При сборе анамнестических данных учитывались следующие параметры: возраст дебюта СД 1 типа, длительность течения СД 1 типа, длительность периодов декомпенсации углеводного обмена, частота и тяжесть гипогликемических состояний, возраст появления и длительность течения ЭД и/или РЭ, эффективность консервативной терапии ЭД и/или РЭ в прошлом,

наличие других специфических осложнений СД.

### **Измерение антропометрических показателей**

Измерение антропометрических показателей включало определение массы тела, роста. Рост пациентов измеряли с помощью ростомера, массу тела с точностью до 0,1 кг – на электронных весах колонного типа (Seca 763, компания Seca, Германия) в утренние часы натощак.

ИМТ рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{массы тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$ .

Степень компенсации углеводного обмена оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). Его определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления на аппарате D-10 (BioRad Laboratories, США).

Диагностика диабетической нефропатии осуществлялась путем определения микроальбуминурии в утренней порции мочи на автоматическом биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott, США) иммунным турбодинамическим методом. Тест считался положительным, если концентрация альбумина в моче превышала 20 мг/л в разовой порции. Кроме того, проводилась оценка биохимических показателей сыворотки крови: креатинина, мочевины, липидного профиля, электролитов, которые определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott, США) фотометрическим методом. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Лабораторные исследования были проведены на базе клинической лаборатории биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.м.н. Ильин А. В.).

Диагностика диабетической ретинопатии проводилась с помощью исследования глазного дна методом прямой офтальмоскопии.

Офтальмологическое исследование включало:

- определение остроты зрения при расширенных зрачках с помощью глазных капель Мидриацил (1%-й раствор)
- исследование переднего отдела глаза (роговица, радужка, угол передней камеры глаза)
- биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы SL-30 фирмы «Opton»
- прямая офтальмоскопия осуществлялась офтальмоскопами фирмы «Keeler» и «Sckerens-Pomeranceff» MIRA последовательно от центра до крайней периферии, во всех меридианах, с тщательным осмотром диска зрительного нерва и макулярной области.

Диагностика диабетической макроангиопатии осуществлялась путем ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий и артерий нижних конечностей на аппарате Voluson 730 Expert (General Electric, США).

Диагностика диабетической дистальной нейропатии проводилась путем нейромиографического исследования с определением скорости проведения нервного импульса (СПИ, скорости распространения возбуждения, СРВ) по нервным волокнам нижних конечностей на аппарате Nicolet Viking IV P (Nicolet Biomedical, США) с применением стандартных чашечковых электродов того же производителя. При оценке проводимости нервов нижних конечностей исследовались n. peroneus dexter и n. peroneus sinister. Электроды накладывались в следующих точках: активный электрод в двигательную точку m. Extensor digitorum brevis – на 3-4 см дистальнее латеральной лодыжки, на самый выступающий участок мышцы; референтный электрод - на основание мизинца; заземляющий электрод - на нижнюю треть голени. Стимуляция проводилась супрамаксимальным импульсом длительностью 200 мкс., катод располагался дистальнее анода. Дистальной точкой стимуляции была тыльная поверхность стопы, в точке между двумя лодыжками, 2-я точка стимуляции – под головкой

малоберцовой кости и 3-я точка стимуляции – выше коленного сгиба, латеральнее середины и медиальнее сухожилия мышц, отводящих бедро.

Всем пациентам проводилось исследование эндотелиальной функции на аппарате Endo-PAT™ 2000 (Itamar Medical Ltd., Израиль) с использованием одноразовых пневматических датчиков того же производителя по методике определения индекса реактивной гиперемии (ИРГ), представляющий собой соотношение показателя пре- и постокклюзионного тонуса периферических артерий (ПАТ) – амплитуду на тестируемой руке, разделенную на аналогичную величину, полученную при измерении на контрольной руке. Перед проведением исследования пациентам рекомендовалось воздержаться от приема препаратов и веществ, влияющих на тонус сосудов (антигипертензивных и вазоактивных препаратов, кофе, крепкого чая и других кофеинсодержащих напитков в течение 2-х суток, курения в день исследования). При проведении исследования на аппарате Endo-PAT™ пациент укладывался в горизонтальном положении на кушетку, руки помещались на специальные подлокотники с углублением для датчиков. С рук необходимо было снять кольца, часы, браслеты. На тестируемую руку накладывалась манжета, используемая для измерения артериального давления. Указательные пальцы обеих рук помещались в специальные датчики, измеряющие ПАТ: с кончиков пальцев аппарат списывает изменения пульсации и производит количественную оценку изменений в сосудах. Учитывая тот факт, что эндотелиальная дисфункция носит генерализованный характер, то результаты, полученные с пальцевых датчиков высокоинформативны и достоверны. При проведении исследования пациент должен был лежать расслабленно и неподвижно. Первые 5 минут осуществлялось измерение ПАТ амплитуды, после чего производилась окклюзия кровеносных сосудов на 5 минут на тестируемой руке с помощью наложенной манжеты. По истечении 5 минут окклюзия снималась, и последующие 5 минут проводилось измерение постокклюзионной

ПАТ. Все исследование проводили в течение 15 мин, после чего выносили заключение о состоянии эндотелиальной функции у больного.

На основании данных исследований делался вывод о наличии, либо отсутствии осложнений СД.

### **Общие методы исследования полового статуса**

Наряду с опросом пациента проводилось анкетирование с помощью опросника МИЭФ-5, анкет Спилбергера и Бека.

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе и лобкового, мышечной системы, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов.

