

На правах рукописи

КАЗАКОВА
Светлана Николаевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ В МЕНОПАУЗЕ ПРИ
ВОЗДЕЙСТВИИ ДИНАМИЧЕСКОЙ КВАДРИПОЛЯРНОЙ
РАДИОЧАСТОТЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Аполихина Инна Анатольевна

Официальные оппоненты:

Зароченцева Нина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского».

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ведущая организация: ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России.

Защита состоится «18» июня 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Kazakova%20SN-disser.pdf?1325282236>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Средняя продолжительность жизни женщин увеличилась за последние сто лет. За 2021 - 2022 годы ожидаемая продолжительность жизни женщин выросла примерно на 2 года, и уже удалось вернуться к значениям до пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом одна из приоритетных социальных и медицинских задач в мире и нашей стране — увеличение средней продолжительности жизни более 80 лет. Таким образом, современная женщина более трети своей жизни проживает в состоянии постменопаузы, ассоциированной с множеством патологических состояний и заболеваний, снижающих качество ее жизни. Одним из них является вульвовагинальная атрофия, приводящая к целому комплексу медицинских и социальных проблем.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является распространенным и малоизученным состоянием, связанным со снижением эстрогенизации тканей половых органов (Тихомирова Е.В. и др. 2020). Это хроническое прогрессирующее заболевание, поражает женские половые органы и нижние отделы мочевыводящих путей. Его вызывает снижение уровня гормонов после наступления менопаузы или, в некоторых случаях, после хирургического или фармакологического вмешательства. В 2014 г. на консенсусной конференции экспертов с участием Международного общества изучения сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и Североамериканского общества менопаузы (NAMS) (Portman D.J. et al. 2014) была предложена новая номенклатура. С этого момента термины вульвовагинальная атрофия и атрофический вагинит были заменены на генитоуринарный синдром в менопаузе, который считается более точным и всеобъемлющим, так как включает не только изменения со стороны половых органов, но и нижних отделов мочевого тракта у женщин, эпителий которого является эстроген-зависимым. Среди женщин в постменопаузе распространенность этого синдрома оценивается как минимум в 50%, но некоторые исследователи описывают даже 80% женщин в менопаузе, жалующихся по крайней мере на один симптом, относящийся к этому синдрому (Аполихина И.А. и др. 2014). Несмотря на частоту встречаемости ВВА, плохая

осведомленность врачей об этом заболевании и тенденция рассматривать ее симптомы как часть нормального процесса старения (Palacios S. et al. 2010) приводят к значительной недооценке реальной распространенности этого синдрома. В исследованиях, изучающих влияние генитальных расстройств среди женщин с ВВА, сообщалось о жалобах на нарушения сексуальной жизни, негативных последствиях для отношений и брака, снижение качества жизни и снижение самооценки и социальных взаимодействий (Palacios S. et al. 2019). Более того, учитывая увеличение среднего возраста женщин, становится очевидным, что атрофия влагалища представляет собой серьезную проблему для здоровья.

В настоящее время все большую популярность в лечении ВВА приобретают методы высокоэнергетического воздействия с использованием радиочастотных и лазерных технологий, оказывающих стимулирующее влияние непосредственно на фибробласты и коллагеновые волокна.

К одним из методов высокоэнергетического воздействия можно отнести технологию радиочастотного терапевтического воздействия, успешно используемую в косметологии и физиотерапии. Реализация методики осуществляется благодаря объемному нагреванию ткани кожи и стимуляции фибробластов, что способствует синтезу компонентов межклеточного матрикса дермы.

В устройствах на основе радиочастотного воздействия радиоволна распространяется на определенную глубину ткани для достижения и поддержания температуры в диапазоне 40 – 45 °С, при этом поставляемая энергия радиоволны не приводит к абляции ткани.

Несмотря на то, что технологии высокоэнергетического воздействия, могут активно применяться в лечении ВВА и других проявлений ГУМС, существует недостаток гистопатологических доказательств для подтверждения его использования в гинекологии (Vanaman Wilson M.J. et al. 2018).

На сегодняшний день изучение липидов, составляющих вагинальную экосистему, является новой и многообещающей перспективой для более глубокого

понимания патофизиологических механизмов целого ряда заболеваний (Shevchenko A. et al. 2010; Orešič M. et al. 2008).

Масс-спектрометрия позволяет идентифицировать и количественно определять белки, липиды, метаболиты и гормоны в биологических образцах. Липидомное профилирование с использованием МС выявляет изменения в составе липидов, проливая свет на липидные сигнальные пути, участвующие в ВВА. Открытие новых биомаркеров дает важную информацию о молекулярной основе ВВА и облегчают разработку новых медицинских подходов к ее лечению (Patrie S.M. et.al. 2013).

Степень разработанности темы исследования

Отсутствие единого эффективного подхода к терапии женщин с ВВА не позволяет повысить результативность программ лечения у данной категории пациенток. Применение высокоэнергетических методов в лечении ВВА в совокупности с разработкой новых липидомных маркеров-мишеней методом масс-спектрометрии становится одним из многообещающих подходов к решению данной проблемы.

Цель исследования

Повышение эффективности терапии ВВА с помощью технологии квадрупольного радиочастотного воздействия на основании комбинации клинических, анамнестических данных и проведенного анализа смывов из влагалища методом масс-спектрометрии.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинико-анамнестических особенностей пациенток с вульвовагинальной атрофией в менопаузе. Разработать специальную анкету, использование которой позволит выделить наиболее значимые факторы риска, приводящие к ГУМС.
2. Оценить клинический эффект воздействия динамической квадрупольной радиочастоты на состояние тканей вульвовагинальной области.

