

На правах рукописи

Кастрикин Юрий Васильевич

Оптимизация применения методов диагностики эректильной дисфункции

14.01.23 – Урология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ефремов Евгений Александрович**

Официальные оппоненты:

Кызласов Павел Сергеевич - доктор медицинских наук, руководитель центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор кафедры урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, главный внештатный уролог ФМБА России.

Гвасалия Бадри Роинович - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств».

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится “___” _____ 2021 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте www.nmicr.ru.

Автореферат разослан “___” _____ 2021 года

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Елена Романовна Немцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой широко распространенный тип сексуальной дисфункции, затрагивающий физические и психические аспекты жизни как самого мужчины, так и его партнерши, что, в свою очередь, может приводить к социальной дезадаптации личности. Эректильная функция, является не только интегральной частью сексуального здоровья мужчины, но и может выступать в роли прогностического фактора, определяющего его общее состояние здоровья. Диагностика и лечение ЭД могут приводить к обнаружению угрожающих жизни заболеваний, которые в противном случае могли остаться недиагностированными.

Известно, что ЭД является полиэтиологическим состоянием. Развитию ЭД в значительной степени могут способствовать три основных фактора: системные заболевания, прием лекарственных средств и неблагоприятные факторы образа жизни (питание, табакокурение, низкая физическая активность). Накапливается все больше данных о том, что сердечно-сосудистые заболевания имеют схожий профиль факторов риска с развитием ЭД, среди которых значимыми являются табакокурение, избыточная масса тела, дислипидемия, повышенное артериальное давление, сахарный диабет, метаболический синдром. Стоит отметить, что некоторые из них являются модифицируемыми, устранение которых может уменьшить тяжесть ЭД и улучшить результаты лечения.

Одна из существующих на сегодняшний день парадигм заключается в том, что пациенты с ЭД считаются однотипными клиническими случаями, для которых характерно любое нарушение половой функции. В свою очередь, доступность широкого выбора диагностических параметров обуславливает проблему их нерационального применения, поскольку некоторые обладают недостаточной информативностью в отношении определения этиологического фактора развития ЭД и не оказывают значимого влияния на определение лечебно-диагностической тактики.

Так, например, в случае психосоматических расстройств эректильной функции преобладает субъективный компонент и комплексное применение лабораторно-инструментальных диагностических исследований, при отсутствии клинических данных за наличие органических нарушений, будет способствовать проведению гипердиагностических мероприятий и быть экономически затратным для пациента.

На данный момент в урологии не разработаны прогностические системы, позволяющие с высокой степенью достоверности отделять пациентов с ЭД, связанной с органическими этиологическими факторами, от пациентов, у которых эти факторы отсутствуют.

Целесообразно разработать диагностическую модель для оценки вероятности развития органической ЭД для профилактики, диагностики и лечения.

Несмотря на достаточное количество публикаций, касающихся вопросов изучения методов диагностики ЭД, остается не разработанным универсальный скрининговый алгоритм обследования пациентов, который повысит эффективность и безопасность лечения мужчин с ЭД в условиях ограниченных возможностей получения специализированной медицинской помощи.

Цель исследования

Разработать и внедрить в клиническую практику скрининговый алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией для клинико-экономической оптимизации диагностических мероприятий и повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ диагностической ценности исследований, применяемых для диагностики этиологических факторов развития эректильной дисфункции.
2. Построить диагностическую математическую модель для определения вероятности наличия органической эректильной дисфункции.
3. Разработать решающее правило для принятия решения о разделении пациентов с органической эректильной дисфункцией от пациентов, у которых эректильная дисфункция не связана с органическими факторами.

4. Разработать скрининговый алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией.
5. Оценить экономическую рентабельность практического применения разработанного скринингового алгоритма обследования пациентов с эректильной дисфункции.
6. Разработать программное средство для поддержки принятия решения медицинским персоналом на основании автоматического расчёта диагностической математической модели и применения решающего правила для принятия решения.

Научная новизна

Впервые построена диагностическая математическая модель, определяющая с высокой (89,5%) вероятностью наличие у пациента органической эректильной дисфункции.

Впервые разработано решающее правило для принятия решения о разделении на первичном приеме с высокой чувствительностью (93,1%) и высокой специфичностью (76,0%), пациентов с органической эректильной дисфункцией от пациентов, у которых эректильная дисфункция не связана с органическими факторами.