### **Инструментальные методы исследования полового статуса**

С целью оценки выраженности урогенитальной автономной диабетической нейропатии пациентам проводилось нейромиографическое исследование с определением скорости проведения нервного импульса (СПИ, скорости распространения возбуждения, СРВ) по *nervus pudendus* на аппарате Nicolet Viking IV P (Nicolet Biomedical, США) с применением стандартных чашечковых электродов того же производителя. Электроды накладывались в следующих точках: активный электрод – на мошонку, на 2-3 см. латеральнее срединной линии; референтный электрод – на лонную область, на 2-3 см. латеральнее срединной линии; заземляющий электрод – под поясницу. Стимуляция проводилась супрамаксимальным импульсом длительностью 300 мкс., катод располагался дистальнее анода. Дистальная точка стимуляции была на дорсальной поверхности полового члена в области головки; 2-я точка стимуляции – на дорсальной поверхности полового члена по срединной линии, на 2-4 см выше венечной борозды.



С целью оценки гемодинамики и исключения васкулогенных форм ЭД проводилась ультразвуковая доплерография полового члена: больного укладывали в положении лёжа на спине без какой-либо специальной подготовки. После создания спокойной атмосферы, с целью адаптации больного к диагностической ситуации и стабилизации показателей центральной гемодинамики, проводилось исследование кровотока. Для проведения доплерографии был использован аппарат В-К Medical Class1 Tybe В (В-К Medical, Дания). Датчик с постоянной частотой 10 МГц располагали продольно или поперечно по дорсальной поверхности у основания полового члена и направляли книзу, к ножкам кавернозных тел полового члена, добиваясь четкой эхолокации сосудов, с последующей оценкой гемодинамических параметров. После проведения оценки функциональных параметров кровотока до выполнения фармакологической нагрузки, больным интракавернозно вводился препарат простагландина Е1 в дозе 10 мкг и через 10-15 мин. проводилось повторное исследование кровотока. Результаты максимальной систолической скорости в покое менее 8 см/с и при фармакологической нагрузке менее 25 см/с, а также уменьшение суммарного прироста кровотока менее чем на 50%, свидетельствовали о нарушении кровотока по кавернозным артериям.

### **Лабораторные методы исследования полового статуса**

С целью исключения гипогонадизма, гипотиреоза, гиперкортицизма и гиперпролактинемии при лабораторном обследовании состояния половых желез проводилось определение тестостерона, ЛГ, ФСГ, ТТГ, кортизола и пролактина крови. Уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина и кортизола определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros Eci» (Johnson and Johnson (Великобритания)) методом усиленной хемилюминесценции, уровни ТТГ определялись с помощью автоматической системы «Architect» (Abbott (США)) методом хемилюминесценции. Гормональная диагностика осуществлялась на базе

лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ (зав. лаб., проф., д. м. н. Гончаров Н. П.). Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 г. путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя на базе клинично-диагностической лаборатории отделения ВРТ ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (зав. отд., к.м.н. И. И. Витязева). Учитывая, что на параметры спермограммы может влиять множество различных факторов, в исследовании оценивались ее наиболее «стабильные» показатели: количество сперматозоидов в 1 млн. эякулята (норма 15 млн. и более), количество морфологически нормальных форм (норма 4% и более), подвижность А+В (норма 40% и более). Забор эякулятата осуществлялся в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3-5 суток).

### **Статистические методы анализа данных**

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых групп и теста Вилкоксона – для зависимых. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного Критерия Фишера для независимых групп и критерия МакНемара - для зависимых. Статистически значимыми

считали различия при  $p < 0,05$ . Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а так же связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-эпидемиологические характеристики урогенитальной формы нейропатии**

У 56 (93% выборки) пациентов была выявлена ЭД разной степени тяжести (балл МИЭФ-5 22[14;23]), у 26 (43% выборки) из них ЭД сочеталась с РЭ, и у 4 (7% выборки) пациентов ЭД выявлена не была (балл МИЭФ 24[24;25]), однако отмечалась РЭ. Полученные нами данные относительно распространенности ЭД можно сопоставить с результатами большинства исследований на данную тему [24,124]. Более высокий показатель распространенности РЭ у наших пациентов, по сравнению с данными литературы [55,62,68,204], связан с обязательным наличием УДН у включенных в исследование пациентов.

Выраженность проявлений урогенитальной нейропатии не зависела от возраста, ИМТ, длительности СД, но зависела от компенсации углеводного обмена. Так, были выявлены статистически значимые умеренные отрицательные корреляции между уровнем HbA1c и симптомами УДН (рис. 5-6).

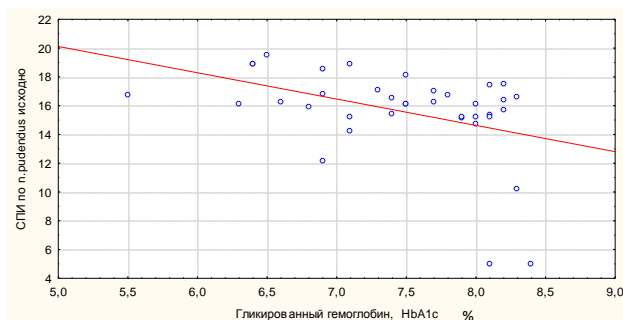


Рисунок 5. Корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и баллом МИЭФ-5 ( $r=-0,42$  ; $p=0,009$ )

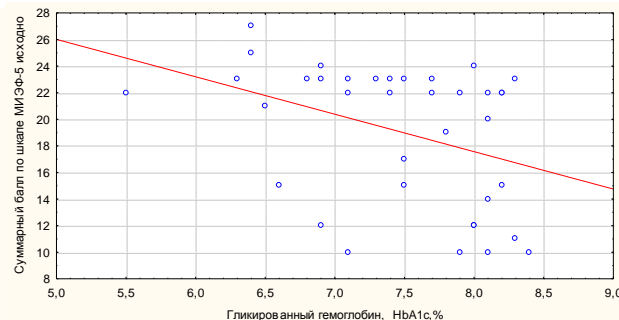


Рисунок 6. Корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и СПИ n. pudendus ( $r=-0,41$  ; $p=0,012$ )

Таким образом, ведущим и определяющим патогенез фактором остается уровень компенсации углеводного обмена. Тем не менее, другие факторы не теряют свою актуальность.