3. Провести сравнительный анализ эффективности квадрупольного радиочастотного воздействия и локальной гормональной терапии при ВВА у женщин путем анализа метаболома смывов из влагалища методом масс-спектрометрии.
4. На основании созданной панели метаболитов и клинических эффектов разработать алгоритм по использованию технологии квадрупольного радиочастотного воздействия у пациенток с ВВА в менопаузе.

Научная новизна

В ходе исследования проведена оценка факторов риска развития ВВА в постменопаузе, разработан опросник и математическая модель для определения факторов риска ВВА.

Проведена сравнительная оценка эффективности терапии ВВА с помощью квадрупольной динамической радиочастоты (ДКРЧ) как в виде монотерапии, так и в режиме радиопорации с кремом, содержащим эстриол.

На основании проведенного исследования впервые представлен сравнительный анализ смывов влагалища у женщин с ВВА в постменопаузе методом масс-спектрометрии, получавших воздействие технологией динамической квадрупольной радиочастоты и локальные эстрогены. Анализ полученных данных, сочетающих классическое клиническое наблюдение и омиксные технологии, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показал высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия побочных эффектов в исследуемой выборке женщин за время наблюдения. Кроме того, впервые продемонстрирована эффективность ДКРЧ в коррекции сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе.

В результате проведенной работы выявлены новые звенья патогенетической цепи взаимодействия гормон - рецептор - биотоп - влагалищная стенка путем воздействия ДКРЧ.

Теоретическая и практическая значимость

Нами создана анкета-опросник для оценки факторов, предрасполагающих к развитию ВВА.

Женщинам в постменопаузе для своевременного выявления групп риска развития тяжелой ВВА и определения сроков начала терапии целесообразно использовать валидированный нами опросник вульвовагинальных симптомов VSQ.

Оптимизирован метод лечения ВВА у пациенток в постменопаузе. Внедрен в клиническую практику новый способ лечения, основанного на воздействии квадрупольной динамической радиочастоты, позволяющего улучшить клинические показатели лечения ВВА без применения локальных эстрогенов.

На основании исследования разработан алгоритм для персонифицированного использования монотерапии ДКРЧ без местной гормональной терапии эстриолом с сопоставимыми, а иногда даже превосходящими результатами, что особенно актуально для пациенток, перенесших онкологические и/или сердечно-сосудистые заболевания, а также для пациенток, отказывающихся от гормонального лечения локальными эстрогенами.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации (руководитель - д.м.н., профессор Аполихина И.А.), отдела системной биологии в репродукции (руководитель - д.ф.-м.н., Франкевич В.Е.), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В период с октября 2019 г. по май 2021 г. были обследованы 180 женщин в постменопаузе, обратившихся на прием в ОЭГиР ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, с жалобами на симптомы вульво-вагинальной атрофии.

Проведен опрос 1688 женщин, с помощью, разработанной нами анкеты, которая позволила определить влияние различных факторов риска на возникновение ВВА. Его проводили в регионах РФ с высоким уровнем рождаемости: Чеченская

республика, республика Дагестан, Карачаево-Черкесская республика, в сравнении с центральным регионом России – Москва.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень тяжести вульвовагинальной атрофии в значительной степени зависит от длительности менопаузы. Имеет значение недостаточная осведомленность и низкая обращаемость женщин с симптомами вульвовагинальной атрофии за медицинской помощью.

2. Продемонстрирована высокая эффективность терапии динамической квадрупольной радиочастотой в лечении вульвовагинальной атрофии. Проведение повторного курса лечения через 6 - 9 месяцев позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания. Сочетанное применение ДКРЧ и локальных эстрогенов посредством радиопорации обеспечивает таргетную доставку препарата, достижение максимального клинического эффекта, снижает гормональную нагрузку.

3. На основании расширенного анализа метаболомного профиля смывов из влагалища выявлены метаболиты (производные арахидоновой кислоты, эйкозаноидов, простагландина E1), участвующие в процессах регуляции местного воспалительного ответа и регенерации слизистой влагалища при радиочастотном воздействии (ДКРЧ).

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, в сборе биологического материала, интерпретации результатов лабораторных и инструментальных исследований, аналитической и статистической обработке полученных данных. Автор лично проводил обследование и ведение пациенток на этапах терапии ВВА, включая выполнение процедур радиочастотного воздействия.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Апробация материалов диссертации

Диссертационная работа обсуждена на межклинической конференции (25.07.2022) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (11.03.2024 г., протокол № 3).

Основные положения работы доложены на XXIV Всероссийском Научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2023), XXIII Всероссийском Научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2022), 18 Международном конгрессе по менопаузе IMS (Лиссабон, 2022), в конкурсе молодых ученых на XXI Всероссийском Научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный на основании результатов исследования метод терапии ВВА при воздействии ДКРЧ внедрен в практическую деятельность отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Получен патент на базу данных «Выявление факторов риска развития вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе».

Результаты исследования изложены в 8 печатных работах, из которых 5 представлены в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Заявлен патент на государственную регистрацию базы данных «Клинико-анамнестическая база данных пациенток с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе» № 2024620140/69 (дата регистрации 19.01.2024).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов исследования, главы обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений и списка литературы. Работа представлена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 8 работ на русском языке и 145 работ на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Было проведено популяционное исследование, в котором приняли участие 1688 женщин в менопаузе из трёх регионов РФ с высоким уровнем рождаемости: Чеченская республика, республика Дагестан, Карачаево-Черкесская республика, и одного центрального региона РФ – Москва. Была разработана специальная анкета для субъективной оценки тяжести симптомов ВВА самой женщиной (без дополнительного осмотра врачом).