Определены параметры, которые целесообразно использовать в рутинной клинической практике в качестве скринингового обследования пациентов с эректильной дисфункцией; параметры, которые имеют вспомогательное значение на этапе скринингового обследования, но могут быть использованы для дополнительной диагностики при наличии соответствующих показаний; параметры, которые не обладают диагностической значимостью, которыми временно можно пренебречь.

Разработан оптимальный (скрининговый) алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией.

Практическая значимость

Применение в клинической практике, построенной диагностической математической модели и разработанного решающего правила, позволит на

первичном приеме принимать решение о разделении пациентов с органической эректильной дисфункцией от пациентов, у которых ЭД не связана с органическими факторами и оценивать вероятность развития у пациента органической эректильной дисфункции. В свою очередь, это позволит определять лечебно-диагностическую тактику в условиях ограниченных возможностей получения специализированной медицинской помощи (участковая больница, здравпункты).

Предлагаемый скрининговый алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией предоставляет достаточную информацию о патогенезе эректильной дисфункции для установления окончательного диагноза.

Применение разработанного скринингового алгоритма обследования пациентов с эректильной дисфункцией, позволяет провести клинико-экономическую оптимизацию применения методов диагностики путем повышения доступности и эффективности среди мужского населения отдаленных регионов, а также путем эффективного использования денежных средств пациента за счет снижения случаев проведения гипердиагностических мероприятий.

Положения, выносимые на защиту

1. Построена диагностическая математическая модель, которая позволяет на первичном приеме оценить вероятность наличия у пациента органической эректильной дисфункции.
2. Разработано решающее правило, которое позволяет на первичном приеме с высокой (93,1%) чувствительностью и высокой (76,0%) специфичностью принять решение о разделении пациентов с органической эректильной дисфункцией от пациентов, у которых эректильная дисфункция не связана с органическими факторами, при этом прогностическая точность для определения органической эректильной дисфункции составляет 89,5%, а для эректильной дисфункции, не связанной с органическими факторами - 83,5%.
3. Построенная диагностическая математическая модель и разработанное решающее правило для принятия решения, обеспечивают избирательный

подход в применении диагностических методов для повышения эффективности лечения эректильной дисфункции.

4. Разработан скрининговый алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией, который может быть рекомендован к рутинному использованию в ограниченных условиях организации медицинской помощи.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, осуществлен отбор методов для проведения исследования и статистической обработки полученных данных. Проведен сбор данных, выполнен их анализ и интерпретация, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор принимал участие в проведении амбулаторного приема пациентов, а также в проводимых диагностических мероприятиях в ходе исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты выполненного диссертационного исследования были успешно внедрены в лечебно-практическую деятельность сотрудников отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, а также ФГБУ «Поликлиника №3» УДП РФ. Помимо этого, полученные материалы исследования интегрированы в учебный процесс и активно используются для подготовки клинических ординаторов, аспирантов кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 13 работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась на: XIII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии-2019» (Москва, 2019 г.), IV Всероссийская конференция с международным участием

«Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, 2019 г.), Конгрессе урологов ОАО РЖД и ФМБА России «От атома к клиническим стандартам» (Москва, 2019 г.).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и выводы, обсуждение полученных результатов, заключение и список литературы, который включает в себя 152 литературного источника, среди которых 67 российских и 85 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 16 таблицами, 37 рисунками, 4 формулами и единственной схемой.

Материалы и методы исследования

Работа была выполнена на кафедре урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, клинической базой которой является НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Сроки проведения исследования: 2017 – 2020 гг.

Характеристика пациентов

В основу проводимого научно-практического исследования легли результаты последовательного статистического анализа диагностических параметров, полученных в ходе амбулаторного обследования 465 пациентов мужского пола, имеющих симптомы ЭД, возраст которых составил 39 [18; 75] лет.

Отбор пациентов для исследования осуществлялся согласно сформулированным критериям включения и исключения.

Методика проводимого нами исследования представляла собой поэтапное комплексное обследование мужчин с симптомами ЭД, где на начальном этапе всем исследуемым проводилось клиничко-anamnestическое обследование, включающее в себя подробный сбор данных медицинского и сексуального анамнеза, анкетирование с использованием специальных опросников (МИЭФ-15, HADS,

AMS). Помимо этого, при физикальном обследовании производились антропометрические измерения (окружность талии, масса тела), а также измерение артериального давления (АД), оценка бульбо-кавернозного рефлекса. Все вышеперечисленные диагностические мероприятия были выполнены во время первого визита пациента в медицинское учреждение.