Наряду с компенсацией углеводного обмена, факторами риска развития и прогрессирования УДН является нестабильность течения СД, проявляющаяся в частых, а также тяжелых гипогликемических состояниях (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у пациентов с УДН

Показатель	Частые гипогликемии (n=23)	Редкие гипогликемии (n=37)	p
Возраст, лет	31[30;34]	32[29;41]	0,37
Возраст дебюта СД, лет	17[13;22]	15[14;25]	0,59
Длительность СД, лет	18[7;21]	16[14;19]	0,79
НbA1c в дебюте РЭ, %	6,3[6,0;6,7]	8,8[7,7;9,4]	<b>&lt;0,001</b>
НbA1c на момент исследования, %	6,9[6,4;7,7]	7,8[7,4;8,1]	<b>0,001</b>
Количество гипогликемий в неделю	3[3;4]	1[1;2]	<b>&lt;0,001</b>
Частота тяжелых гипогликемий	74	5	<b>&lt;0,001</b>
Распространенность РЭ, %	69	38	<b>0,032</b>

Так, при отсутствии статистически значимых различий в возрасте пациентов, возрасте дебюта СД, а также его длительности, распространенность РЭ являлась

статистически более высокой у тех пациентов, у которых в анамнезе отмечались частые гипогликемические состояния.

Нестабильное течение сахарного диабета, проявляющееся в частых и тяжелых гипогликемических состояниях, также является значимым фактором развития и прогрессирования УДН. По результатам проведенного нами исследования, распространенность РЭ оказалась статистически выше у пациентов, склонных к частым гипогликемическим состояниям. При этом, на себя обращают внимание более высокие показатели HbA1c у пациентов с редкими гипогликемиями по сравнению с пациентами, у которых отмечались частые гипогликемические состояния, что говорит о важности не только достижения компенсации углеводного обмена, но и стабильности гликемии в течение суток у таких пациентов.

Следует обратить внимание, что показатели HbA1c как в дебюте РЭ, так и на момент включения в исследование, у пациентов с редкими гипогликемиями были несколько выше показателей, наблюдавшихся у пациентов с частыми гипогликемиями, что свидетельствует о важности не только компенсации углеводного обмена, но и фактора гипогликемий. При этом, частота гипогликемических состояний была ассоциирована с их тяжестью, что свидетельствует о большом влиянии частоты и тяжести гипогликемий на течение УДН.

При сравнении данных обследования пациентов в зависимости от наличия других осложнений СД было установлено, что выраженность симптомов нейропатии в зависимости от наличия диабетической нефропатии статистически значимо не отличалась (Таблица 3).

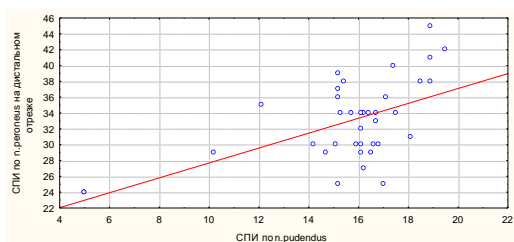
**Таблица 3. Исследуемые показатели нейропатии в зависимости от наличия нефропатии**

Показатель	Диабетическая нефропатия (n=15)	Без диабетической нефропатии (n=45)	p
ИРГ	1,56[1,30;1,63]	1,54[1,43;1,82]	0,38
СПИ n. peroneus дистальный	30[29;31]	34[30;36]	0,17

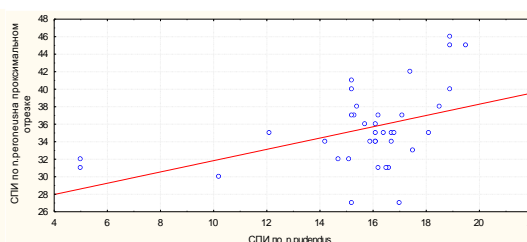
отрезок, м/с			
СПИ n. peroneus проксимальный отрезок, м/с	34[31;35]	35[32;37]	0,25
СПИ n. pudendus	16,1[15,4;17,0]	16,1[15,2;16,9]	0,84
МИЭФ-5, балл	22[17;23]	22[13;23]	0,57

Провести подобное сравнение в зависимости от наличия диабетической макроангиопатии не представлялось возможным из-за малочисленности пациентов с выявленной макроангиопатией (4 человека), что было обусловлено исключением из исследования больных с васкулогенными формами ЭД, которые обычно ассоциированы с макроангиопатией.

Сравнение групп в зависимости от наличия или отсутствия ДДН не проводилось, поскольку она присутствовала у всех включенных в исследование пациентов. Однако, нами было установлено наличие взаимосвязи между степенью выраженности УДН и ДДН, что подтверждается умеренными положительными статистически значимыми корреляциями между СПИ по n. pudendus и СПИ на дистальном отрезке n.peroneus ( $r=0,47; p=0,003$ ) (рис.7), а также СПИ на проксимальном отрезке n.peroneus ( $r=0,42; p=0,01$ ) (рис.8).