Во второй части работы было проведено проспективное интервенционное исследование. Группы наблюдения составили женщины в постменопаузе, обратившиеся для терапии симптомов ВВА, прошедшие обследование и соответствующие критериям включения/исключения. Критериями включения в исследование были: возраст 45-65 лет, менопауза в течение 12 месяцев, подписанное информированное согласие. Критериями не включения в исследование были: новообразования в области воздействия, беременность, ИППП, генитальный герпес, острые воспалительные заболевания, лихорадка, онкологические заболевания, предраковые заболевания CIN, VIN, VAIN, нарушение целостности кожи в зоне воздействия радиоволн, тяжелая соматическая патология, психические заболевания, трудности коммуникации, повторные эпизоды полного выпадения матки.

В исследование были включены 180 женщин. Средний возраст пациенток составил $52 \pm 4,3$. 1 группа – 60 женщин, проведено 4 сеанса радиочастотного

воздействия с помощью ДКРЧ на аппарате EVA (Novaclinical, Италия) влагалищной насадкой 4 процедуры с интервалом 14-16 дней. Параметры воздействия: время 15 минут, температура нагрева тканей 38-42°C, частота 1-1,3 МГц. 2 группа – 58 женщин, проведено 4 сеанса радиочастотного воздействия на аппарате EVA (Novaclinical, Италия) влагалищной насадкой 4 процедуры с интервалом 14-16 дней в режиме радиопорации с кремом эстриол 0,5 мг. Параметры воздействия: время 15 минут, температура нагрева тканей 38-42°C, частота 1-1,3 МГц. 3 группа – 62 женщины, применявшие локально крем с эстриолом 0,5 мг по схеме ежедневно 2 недели, далее 2 раза в неделю до 8 недель.

Всем пациенткам перед началом терапии был выполнен комплекс стандартного обследования, включающий сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза, мазок на флору из половых путей (С, V, U) и мазок на онкоцитологию.

Также всем включенным в исследование пациенткам были проведены следующие специальные методы обследования в 6 точках (до начала лечения и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения): оценка рН среды влагалища, подсчет индекса вагинального здоровья (ИВЗ), определение индекса созревания вагинального эпителия, исследование сексуальной функции (анкеты и опросники - Индекс женской сексуальной функции (англ. Female Sexual Function Index, FSFI) и анкету оценки вульвовагинальных симптомов (англ. Vulvovaginal Symptoms Questionnaire, VSQ), исследование цервико-вагинальной жидкости методом масс-спектрометрии до начала терапии и после лечения через 1 месяц.

Для клинических данных каждой из групп было произведено сравнение параметров после лечения (5 временных точек) с нулевой временной точкой с использованием парного и непарного теста Манна-Уитни. Изменение клинических параметров для каждой группы в каждой временной точке относительно нулевой точки было проверено на равенство нулю с использованием теста Стьюдента. Сравнение изменения клинических параметров групп 1 и 2 с контрольной группой в каждой временной точке было произведено с использованием теста Манна-Уитни. Статистически значимыми отличия признавались при $p < 0,05$.

Экстракция липидов из ЦВЖ осуществлялась модифицированным методом Фолча. Липидные экстракты анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с источником электрораспылительной ионизации (ЭРИ) ионов (Bruker Daltonics, Германия).

Обработка данных осуществлялась средствами свободно распространяемой программы MzMine 3.1 с выполнением идентификации липидов по базам LipidMaps. Сравнение липидных профилей в первой и второй точке осуществлялось на основе критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ изменения уровня липидов после лечения в каждой из групп осуществлялся на основе критерия Манна-Уитни. Статистическая обработка данных осуществлялась средствами языка R 4.3.1 в среде Rstudio.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы проведено анкетирование пациенток в постменопаузе, которые обратились к врачу гинекологу в различных регионах России.

Выборка составила 1688 пациентов, 611 пациенток не испытывали жалоб на симптомы вульвовагинальной атрофии (36%), 1077 женщин – с хотя бы одним симптомом ВВА (64%). В то же время доля женщин, не испытывающих или почти не испытывающих симптомы ВВА в Кавказских регионах составила 54,9%, 52,1% и 53,6% соответственно, а в Москве всего 12,9%.

При оценке длительности менопаузы - во всех регионах более половины женщин отметили продолжительность этого периода от 1 года до 5 лет.

В регионах чаще встречались тяжелые формы ВВА, чем в Москве. Так максимальное количество баллов в Московском регионе составило 5-6 баллов – 28 женщин (9%), при максимальных значениях 11-15. Тогда как в регионе Чеченская Республика 7-10 баллов, что соответствует средней степени тяжести проявлений ВВА, 42 женщины (10,1%) и 14 (3,4%) женщин с тяжелыми проявлениями ВВА (11-15 баллов). В Дагестане количество женщин со средней степенью тяжести ВВА (7-10 баллов) составило 47 (10%), тяжелая степень (11-15 баллов) 21 женщина (4,4%).

В Карачаево-Черкесии эти данные составили 46 женщин (9,2%) – средняя степень тяжести ВВА, 17 (3,4%) – тяжелая степень ВВА.