На следующем этапе исследования всем пациентам проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя забор крови для выполнения биохимического анализа крови (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза) с определением липидного профиля (общий холестерин, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицериды), гормонального профиля (общий тестостерон, ГСПГ, эстрадиол, пролактин, ТТГ) и общего ПСА. Также были выполнены фармакодупплерографическое исследование сосудов полового члена с использованием интракавернозных инъекций простагландина E1 и неинвазивное исследование системной функции эндотелия путем постокклюзионного измерения периферического артериального тонуса (ИРГ).

По результатам комплексного обследования, все пациенты были разделены на две основные исследовательские группы согласно предполагаемому причинному фактору развития ЭД: группа А и группа Б.

В группу А были включены 146 (31,4%) пациентов, у которых методом исключения была установлена ЭД, не связанная с органическими факторами. Критериями отбора послужили данные анамнеза (внезапное возникновение ЭД, сохранность наличия спонтанных эрекций, проблемы в отношениях с партнером), отсутствие соматических заболеваний (нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения), а также отсутствие отклонений от референсных значений по результатам проведенного комплексного лабораторно-инструментального обследования. Полученные данные позволили сделать предположение о преобладании психогенной ЭД в данной группе пациентов. Средний возраст исследуемой популяции составил 30 [25; 36,8] лет.

В группу Б вошли 319 (68,6%) пациентов с установленным диагнозом органическая (васкулогенная, эндокринная) ЭД, возраст которых составил 44 [33,5;

53] года. Критериями отбора стали выявленные в ходе комплексного лабораторно-инструментального обследования причинные факторы, ассоциируемые с развитием органической ЭД (дислипидемия, гипергликемия, гипергомоцистеинемия, нарушения гормонального профиля, нарушения гемодинамики полового члена и состояния веноокклюзивного механизма), а также наличие в анамнезе соматических заболеваний, обуславливающих развитие органической ЭД.

Исследуемая популяция группы Б была подразделена на четыре подгруппы согласно диагностированному этиологическому фактору развития ЭД: группа IA – 119 (37,3%) пациентов с артериогенной ЭД, группа IB – 50 (15,7%) мужчин с веноокклюзивной ЭД, группа IB – 95 (29,8%) случаев с артерио-венозной ЭД и группа II – 55 (17,2%) исследуемых с эндокринной ЭД.

Критерии включения в исследование

Мужчины в возрасте от 18 до 75 лет, обратившиеся в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с жалобами на неспособность к достижению и/или сохранению эрекции полового члена, достаточной для осуществления полового акта.

Критерии исключения из исследования

Наличие или выявленные в ходе проведения комплексного обследования у пациента психических (алкогольная и наркотическая зависимость, шизофрения, обсессивно-компульсивное и биполярное расстройство), онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также пациенты с нейрогенными факторами: заболевания головного и спинного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, травма, поражения межпозвонковых дисков, оперативные вмешательства или лучевая терапия в области таза и брюшинного пространства.

Методы исследования

В каждом клиническом случае окончательный диагноз был сформулирован на основании данных анамнеза, физикального обследования, а также с учетом результатов комплексного лабораторно-инструментального исследования. Всем

пациентам выполнялось измерение массы тела, окружности талии (ОТ), производился расчёт индекса массы тела (ИМТ), а также выполнялось измерение АД.

С целью объективной оценки нарушений параметров сексуальной функции нами были использованы диагностические и психометрические оценочные (рейтинговые) шкалы или опросники - международный индекс эректильной функции (МИЭФ, IIEF), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник симптомов старения мужчины (AMS).

Обязательные лабораторные исследования включали в себя биохимический анализ крови (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза) с определением липидного профиля (общий холестерин, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицериды), гормонального профиля (общий тестостерон, ГСПГ, эстрадиол, пролактин, ТТГ) и общего ПСА.

В качестве следующего этапа после предварительного исключения противопоказаний всем пациентам проводилось инструментальное исследование. Выполнение ультразвукового фармакодупплерографического (ФДГ) исследования сосудов полового члена проводилось с использованием интракавернозных инъекций простагландина E1 и последующим динамическим мониторингом качества фармакологического ответа согласно шестибальной шкале Junemann. Неинвазивное исследование системной функции эндотелия проводилось с использованием специального аппаратного комплекса EndoPAT™.

Для накопления данных и предварительных расчетов использовался пакет программа MS Excel 2019. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.

Для проведения межгруппового анализа был использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, который является альтернативой одномерному (межгрупповому) дисперсионному анализу, основанным на рангах. Данный критерий был использован для сравнения исследуемых выборок и проверки нулевых гипотез.