**Рисунок 7. Корреляция между СПИ по n.pudendus и СПИ на проксимальном n.peroneus, ( $r=0,47; p=0,003$ )**



**Рисунок 8. Корреляция между СПИ по n.pudendus и СПИ на дистальном отрезке n.peroneus, ( $r=0,42; p=0,01$ )**

При сравнении данных обследования пациентов в зависимости от наличия диабетической ретинопатии, были выявлены статистически значимые различия в показателях эндотелиальной функции - ИРГ и СПИ n. Peroneus на проксимальном отрезке (Таблица 4), что может быть объяснено общностью патогенеза.

Таблица 4. Исследуемые показатели нейропатии в зависимости от наличия ретинопатии

Показатель	Диабетическая ретинопатия (n=26)	Без диабетической ретинопатии (n=34)	p
ИРГ	1,49[1,34;1,57]	1,67[1,43;1,87]	<b>0,04*</b>
СПИ n. peroneus дистальный отрезок, м/с	30[29;34]	34[30;37]	0,14
СПИ n. peroneus проксимальный отрезок, м/с	34[31;35]	36[34;38]	<b>0,04*</b>
СПИ n. Pudendus	15,9[14,6;16,8]	16,2[15,3;17,1]	0,27
МИЭФ-5, балл	21[13;22]	22[15;23]	0,33

Следует отметить, что основной показатель эндотелиальной функции – ИРГ статистически значимо положительно коррелировал со всеми параметрами УДН и ДН ( $r=0,25$ ;  $p=0,13$ ), за исключением СПИ n. peroneus на проксимальном отрезке, что еще раз подтверждает важность сохранения эндотелиальной функции для поддержания нормального функционирования нервов (рис. 9-11).

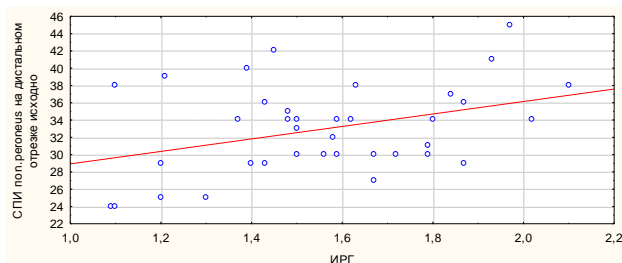


Рисунок 9. Корреляция между ИРГ и СПИ n. peroneus дистального отрезка ( $r=0,31$ ;  $p=0,04$ )

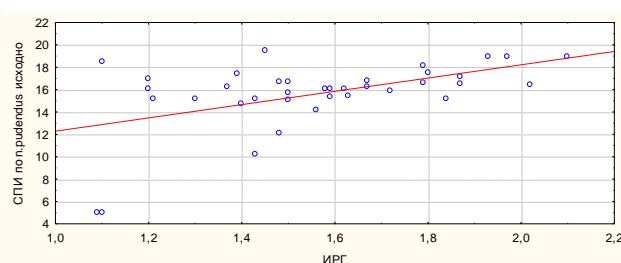


Рисунок 10. Корреляция между ИРГ и СПИ n. pudendus ( $r=0,43$ ;  $p=0,007$ )

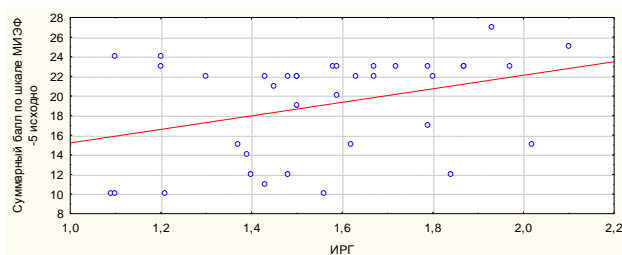


Рисунок 11. Корреляция между ИРГ и баллом МИЭФ-5 ( $r=0,37$ ;  $p=0,02$ )

При этом, степень выраженности урогенитальной диабетической нейропатии влияла на качество эректильной функции, что подтверждается умеренной положительной, статистически значимой корреляцией между СПИ по n.pudendus и баллом МИЭФ-5 ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$ ), рис.12

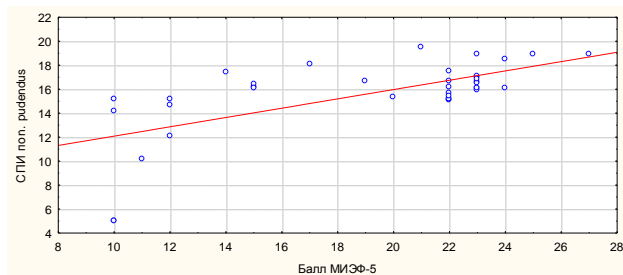


Рисунок 12. Корреляция между СПИ по n.pudendus и баллом МИЭФ-5 ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$ )

В исследованиях многих авторов показано, что иФДЭ-5 типа приводят к улучшению эректильной функции, что сопровождается увеличением баллов опросников МИЭФ-5. Кроме того, установлено, что эти препараты способны улучшать эндотелиальную функцию, а также обладают нейропротекторными свойствами. В связи с этим, всем включенным в исследование пациентам, была назначена терапия иФДЭ-5 типа - тадалафилом.

### **Эффективность и безопасность консервативного метода лечения урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа**

В таблице 5 представлены исходные данные обследования пациентов, а также результаты, полученные через 6 недель терапии препаратом тадалафил.