Наибольший вес тела имели женщины, проживающие, в Москве (ср. вес 79,2 кг), а наименьший у женщин в Карачаево - Черкессии (ср. вес=74,8 кг), но при оценке индекса массы тела выяснилось, что наибольший ИМТ наблюдался у женщин из Дагестана (ср. ИМТ = 28,82) и Чеченской республики (ср. ИМТ = 28,80), в то время как в Москве ср. ИМТ=28,14, а в Карачаево-Черкессии ср. ИМТ=27,7. Также в Карачаево-Черкессии не было выявлено женщин с ожирением, в отличие от других регионов России. Мы не нашли зависимости между ИМТ и тяжестью симптомов вульвовагинальной атрофии. Интересно, что индекс массы тела не коррелирует с возникновением ГУМС по данным одних исследователей [Gandhi J. et al. 2016] и, напротив, напрямую коррелирует по данным других [Castelo-Branco C et al.2015].

По данным нашего исследования в регионах Кавказа количество родов – не влияет на развитие ВВА, равные пропорции и у тех, кто с высокими баллами – тяжелая степень атрофии, и у тех, кто испытывает легкие симптомы ВВА, и у тех, и у других женщин не выявлено корреляции между количеством родов и тяжестью симптомов ВВА. В Московском регионе количество родов ниже – практически нет женщин с количеством родов 4 и более, но также не выявлено корреляции между паритетом и развитием ВВА.

Обращаемость с симптомами ВВА к врачу в регионах была крайне низкая и составила в Чеченской республике - 11,6%, В Дагестане 15,5%, в Карачаево-Черкессии 17,5%, в то время как в Москве к врачу с данными симптомами обращались 48,2% женщин.

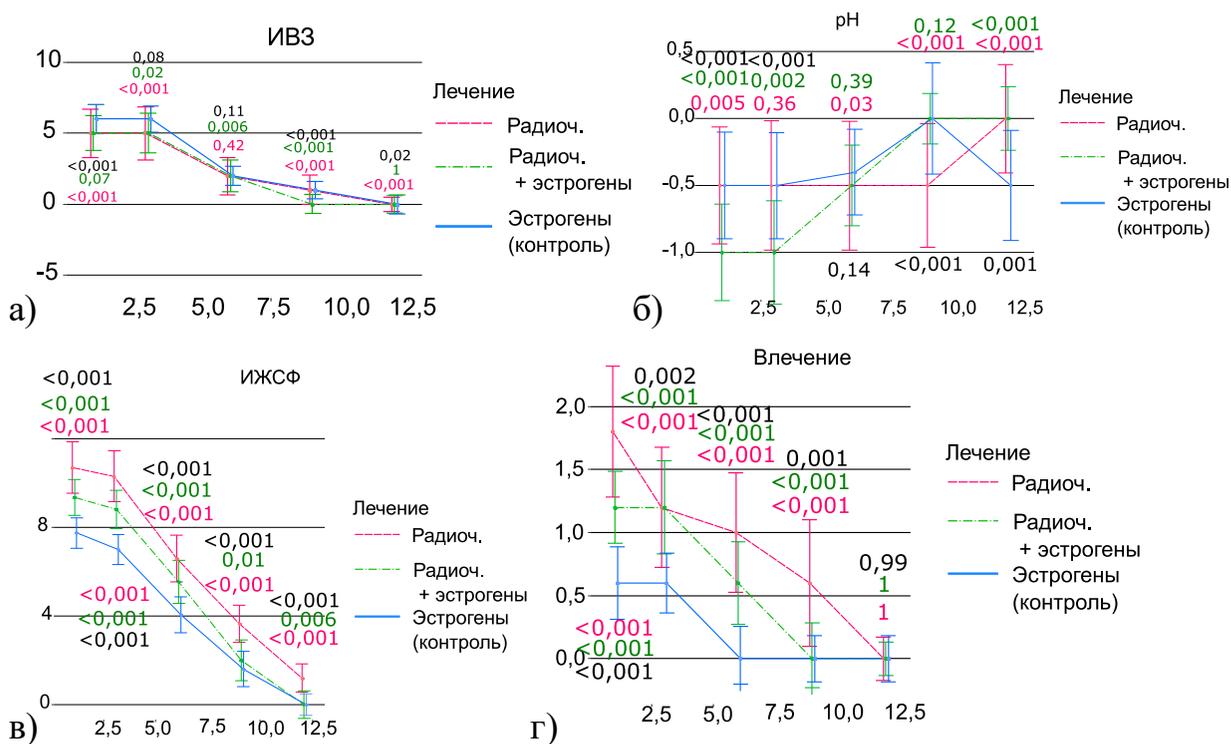
Что касается лечения симптомов ВВА, то на вопрос о применении лекарственных препаратов для её лечения практически 90% женщин во всех регионах ответили отрицательно.

На втором этапе работы проводилось лечение пациенток с ВВА при воздействии динамической квадрупольной радиочастоты. Возраст пациенток, включенных в исследование, варьировал от 46 до 65 лет и в среднем составил

54,3±4,2. года. Продолжительность менопаузы у пациенток колебалась от 1 года до 18 лет и в среднем составила 4,8±2,3 года.

Были проанализированы анамнестические и клинико-лабораторные данные пациенток, включенных в исследование. Не было выявлено статистически значимых различий между группами.

Период наблюдения составил 12 месяцев. Во всех группах были получены статистически значимые результаты, указывающие на успешность проводимой терапии для коррекции симптомов ВВА (Рисунок 1). Оценка эффективности выполненного лечения проводилась на основании оценки индекса вагинального здоровья, pH-метрии влагалища, оценки сексуальной функции и качества жизни по данным анкетирования с помощью FSFI, и анкеты шкалы вульвовагинальных симптомов (VSQ) через 1,3,6,9,12 месяцев после проведенного лечения.