Для сравнительного анализа количественных параметров (бинарных данных) использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, который представляет непараметрическую альтернативу t-критерия для независимых выборок. Критерий Манна-Уитни предполагает, что рассматриваемые переменные ранжированы.

Оценка качественных диагностических параметров (бинарных данных) была выполнена методом таблиц сопряжения с помощью точного теста Фишера, который основан на использовании переборных вариантов заполнения таблицы сопряженности (перестановочный тест).

Описание количественных данных проводится в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля в форме $Me [1Q; 3Q]$, где Me – значение медианы параметра, $1Q$ – значение нижнего квартиля (или 25-того перцентиля), $3Q$ – значение верхнего квартиля (или 75-того перцентиля).

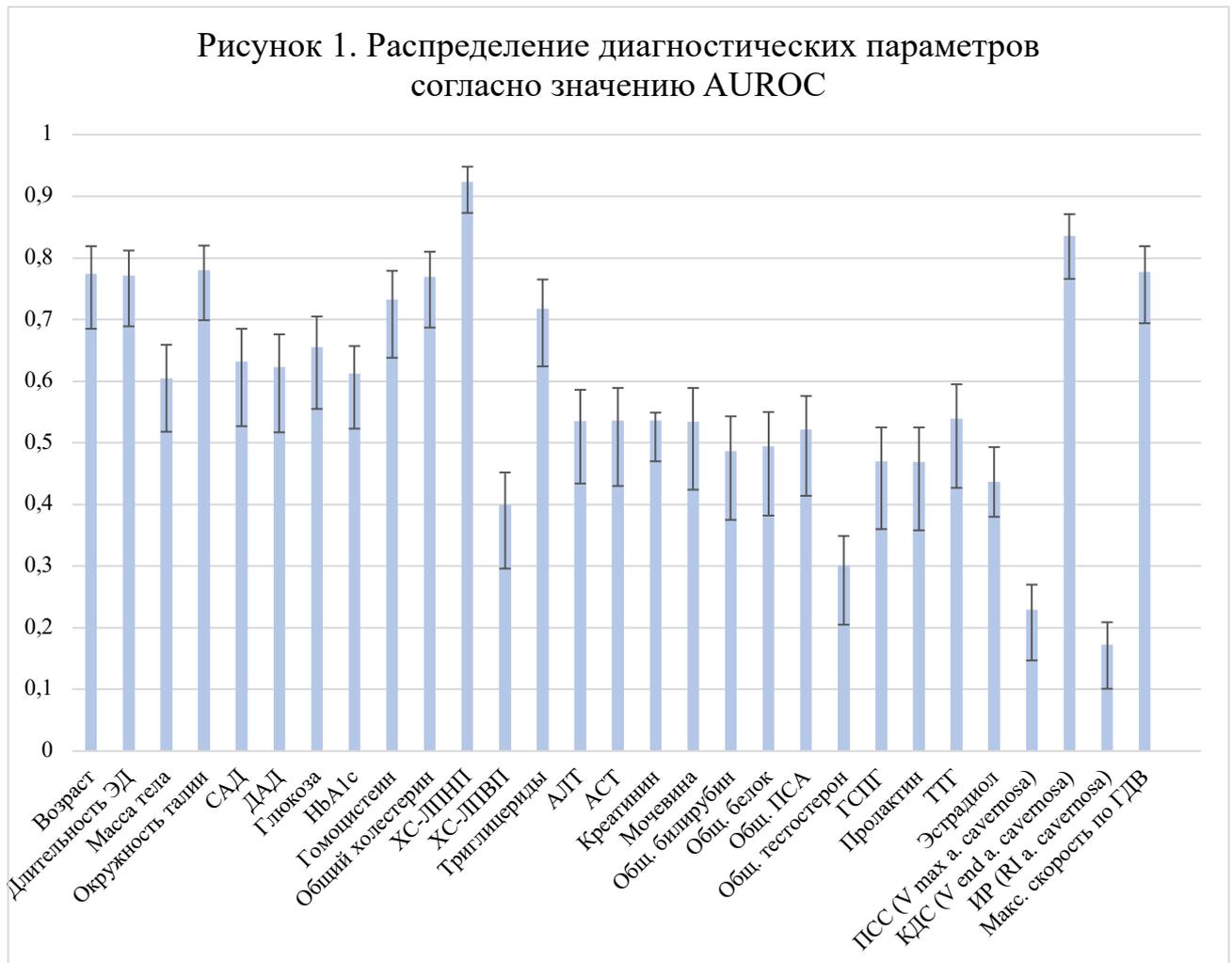
Способом определения информативности использованных в исследовании диагностических параметров стала оценка их чувствительности и специфичности, а также точности. Эти показатели отражают шансы сформулировать правильный диагноз заболевания у пациентов с ЭД.