Таблица 5. Результаты обследования пациентов



Показатель	Исходно (n=60)	6 недель терапии (n=60)	p
ИРГ	1,56[1,40;1,79]	2,10[1,98;2,30]	<0,001
СПИ n. peroneus дистальный отрезок, м/с	34[30;36]	40[38;42]	<0,001
СПИ n. peroneus проксимальный отрезок, м/с	35[32;37]	42[41;45]	<0,001
СПИ n. pudendus	16,1[15,2;17,0]	19,9[19,5;20,1]	<0,001
МИЭФ-5, балл	22[15;23]	25[23;26]	<0,001
Шкала Бека, балл	15[14;16]	8[7;9]	<0,001
Шкала Спилберга, балл	30[29;31]	16[14;19]	<0,001

Проводимая терапия привела к улучшению ИРГ, что сопровождалось увеличением СПИ по нервам нижних конечностей и половому нерву. Клинически это выражалось в улучшении эректильной функции. На фоне лечения эректильная дисфункция была устранена у 46 человек (77% выборки) (рис. 13).

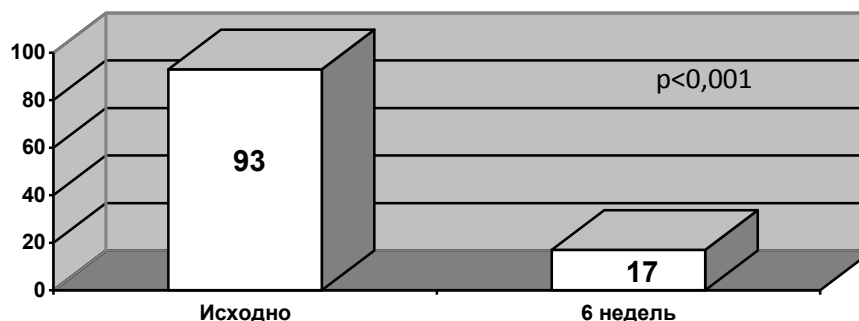


Рисунок 13. Распространенность ЭД исходно и через 6 недель терапии

У оставшихся 10 пациентов выявлялась ЭД легкой степени (балл МИЭФ-5 20[18;22]), которая не препятствовала половой жизни.

Улучшение половой функции сопровождалось улучшением психологического состояния пациентов. Так, результаты проведенного анкетирования по шкале депрессии Бека и шкале тревожности Спилберга свидетельствуют о

значительном улучшении психологического состояния у пациентов на фоне терапии, рис. 14 и рис.15

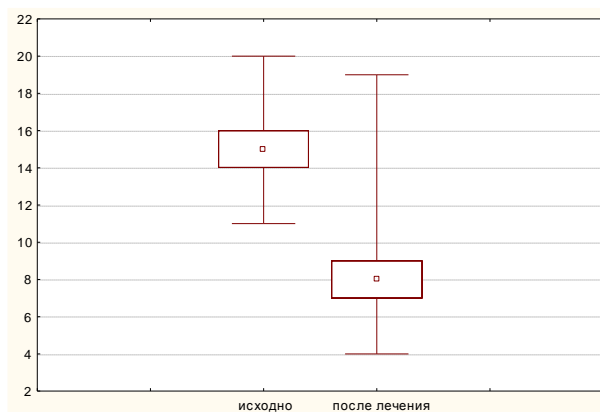


Рисунок 14. Результаты тестирования по шкале депрессии Бека исходно и после лечения

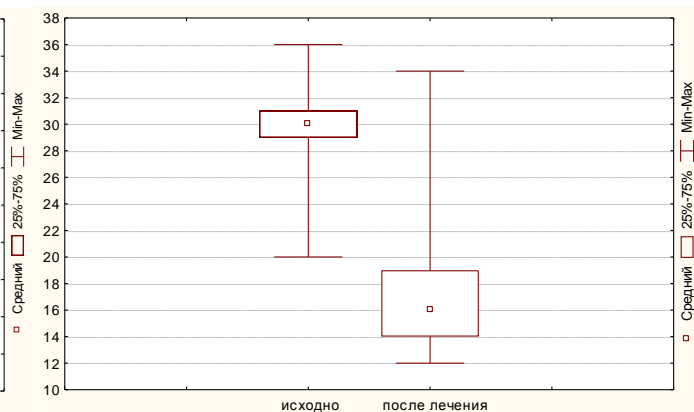


Рисунок 15. Результаты тестирования по шкале тревожности Спилбергера исходно и после лечения

При этом проводимая терапия являлась безопасной. Не было выявлено значимых побочных эффектов препарата, лишь у 5 пациентов (8% выборки) отмечались слабые головные боли и боли в мышцах спины в течение первых двух часов после приема препарата, однако эти симптомы не приводили к отказу пациентов от лечения, никто из исследования не выбыл.

К сожалению, в отношении РЭ эффекта от терапии отмечено не было. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии, пациентам было проведено хирургическое лечение РЭ.