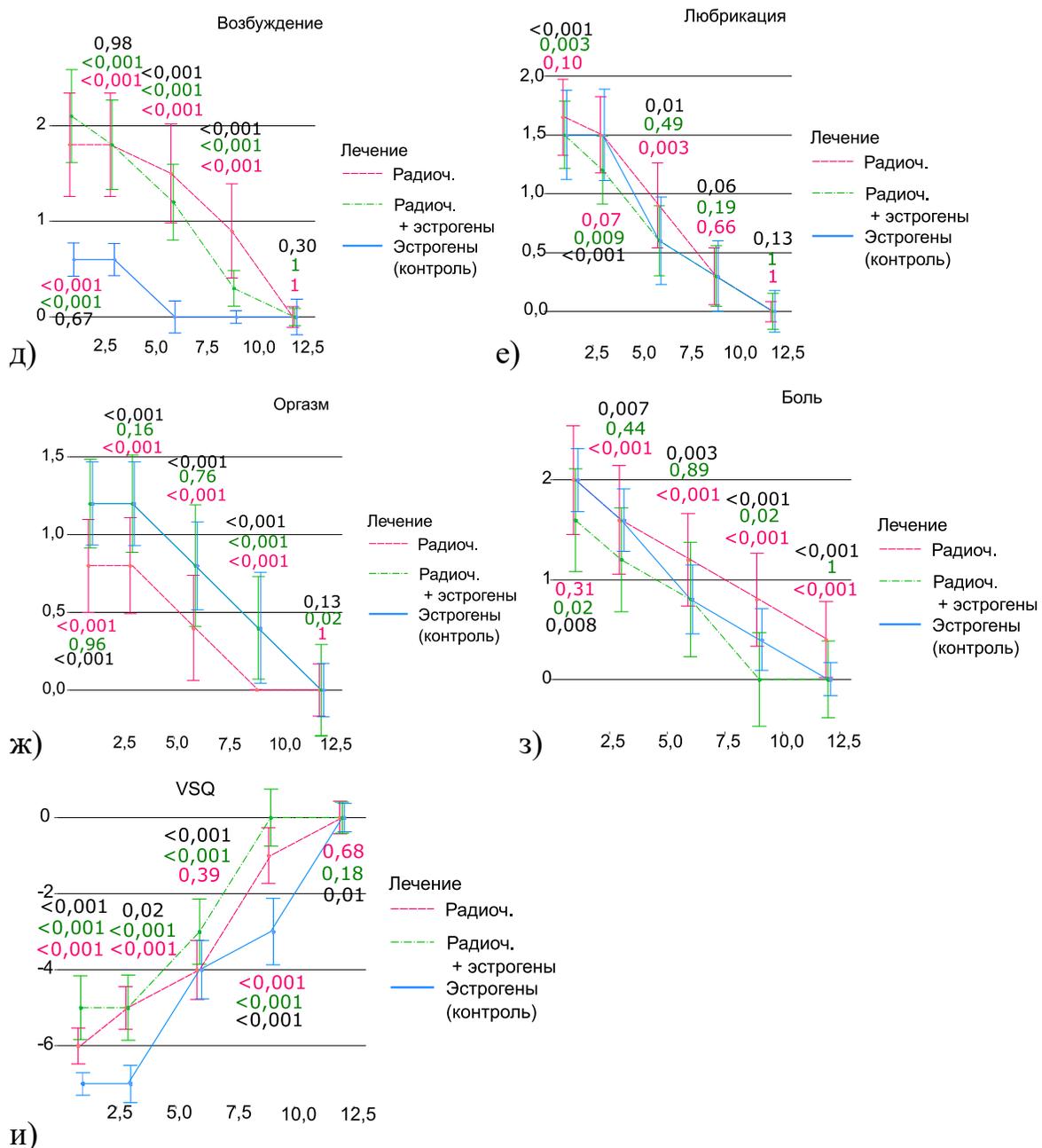


Рис. 1. Динамика результатов исследуемых женщин до и через 12 мес. после лечения - а) оценка индекса вагинального здоровья; б) рН; в) индекс женской сексуальной функции; г) влечение; д) возбуждение; е) лубрикация; ж) оргазм; з) боль; и) оценка опросника вульвовагинальных симптомов VSQ. Красными цифрами обозначены значения р по Манна-Уитни при сравнении динамики при лечении ДКРЧ и лечении эстрогенами, зелёными – сравнение динамики при лечении ДКРЧ + эстрогены и лечении эстрогенами, чёрными – сравнение динамики при лечении ДКРЧ + эстрогены и лечении ДКРЧ.

В 1-й группе (монотерапия ДКРЧ) отмечено повышение среднего индекса вагинального здоровья у 40 женщин (67%) от 14,7 до 19 баллов – от выраженных атрофических изменений до умеренных; снижение среднего значения рН влагалища

у 39 женщин (65%) от 6,8 до 4,9; увеличение средних значений удовлетворенностью внешним видом вульвы у 48 (80%) пациенток по ВАШ от 6,5 до 9,2. По данным анкетирования увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI) по следующим показателям: влечение на 13%, возбуждение на 23% , лубрикация на 30%, оргазмичность на 25%, удовлетворенность на 39%, снижение диспареунии на 25% (Таблица 1).

Таблица 1. - Результаты 1 группы женщин, полученные до и через 12 месяцев после лечения.