Для построения диагностической математической модели, оценивающей вероятность установления диагноза, проводился логистический регрессионный анализ в режиме пошагового отбора среди потенциально важных диагностических параметров исходя из чувствительности и специфичности метода.

Для прямого пошагового отбора диагностических переменных, оказывающая наиболее сильное влияние на исход вводится первой, следом за ней добавляется переменная со следующим наиболее сильным влиянием и т.д. до тех пор, пока все переменные, влияющие на результат (с уровнем значимости $p < 0,05$) не будут включены в модель. Любая ранее введенная в модель переменная, которая перестает быть значимой при введении следующей переменной, последовательно исключается из нее. Таким образом, нами была построена диагностическая математическая формула и разработаны условия решающего правила для принятия решения.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам оценки чувствительности и специфичности (рисунок 1), а также сравнительного анализа исследуемых параметров между группами А и Б, были определены следующие диагностически значимые параметры: глюкоза (AUROC=0,655, $p<0,001$), гликированный гемоглобин (AUROC=0,612, $p<0,001$), гомоцистеин (AUROC=0,732, $p<0,001$), общий холестерин (AUROC=0,769, $p<0,001$), ХС-ЛПВП (AUROC=0,4, $p<0,001$), ХС-ЛПНП (AUROC=0,923, $p<0,001$), триглицериды (AUROC = 0,718, $p<0,001$), общий тестостерон (AUROC=0,301, $p<0,001$), а также параметры ультразвукового фармакодоплерографического исследования сосудов полового члена, среди которых пиковая систолическая скорость кровотока (AUROC=0,229, $p<0,001$), конечная диастолическая скорость (AUROC=0,836, $p<0,001$), индекс резистентности (AUROC=0,173, $p<0,001$), максимальная скорость по глубокой дорсальной вене полового члена (AUROC=0,777, $p<0,001$).



Таким образом, вышеперечисленный комплекс лабораторно-инструментальных параметров может быть использован в качестве скринингового обследования всех пациентов с ЭД для диагностики этиологических факторов развития расстройств эректильной функции. Оценка каждого параметра отдельно от других, является недостаточной для определения надежного критерия, позволяющего установить этиологию развития органической ЭД, что в свою очередь, определяет необходимость комплексного диагностического поэтапного подхода.

Недостаточной информативностью (рисунок 1) на этапе скринингового обследования пациентов с ЭД обладают такие лабораторные параметры, как мочевины (AUROC=0,534, $p=0,257$), креатинин (AUROC=0,536, $p<0,001$), АЛТ (AUROC=0,535, $p<0,001$), АСТ (AUROC=0,536, $p=0,001$), ТТГ (AUROC=0,539, $p=0,164$), пролактин (AUROC=0,469, $p=0,296$), ГСПГ (AUROC=0,47, $p=0,311$), общий билирубин (AUROC=0,487, $p=0,601$), общий белок (AUROC=0,494, $p=0,830$), эстрадиол (AUROC=0,437, $p=0,042$), общий ПСА (AUROC=0,522, $p=0,411$).

Таким образом, вышеперечисленные параметры имеют условно вспомогательное значение при проведении скринингового обследования пациентов с ЭД, которыми можно пренебречь. Стоит отметить, что данные диагностические параметры могут быть использованы в качестве дообследования при наличии соответствующих показаний с целью повышения эффективности диагностики и установления окончательного диагноза.

Для построения диагностической математической модели первоначально были отобраны количественные и качественные диагностически значимые параметры, известные уже на этапе клинико-анамнестического обследования (на первом визите), в отношении определения этиологических факторов развития органической ЭД: возраст (AUROC=0,774, $p<0,001$), продолжительность ЭД (AUROC=0,771, $p<0,001$), масса тела (AUROC=0,605, $p<0,001$), окружность талии (AUROC=0,78, $p<0,001$), систолическое артериальное давление (AUROC=0,632, $p<0,001$), диастолическое артериальное давление (AUROC=0,623, $p<0,001$), а также

наличие или отсутствие абдоминального ожирения ($p < 0,001$), сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,001$), сахарного диабета I/II типа ($p < 0,001$), метаболического синдрома ($p < 0,001$).