### **Эффективность и безопасность нового оперативного метода лечения ретроградной эякуляции у пациентов, резистентных к консервативной терапии**

Исходные результаты обследования пациентов перед проведением хирургического лечения представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты предоперационного обследования пациентов с РЭ

Показатель	Значение
------------	----------

Возраст, Ме [Q25;Q75], лет	32[30;35]
ИМТ, Ме [Q25;Q75], кг/м <sup>2</sup>	25,7[24,1;27,1]
Длительность СД, Ме [Q25;Q75], лет	17[12;22]
Гликированный гемоглобин, Ме [Q25;Q75], %	7,4[6,9;8,0]
Балл МИЭФ-5 Ме [Q25;Q75]	26[25;27]
Распространенность ЭД, %	10

Проведенное хирургическое лечение - эндоскопическая коррекция РЭ путем введения объемобразующего материала (коллагена) под слизистую оболочку шейки мочевого пузыря являлось эффективным (восстановление антеградной эякуляции) в 73% случаев (22 из 30 пациентов). Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия эффекта от операции представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия эффекта хирургического лечения**

Показатель	Эффект есть (n=22)	Эффекта нет (n=8)	p
Возраст, Ме [Q25;Q75], лет	33[30;39]	30[29;32]	0,11
ИМТ, Ме [Q25;Q75], кг/м <sup>2</sup>	26,1[24,5;27,1]	24,1[23,7;25,9]	0,12
Длительность СД, Ме [Q25;Q75], лет	15[10;21]	21[16;23]	<b>0,04</b>
Гликированный гемоглобин, Ме [Q25;Q75], %	7,1[6,8;7,7]	7,8[7,5;8,0]	<b>0,04</b>
Балл МИЭФ-5, Ме [Q25;Q75]	26[26;27]	25[23;26]	0,19
Распространенность ЭД, %	5	25	0,16

Нежелательных последствий и осложнений, таких как: кровотечение, повреждение мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания, воспаление мочевого пузыря, воспаление уретры, в ходе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Пациенты, у которых эффект от хирургического лечения отсутствовал, имели статистически значимо худшие показатели компенсации углеводного обмена, а также большую длительность течения СД по сравнению с пациентами с восстановившейся антеградной эякуляцией. Таким образом, результаты нашего исследования лишний раз доказывают важность длительной и стабильной компенсации углеводного обмена

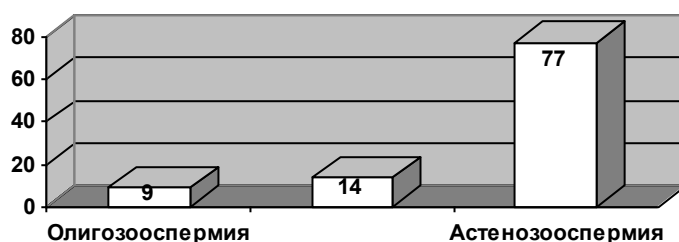
Всем больным с отсутствием эффекта от операции были даны рекомендации по улучшению компенсации углеводного обмена, а также предложен путь лечения бесплодия путем использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Результаты сперматологического обследования пациентов с восстановившейся антеградной эякуляцией представлены в Таблице 8.

**Таблица 8. Результаты сперматологического обследования пациентов**

Показатель	Значение
Объем эякулята, Ме [Q25;Q75], мл	0,9[0,5;1,5]
Количество сперматозоидов, Ме [Q25;Q75], млн/мл	65[32;113]
Подвижность А+В, Ме [Q25;Q75], %	17[14;37]
Морфологически нормальных форм, Ме [Q25;Q75], %	20[11;35]

Несмотря на то, что объем выделяемого эякулята у подавляющего большинства пациентов не достигал нормальных значений (нормальный объем эякулята отмечался лишь у одного пациента), его качество являлось удовлетворительным (рис.16).



**Рисунок 16. Распространенность нарушений сперматогенеза**

Только у 2-х пациентов (9% пациентов с антеградной эякуляцией) выявлялась олиготератозооспермия и еще у одного тератозооспермия при нормальном числе сперматозоидов. Распространенность астенозооспермии составила 77% из пациентов с антеградной эякуляцией, но критическое снижение подвижности сперматозоидов с отсутствием активноподвижных форм отмечалось только у 2-х пациентов. При этом длительность сохранения эффекта от хирургического лечения составила 7[2;12] мес., что позволяет рассчитывать на спонтанное зачатие. У 27% пациентов с антеградной эякуляцией (6 человек) длительность сохранения эффекта составляла 1 год и более (до 2-х лет у одного пациента).

Из 22-х прооперированных с положительным эффектом пациентов (73% от выборки), 15 мужчин (50% от выборки) не имели репродуктивных планов в период проведения исследования, и их эякулят был подвергнут криоконсервации.

Еще у 3-х мужчин (10% от выборки), которые планировали зачатие, качество эякулята не позволяло рассчитывать на его спонтанность (объем эякулята 0,3[0,2;0,6], количество сперматозоидов в 1 мл эякулята 113[5;180] млн., морфологически нормальных форм 25[1;41]%, подвижность А+В 22[14;40]%), в связи с чем пациентам было рекомендовано использование вспомогательных репродуктивных технологий, и больные были включены в программу экстракорпорального оплодотворения.

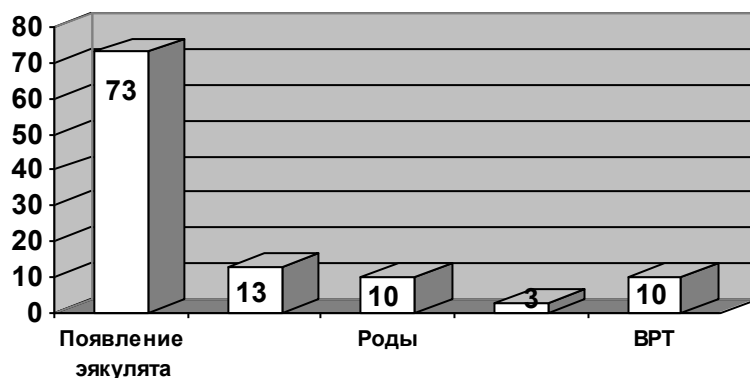
У партнерш 4-х пациентов (13% от выборки) наступило спонтанное зачатие, и у 3-х из них (10% от выборки) беременность закончилась родами здоровых детей, а в одном случае - естественным прерыванием беременности в сроке 8 недель по неустановленной причине.