	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
рН (Ед)	5,5 (5,0;6,0)	5,0 (4,5;5,0)	5,0 (4,5;5,0)	5,0 (5,0;5,0)	5,0 (5,0;5,0)	5,3 (5,0;5,5)
ИВЗ (баллы)	14,5 (10,0;16,0)	19,0 (15,75;20,0)	19,0 (15,8;20,0)	16,0 (14,0;18,0)	15,0 (13,0;18,0)	14,0 (10,0;16,0)
ИЖСФ (баллы)	16 (11,1;16,0)	25,3 (20,9;27,0)	24,5 (20,3;26,4)	20,9 (17,3;22,9)	17,5 (14,6;19,9)	15,4 (12,4;17,4)
Влечение	3,0 (1,8;3,6)	4,8 (3,6;4,8)	4,2 (3,6;4,8)	3,6 (3,0; 4,2)	3,0 (2,4;3,6)	3,0 (1,8;3,6)
Возбуждение	3,0 (2,7;3,3)	4,8 (4,1;5,4)	4,8 (3,9;5,4)	4,5 (3,6;4,8)	3,9 (3,0;4,2)	3,0 (2,7;3,3)
Лубрикация	3,0 (2,3;3,3)	4,5 (3,6;5,1)	4,5 (3,6;5,1)	3,6 (3,0;4,2)	3,0 (2,6;3,6)	3,0 (2,3;3,3)
Оргазм	1,6 (1,1;2,0)	2,8 (2,4;3,2)	2,8 (2,4;3,2)	2,0 (1,7;2,4)	1,6 (1,1;2,0)	1,6 (1,1;2,0)
Удовлетворение	2,4 (2,3;2,8)	4,4 (3,2;4,4)	4,4 (3,2;4,4)	4,0(2,7;4,0)	3,2 (2,3;3,6)	2,4 (1,6;2,9)
Боль	3,0 (1,6;2,4)	4,0 (3,2;4,8)	3,8 (2,8;4,4)	3,2(2,4;4,0)	2,8 (2,3;3,3)	2,4 (2,0;2,8)
VSQ (баллы)	16 (14;17)	10 (8,11)	10 (8;11)	11 (10;13)	14 (12;15)	15,5 (14,0;17,0)

Во второй группе отмечалось повышение среднего индекса вагинального здоровья у 50 (87%) женщин от 13 до 18 баллов - от выраженных атрофических изменений до умеренных; снижение среднего значения рН влагалища у 49 женщин (85%) от 7,0 до 4,5; увеличение средних значений удовлетворенностью внешним видом вульвы у 48 (83%) пациенток по ВАШ от 5,5 до 9,0. По данным анкетирования увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI) по следующим показателям: влечение на 10%, возбуждение на 33%, лубрикация на 35%, оргазмичность на 30%, удовлетворенность на 45%, снижение диспареунии на 35% (Таблица 2).

Таблица 2. - Результаты пациенток 2 группы, полученные до и через 12 месяцев после лечения.

	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
рН (Ед)	6,0 (5,5;6,5)	5,0 (5,0;5,5)	5,0 (5,0;5,5)	5,5 (5,5;6,0)	6,0 (5,5;6,13)	6,0 (5,5;6,5)
ИВЗ (баллы)	13 (10;14)	18 (16;20)	17,0 (15,6;19,3)	14,0 (12,0;16,3)	13 (11,15)	13 (10;14)
ИЖСФ (баллы)	16,0 (9,9;18,2)	24,9 (19,3;27,5)	24,9 (18,9;26,6)	20,9 (15,78;23,3)	17,4 (12,05;19,73)	15,6 (9,8;17,8)
Влечение	3,0 (1,2;3,6)	4,2 (3,0;4,8)	4,2 (3,0;4,8)	3,6 (2,4;4,2)	3,0 (1,8;3,6)	3,0 (1,2;3,6)
Возбуждение	2,7 (1,8;3,6)	4,5 (3,3;5,1)	4,5 (3,3;5,1)	3,6 (2,7;4,2)	3,0 (2,0;3,3)	2,7 (1,8;3,0)
Лубрикация	2,7 (1,2;3,1)	4,2 (2,1;4,5)	4,2 (2,1;4,6)	3,3 (1,8;3,9)	3,0 (1,5;3,6)	2,7 (1,2;2,3)
Оргазм	2,0 (1,2;2,4)	3,2 (2,4;3,6)	3,2 (2,4;3,6)	2,8 (2,0;3,2)	2,0 (1,6;2,8)	2,0 (1,2;2,4)
Удовлетворение	2,4 (1,6;2,8)	4,4 (3,6;4,4)	4,4 (3,6;4,4)	3,6 (3,1;4,0)	3,2 (2,3;3,6)	2,0 (1,6;2,5)
Боль	3,2 (2,4;3,3)	4,4 (4,0;4,9)	4,4 (4,0;4,8)	4,0 (3,6;4,1)	3,2 (2,8;3,6)	3,2 (2,8;3,3)
VSQ (баллы)	16 (15;17)	10 (9,12)	10,5 (9,0;12,0)	13 (12;14)	15,5 (14,8;17,0)	16 (15;17)

Анализ результатов третьей группы выявил повышение среднего индекса вагинального здоровья у 56 (90%) женщин от 14,7 до 20 баллов - от выраженных атрофических изменений до умеренных; снижение среднего значения рН влагалища у 53 (87%) от 7,0 до 4,3; увеличение средних значений удовлетворенностью внешним видом вульвы у 12 (20 %) пациенток по ВАШ от 5,5 до 7,0. По данным анкетирования увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI) по следующим показателям: влечение на 25%, возбуждение на 40%, лубрикация на 38%, удовлетворенность на 47%, оргазмичность на 15%; снижение диспареунии на 45% (Таблица 3).