Путем проведения логистического регрессионного анализа в режиме пошагового отбора среди вышеуказанных параметров, построена диагностическая математическая формула, которая включает (формула 1):

I. Количественные переменные:

- 1 Возраст, года;
- 2 Продолжительность ЭД, месяц;
- 3 Масса тела, кг;

II. Качественные переменные:

- 1 Абдоминальное ожирение;
- 2 Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС);
- 3 Сахарный диабет I/II типа.

$$f(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}, \quad (1)$$

где $f(z)$ – логистическая функция;

e - основание натурального логарифма, математическая константа равная 2,718;

z - переменная, которая вычисляется по формуле 1.1

$$-z = (-0,0554 \times A) - (0,1030 \times B) + (0,0646 \times C) + (21.8841 \times D) + \\ + (19.5209 \times E) + (18.7072 \times F) - 61.3811, \quad (1.1)$$

где A – возраст пациента, года;

B - продолжительность ЭД, месяц;

C - масса тела пациента, кг;

D - качественная переменная, равная 0 при наличии абдоминальной формы ожирения, при отсутствии равна 1;

E - качественная переменная, равная 0 при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, при отсутствии равна 1;

F - качественная переменная, равная 0 при наличии сахарного диабета I/II типа, при отсутствии равна 1.

В процессе построения диагностической математической модели было разработано решающее правило, которое позволяет принимать решение и оценивать вероятность наличия ЭД, связанной или не связанной с органическими факторами, тем самым разделяя пациентов на соответствующие группы:

- если $f(z) > 0,331$ – высокая вероятность наличия органической ЭД;
- если $f(z) \leq 0,331$ – невысокая вероятность развития ЭД, связанной с органическими факторами (сосудистыми, эндокринными).

Чувствительность составляет 93,1% (95% ДИ = 89,7% - 95,5%) и специфичность 76,0% (95% ДИ=68,5%-82,3%). Прогностическая точность положительного результата равна 89,5% (95% ДИ=85,7%-92,4%), а отрицательного - 83,5% (95% ДИ=76.2%-88,9%).

В таблице 1 представлены рассчитанные значения для логистической функции $f(z)$ с применением построенной математической модели и решающего правила для принятия решения в отношении исследуемых пациентов группы А и группы Б.

Таблица 1. Значения логистической функции $f(z)$.

	Группа А, n=146	Группа Б, n=319
Значение логистической функции, $f(z)$	0,162 [0,114; 0,222]	1,0 [0,975; 1,0]
$f(z) > 0,331$	35	297
$f(z) \leq 0,331$	111	22

Таким образом, в группе А выявлены 24% (35) случаев, где $f(z) > 0,331$, что согласно условию решающего правила для принятия решения соответствует наличию ЭД органического происхождения и 76% (111) случаев $f(z) \leq 0,331$, у которых существует вероятность наличия ЭД, не связанной с органическими факторами.

В свою очередь, в группе Б зарегистрированы значения $f(z) > 0,331$ в 93% (297) случаев, что подтверждает органический характер развития ЭД и в 7% (22) случаев $f(z) \leq 0,331$, что указывает на вероятность наличия ЭД, не связанной с органическими этиологическими факторами.

Таким образом, построенная диагностическая математическая модель характеризуется «отличной дискриминационной способностью» $AUROC=0,957$ (ДИ 0,94; 0,973) и позволяет с высокой чувствительностью и высокой специфичностью разделять пациентов с рисками развития органической (васкулогенной, эндокринной) ЭД от пациентов, у которых ЭД будет не связана с органическими этиологическими факторами, тем самым определяя дальнейшую лечебно-диагностическую тактику.

Использование разработанной диагностической модели в амбулаторно-поликлинических условиях, а также в условиях ограниченных возможностей получения специализированной медицинской помощи, позволит врачу-урологу и других специальностей, уже на первом визите пациента с высокой чувствительностью 93,1% (95% ДИ=89,7%-95,5%) и высокой специфичностью 76,0% (95% ДИ=68,5%-82,3%) определить к какой этиологической группе относится пациент – органическая форма ЭД или ЭД, не связанная с органическими факторами, тем самым определить дальнейшую лечебно-диагностическую тактику.

Обобщая полученные данные, нами был разработан оптимальный (скрининговый) алгоритм обследования пациентов с ЭД, который полностью соответствует основному направлению в ведении пациентов с ЭД, которое заключается в определении причины заболевания и ее коррекции.

На первом этапе клинико-анамнестического обследования пациентов с симптомами ЭД применяется, построенная нами математическая диагностическая модель. Затем на основании полученного значения и применения условия решающего правила для принятия решения, определяется вероятность развития органической ЭД. Это позволяет уже на первом этапе отделять пациентов, которым показано скрининговое лабораторно-инструментальное обследование, от пациентов, которым достаточно будет рекомендовать коррекцию образа жизни и факторов риска развития ЭД, а также при отсутствии противопоказаний назначение лечения (ингибиторы ФДИ-5 типа) с последующим динамическим наблюдением.