Результаты сперматологического обследования пациентов со спонтанным зачатием соответствовали нерезко выраженной астенозооспермии и представлены в таблице 9.

**Таблица 9. Результаты сперматологического обследования пациентов**

Показатель	Значение
Объем эякулята, мл	1,2[0,9;1,6]
Количество сперматозоидов, млн/мл	35[27;65]
Подвижность А+В, %	29[18;39]
Морфологически нормальных форм, %	18[13;20]

Исходы проведенного хирургического лечения представлены на рисунке 17.

**Рисунок 17. Исходы проведенного хирургического лечения**

Таким образом, проведенное хирургическое лечение являлось эффективным в отношении восстановления антеградной эякуляции в 73% случаев, в отношении физиологического зачатия – в 13% случаев, и в отношении рождения здорового потомства - в 10% случаев. При этом данный метод хирургического лечения может быть охарактеризован как безопасный за счет отсутствия послеоперационных осложнений у наших пациентов, не требующий длительного анестезиологического пособия и длительного реабилитационного периода.

Таким образом, проведенное исследование еще раз подтверждает важность компенсации углеводного обмена как фактора профилактики развития нарушений

половой функции. В основе этих нарушений лежит развитие УДН. Основными патогенетическими факторами развития УДН являются глюкозотоксичность и микроангиопатия, что и подтверждается результатами проведенного нами исследования.

Применение в исследовании терапии иФДЭ-5 типа позволяет улучшить эндоневральный кровоток и показатели нейрональной проводимости, что приводит к уменьшению степени выраженности ЭД и нормализации скорости проведения нервного импульса по нервам нижних конечностей. К сожалению, эффективность данной терапии при РЭ является низкой, что обусловлено большей тяжестью неврологических нарушений при РЭ. Для реабилитации таких пациентов разработан и успешно апробирован в настоящем исследовании метод эндоскопического введения объемобразующего материала (коллагена) под слизистую оболочку шейки мочевого пузыря, который оказался эффективным в 73 % случаев.

В подтверждение представленных результатов ниже приводятся клинические случаи.

## **ВЫВОДЫ**

1. В ходе исследования выявлена достоверная зависимость развития и прогрессирования урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии от трех основных факторов: степень нарушения углеводного обмена, частота и тяжесть гипогликемических состояний, которые косвенно отражают вариабельность гликемии в течение суток, нарушение эндотелиальной функции.
2. Доказано улучшение сексуальной функции у 77% пациентов, получавших терапию ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа, связанное с нормализацией эндотелиальной функции.

3. Примененный нами впервые хирургический метод лечения ретроградной эякуляции у больных сахарным диабетом 1 типа эффективен у 73% пациентов, резистентных к консервативной терапии.
4. Восстановление физиологического пассажа эякулята с помощью нового хирургического метода лечения ретроградной эякуляции обеспечивает использование полученного материала в программах вспомогательных репродуктивных технологий, а также спонтанное зачатие у 13% супружеских пар.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с эректильной дисфункцией и сахарным диабетом 1 типа необходимо включить в план обследования нейромиографическое исследование с целью оценки проводящей функции нервов и исследование состояния эндотелиальной функции.
2. Для уменьшения вероятности развития и прогрессирования урогенитальной автономной диабетической полинейропатии необходимо обеспечить контроль гликемии на долгосрочной основе, снизить вариабельность колебаний гликемии и минимизировать частоту эпизодов тяжелых гипогликемий.
3. С целью коррекции нарушений половой функции на начальных этапах рекомендуется использовать препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.
4. Хирургическое лечение ретроградной эякуляции рекомендуется при отсутствии эффекта консервативной терапии и должно проводиться на фоне компенсации углеводного обмена.