Таблица 3. - Результаты пациенток 3 группы, полученные до и через 12 месяцев после лечения.

	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
рН (Ед)	5,5 (5,0;6,0)	4,8 (4,5;5,0)	5,0 (4,5;5,0)	5,0 (5,0;5,5)	5,0 (5,0;5,5)	5,0 (5,0;5,0)

ИВЗ (баллы)	14,7 (11,8;15,0)	20 (17;21)	20 (17;21)	16 (14;17)	15 (12;16)	14 (12;15)
ИЖСФ (баллы)	14,7 (10,5;18,4)	22,4 (18,6;25,9)	21,8 (18,2;25,0)	18,6 (15,0;22,4)	16,4 (12,3;19,8)	14,9 (10,2;18,2)
Влечение	3,0 (1,8;3,6)	3,6 (3,0;4,2)	3,6 (2,9;4,2)	3,0 (2,3;3,6)	3,0 (1,8;3,6)	3,0 (1,8;3,6)
Возбуждение	2,9 (2,0;3,3)	3,3 (2,4;3,7)	3,3 (2,4;3,7)	3,0 (2,0;3,6)	2,9 (2,0;3,3)	2,9 (2,0;3,0)
Лубрикация	2,4 (1,5;3,3)	3,9 (2,7;5,1)	3,9 (2,7;5,1)	3,0 (1,8;4,2)	2,7 (1,5;3,9)	2,6 (1,5;3,3)
Оргазм	1,6 (1,2;2,0)	3,2 (2,4;3,6)	3,0 (2,4;3,6)	2,4 (2,0;3,2)	2,0 (1,6;2,8)	1,6 (1,2;2,1)

В современных исследованиях отмечается статистически значимое улучшение всех вульвовагинальных симптомов и половой функции пациенток, прошедших курс ДКРЧ [Vicariotto F. et al 2016]. Это заключение делается сразу после лечения, а также имеет тенденцию оставаться в силе при длительном наблюдении. Во всех группах отмечалось снижение показателей после проведенной терапии через 6-9 месяцев. По данным других авторов эффект от проводимой ДКРЧ терапии сохранялся у женщин до 12 месяцев [Vicariotto F. et al. 2017]. Вагинальное радиочастотное воздействие с помощью аппарата с использованием технологии ДКРЧ представляет собой инновационную и минимально инвазивную терапию для лечения симптомов вульвовагинальной атрофии. Проведенное нами исследование продемонстрировало эффективность данного терапевтического подхода.

Третьим этапом работы являлось определение уровня липидов в отделяемом вагинального секрета. Для данного этапа из каждой группы рандомно было выделено по 20 человек, чьи биологические образцы в дальнейшем прошли масс – спектрометрическое исследование.

Были идентифицированы 69 липидов – производные арахидоновой кислоты, эйкозаноидов и простагландина E1.

Было обнаружено значительное повышение уровня производных арахидоной кислоты – анандамида, виродамина и др. в первой исследуемой группе, где проводилось лечение ДКРЧ в монотерапии (Рисунок 2). Данные вещества являются эндогенными каннабиоидными нейротрансмиттерами, биологически активными липидами, которые активируют каннабиоидные рецепторы CB1, CB2. Современные

данные показывают, что каннабиоидные рецепторы экспрессируются в клетках репродуктивной системы, включая стромальные клетки эндометрия, эпителия влагалища, яичники и сперматозоиды [Walker OS. et al 2019]. Внутриклеточные сигналы, возникающие из взаимодействия с каннабиноидными рецепторами CB1 и CB2, впоследствии приводят к регуляции роста клеток, пролиферации и дифференцировки тканей. Таким образом, мы предполагаем, что улучшение трофики тканей влагалища и повышение удовлетворенности сексуальной жизнью у пролеченных женщин на фоне нивелирования симптомов ВВА, в том числе, связаны с активацией рецепторов CB1 и CB2. Интересным является тот факт, что в группах с применением локального эстриола данный эффект был ниже.