По результатам проведенного сравнительного анализа финансовых затрат пациента было отмечено, что разработанный скрининговый алгоритм обследования пациентов с ЭД, характеризуется эффективностью использования денежных средств пациента, позволяя снизить финансовые затраты на 25,7% на этапе первичного обследования в случае определения органической ЭД и на 83,3% в случае ЭД, не связанной с органическими факторами. Полученные данные позволяют провести клинико-экономическую оптимизацию применения методов диагностики, путем повышения доступности и эффективности, а также улучшения качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. По результатам сравнительного анализа диагностической ценности исследуемых параметров, для скринингового обследования пациентов с эректильной дисфункцией, целесообразно оценивать следующие лабораторно-инструментальные параметры: глюкоза, гликированный гемоглобин, гомоцистеин, общий холестерин, ХС-ЛПНП, триглицериды, общий тестостерон, а также параметры ультразвукового фармакодоплерографического исследования сосудов полового члена.
2. Построена диагностическая математическая модель, которая позволяет на первичном приеме оценивать вероятность развития у пациента органической эректильной дисфункции.
3. Разработано решающее правило, которое позволяет на первичном приеме принять решение с высокой (93,1%) чувствительностью и высокой (76,0%) специфичностью о разделении пациентов с органической эректильной дисфункцией от пациентов, у которых эректильная дисфункция не связана с органическими факторами, при этом прогностическая точность для диагностики органической эректильной дисфункции составляет 89,5%, а для диагностики эректильной дисфункции, не связанной с органическими факторами - 83,5%.
4. Разработан оптимальный (скрининговый) алгоритм обследования пациентов с эректильной дисфункцией на различных этапах организации медицинской

помощи, который в 63,9% случаев позволяет избежать проведения гипердиагностических мероприятий.

5. По результатам экономической оценки эффективности использования денежных средств, применение разработанного скринингового алгоритма обследования, позволяет снизить процент прямых финансовых затрат для пациента на этапе первичного обследования на 83,3% в случаях установленной эректильной дисфункции, не связанной с органическими факторами и установленной органической эректильной дисфункцией на 25,7%.
6. Разработано программное средство для поддержки принятия решения медицинским персоналом на основании автоматического расчета диагностической математической модели и применения решающего правила для принятия решения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вероятности развития органической эректильной дисфункции у пациента, на первичном приеме стоит использовать диагностическую математическую модель, которая включает в себя комплекс параметров: количественные – возраст, продолжительность эректильной дисфункции, масса тела, а также качественные – наличие или отсутствие у пациента абдоминального ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета I/II типа.

Полученные данные необходимо подставить в математическую формулу:

$$f(z) = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где $f(z)$ – логистическая функция;

e - основание натурального логарифма, математическая константа равная 2,718;

- z - переменная, которая вычисляется по формуле:

$$-z = (-0,0554 \times A) - (0,1030 \times B) + (0,0646 \times C) + \\ + (21,8841 \times D) + (19,5209 \times E) + (18,7072 \times F) - 61,3811,$$

где А – возраст пациента, года;

В - продолжительность ЭД, месяц;

С - масса тела пациента, кг;

Д - качественная переменная, равная 0 при наличии абдоминальной формы ожирения, при отсутствии равна 1;

Е - качественная переменная, равная 0 при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, при отсутствии равна 1;

Ф - качественная переменная, равная 0 при наличии сахарного диабета I/II типа, при отсутствии равна 1.

2. Алгоритм принятия решения основан на расчете значения диагностической математической модели и применении условий разработанного решающего правила: в случае если выполняется условие $f(z) > 0,331$, то у пациента высокая (89,5%) вероятность наличия органической эректильной дисфункции и ему рекомендуется пройти комплексное андрологическое обследование; если $f(z) \leq 0,331$ - невысокая (16,5%) вероятность наличия эректильной дисфункции, связанной с органическими факторами и проведение рутинного обследования может быть отложено. Это позволит на первичном приеме разделять пациентов с органической эректильной дисфункцией от пациентов, у которых развитие ЭД не связано с органическими этиологическими факторами, тем самым определяя персонафицированный подход в применении диагностических методов и повышении эффективности лечения.
3. Применение разработанного скринингового алгоритма обследования пациентов с эректильной дисфункцией целесообразно в условиях ограниченных возможностей получения специализированной медицинской помощи (участковая больница, здравпункты).
4. Разработанное программное средство, может быть, использовано в рамках проведения медицинских профилактических осмотров, поскольку