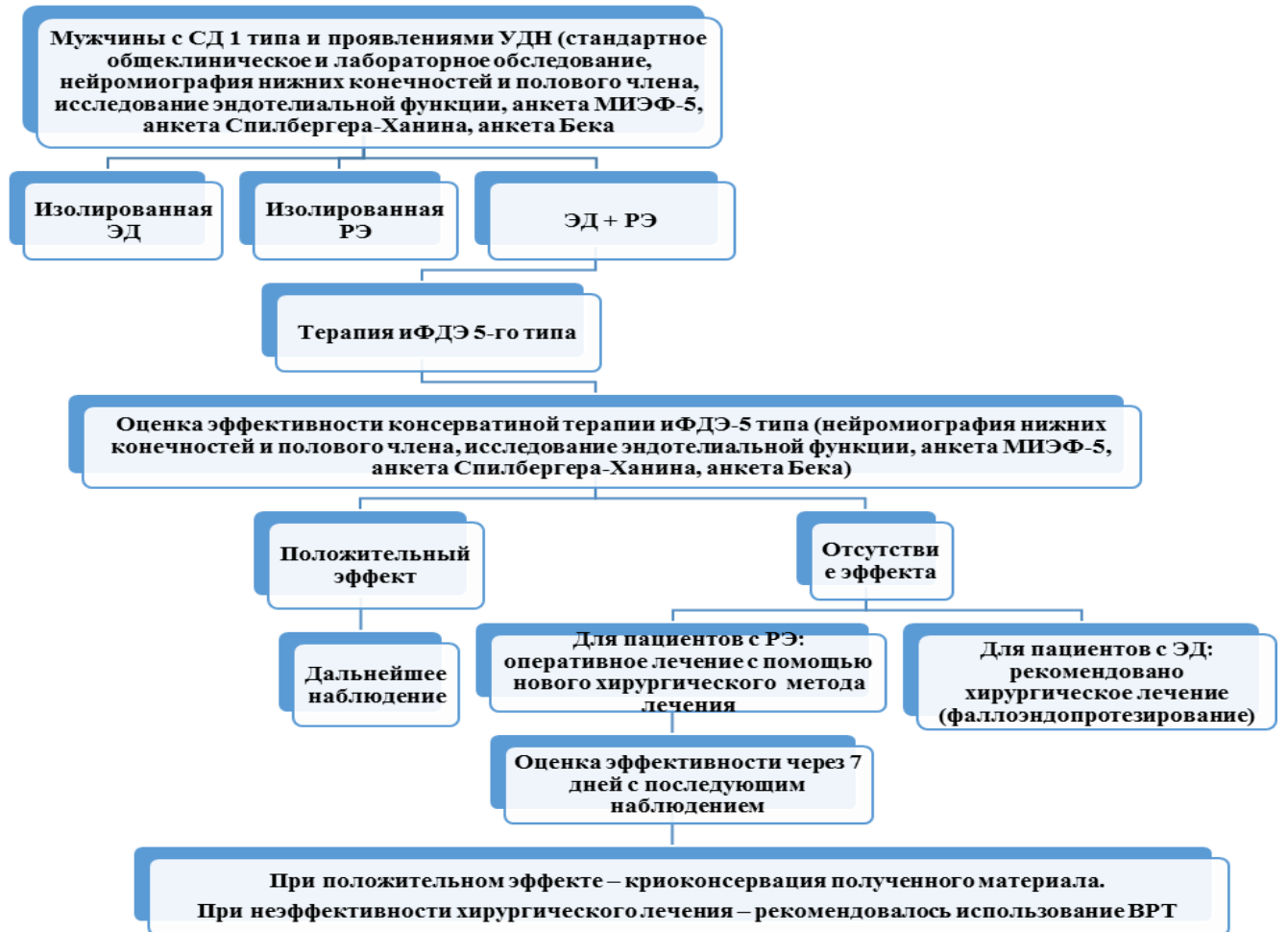


Рисунок 26. Алгоритм ведения пациентов с урогенитальной формой автономной диабетической нейропатии (ЭД и/или РЭ)

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Роживанов Р.В., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Шварц Я.Г. Коррекция ретроградной эякуляции у больных сахарным диабетом 1-го типа // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - N 3. - 44-47 с.
2. Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Роживанов Р.В., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Шварц Я.Г. Восстановление фертильности у больных сахарным диабетом 1-го типа // Андрология и генитальная хирургия, 2013 .- N 2. - 51-54 с.
3. Галстян Г.Р., Шварц Я.Г., Дубский С.А., Лепетухин А.Е., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Эректильная дисфункция как проявление урогенитальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа: эпидемиология, классификация, патофизиология, диагностика и методы лечения // Сахарный диабет. - 2014. - N 2. - 126-132 с.
4. Шварц Я.Г., Галстян Г.Р., Лепетухин А.Е., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Новая методика восстановления фертильности у больных сахарным диабетом 1 типа // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, Москва, 2014 год.
5. Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Роживанов Р.В., Лепетухин А.Е., Шварц Я.Г. Диагностика и лечение ретроградной эякуляции как проявления урогенитальной формы автономной диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. – 2015. - № 18(3). - 93-98 с.
6. Kurbatov, D., Russo, G. I., Galstyan, G.R., Rozhivanov, R., Lepetukhin, A., Dubsky, S., Shwartz, Y.G., Cimino, S., Morgia, G. and Sansalone, S. Correction of Retrograde Ejaculation in Patients with Diabetes Mellitus Using Endourethral Collagen Injection: Preliminary Results // Journal of Sexual Medicine. – 2015. – Vol. 12. – P. 2126–2129. doi: 10.1111/jsm.13024

7. Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Шварц Я.Г., Роживанов Р.В., Дубский С.А., Лепетухин А.Е. Оценка эффективности ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии нейрогенной эректильной дисфункции у пациентов с СД 1-го типа // Проблемы Эндокринологии. – 2015. - №61(4). - 24-28 с.

### **Список сокращений**

АДН – автономная диабетическая нейропатия

ГМФ – гуанилатциклаза

ДН – диабетическая нейропатия

ДДН – дистальная диабетическая нейропатия

ИМТ – индекс массы тела

ИРГ – индекс реактивной гиперемии

иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МАУ - микроальбуминурия

МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции

НАДФ - Никотинамидадениндинуклеотидфосфата

ПАТ - периферического артериального тонуса

РЭ – ретроградная эякуляция

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость почечной фильтрации NO – оксид азота

СПИ – скорость проведения нервного импульса

СРВ – скорость распространения возбуждения по нервному волокну

ТТГ – тиреотропный гормон

УДН – урогенитальная форма автономной диабетической полинейропатии

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭД – эректильная дисфункция

цГМФ – циклическая гуанилатциклаза

НbA1c – гликированный гемоглобин

MESA – микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка,

mTESE - микрохирургическая экстракция сперматозоидов из яичка

PESA – чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка

TESA – Чрескожная аспирация сперматозоидов из яичка

TESE – экстракция сперматозоидов из яичка