позволяет автоматически производить оценку вероятности наличия органической эректильной дисфункции, формулируя рекомендации по дальнейшей диагностической тактике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Кастрикин Ю.В. Диагностика эректильной дисфункции. Современное состояние проблемы / Е. А. Ефремов, С. Ю. Шеховцов, Ю. В. Кастрикин, А.О. Бутов, Т.А. Едоян // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15, № 16. — С. 38 – 45.
2. Кастрикин Ю.В. Оценка информативности диагностических методов в определении этиологии эректильной дисфункции / Е. А. Ефремов, Ю. В. Кастрикин, А. С. Коздоба, А.О. Бутов, Т.А. Едоян // Эффективная фармакотерапия. — 2020. — Т. 16, № 20. — С. 16 – 20.
3. Кастрикин Ю.В. Современные технологии мониторинга эффективности диагностики и лечения эректильной дисфункции / Е. А. Ефремов, Ю. В. Кастрикин, А. О. Бутов, С.Ю. Шеховцов, Т.А. Едоян, В.В. Симаков // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15, № 29. — С. 24 – 27.
4. Кастрикин Ю.В. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин / Е. А. Ефремов, С. Ю. Шеховцов, А. О. Бутов, Х.З. Хизриев, Ю.В. Кастрикин, И.С. Толстов // Экспериментальная и клиническая урология. — 2017. — № 3. — С. 64 – 69.
5. Кастрикин Ю.В. Влияние варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины / Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцов, А.О. Бутов, Ю.В. Кастрикин, А.С. Коздоба, Т.И. Гараев // Экспериментальная и клиническая урология. — 2019. — №1. — С. 102-107.
6. Кастрикин Ю.В. Эректильная дисфункция / Ефремов Е.А., Красняк С.С., Кастрикин Ю.В. / В кн.: Андрология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. А.А. Камалова. — М.: Е-нот, 2017. С. 187 – 202.

7. Кастрикин Ю.В. Эндофаллопротезирование как метод лечения эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии / Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В. – Сборник тезисов XVII Конгресса Российского общества урологов. – 2017. – С. 266.
8. Кастрикин Ю.В. Динамическая мультиспиральная компьютерная контрастная ангиография внутренней половой артерии в диагностике артериогенной эректильной дисфункции / Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В. / В кн.: Ангиоандрология / под общ. ред. Д. Г. Курбатова, А. А. Капто — М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. С. 224 – 240.
9. Кастрикин Ю.В. Динамическая мультиспиральная компьютерная фармакокавернозография в диагностике веноокклюзивной эректильной дисфункции / Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В. / В кн.: Ангиоандрология / под общ. ред. Д. Г. Курбатова, А. А. Капто — М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. С. 241 – 250.
10. Кастрикин Ю.В. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия как метод лечения васкулогенной эректильной дисфункции / Шеховцов С.Ю., Ефремов Е.А., Коздоба А.С., Симаков В.В., Дорофеев С.Д., Кастрикин Ю.В. – Сборник тезисов XV конгресса с международным участием «Мужское здоровье». – 2019. – С. 130 – 131.
11. Кастрикин Ю.В. Диагностическая ценность лабораторно-инструментарных методов исследований эректильной дисфункции / Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В., Едоян Т.А., Бутов А.О. — Сборник тезисов XV конгресса с международным участием «Мужское здоровье». — 2019.— С. 130 – 131.
12. Кастрикин Ю.В. Персонализированный подход к диагностике эректильной дисфункции / Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В., Бутов А.О. — Сборник тезисов IV всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин". — 2019. — С. 10 – 11.

13. Кастрикин Ю.В. Диагностическая ценность лабораторно-инструментарных методов исследований эректильной дисфункции / Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В., Едоян Т.А., Бутов А.О. — Сборник тезисов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Рациональная фармакотерапия в урологии-2019". — 2019. — С. 24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AMS – (Aging Males Symptoms) опросник симптомов андрогенного дефицита

AUROC - (area under ROC) площадь под ROC-кривой

HADS – (Hospital Anxiety and Depression Scale) госпитальная шкала тревоги и депрессии

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГСПГ- глобулин, связывающий половые гормоны

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

кг - килограмм

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МИЭФ – международный индекс эректильной функции

ПСА - простатспецифический антиген

ТТГ - тиреотропный гормон

ФДГ - фармакодоплерография

ФДЭ-5 - фосфодиэстераза 5

ХС-ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ЭД – эректильная дисфункция