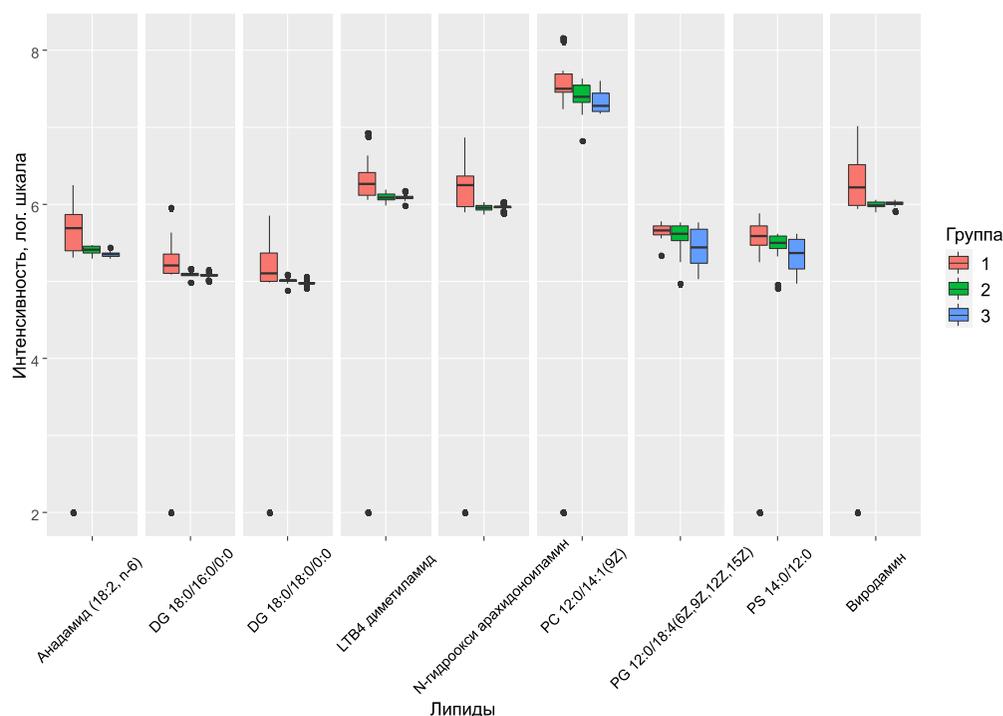


Рис.2. Диаграмма размаха уровней липидов, характеризующих различия между группами после лечения, режим положительных ионов. На диаграмме обозначены Q1- 1.5 IQR (межквартильное расстояние), Q1, Me, Q3, Q3 + 1.5 IQR.

При анализе полученных данных первой группы сильная обратная корреляционная связь была выявлена для Ацетил – Д – карнитина и боли, сильная прямая корреляционная связь N-гексаноил-гомосеринлактона и лубрикации, а слабая - с удовлетворением (Рисунок 3).

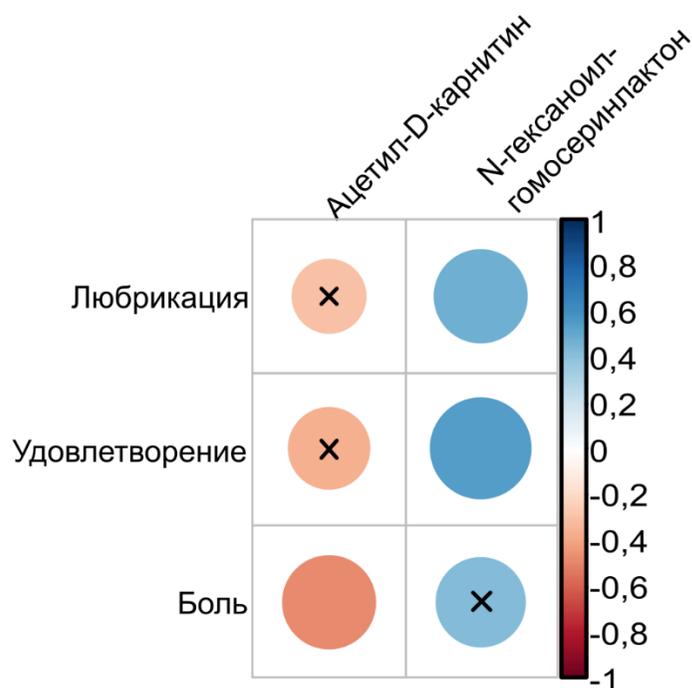


Рис.3. Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик группы 1.

Во второй группе сильная прямая корреляционная связь была выявлена для рН и FАNFA 18:0/5-О-18:0, средняя – для LPS О-20:0; сильная обратная корреляционная связь – рН и N-гидрокси арахидоноиламина, средняя - для PS 14:0/12:0, слабая - для PC 12:0/14:1 и LTB4 диметиламида (Рисунок 4).

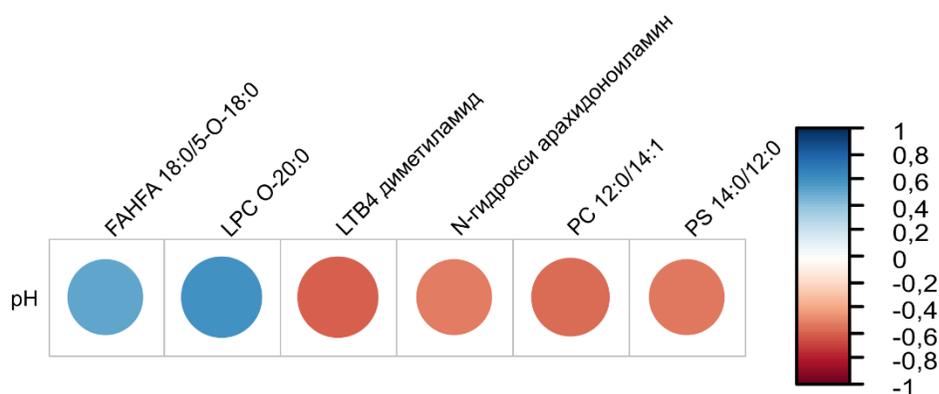


Рис. 4. Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик группы 2.

В третьей группе корреляционная связь была выявлена для индекса вагинального здоровья (ИВЗ), ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и боли с рядом соединений, представленных на рисунке 3, а именно: средняя прямая корреляционная связь между ИВЗ и DG 18:0/16:0/0:0, оргазма и боли с PC 12:0/18:3;

слабая – боли и PC 12:0/18:2; средняя обратная корреляционная связь ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и PC 12:0/14:1, PG 12:0/18:4, оргазма, удовлетворения и 8,12-дигидрокси-9-хлор-5Z,10Z,14Z,17Z-эйкозатетраеновой кислоты; слабая обратная корреляционная связь удовлетворения и PG 12:0/18:4 (Рисунок 5).

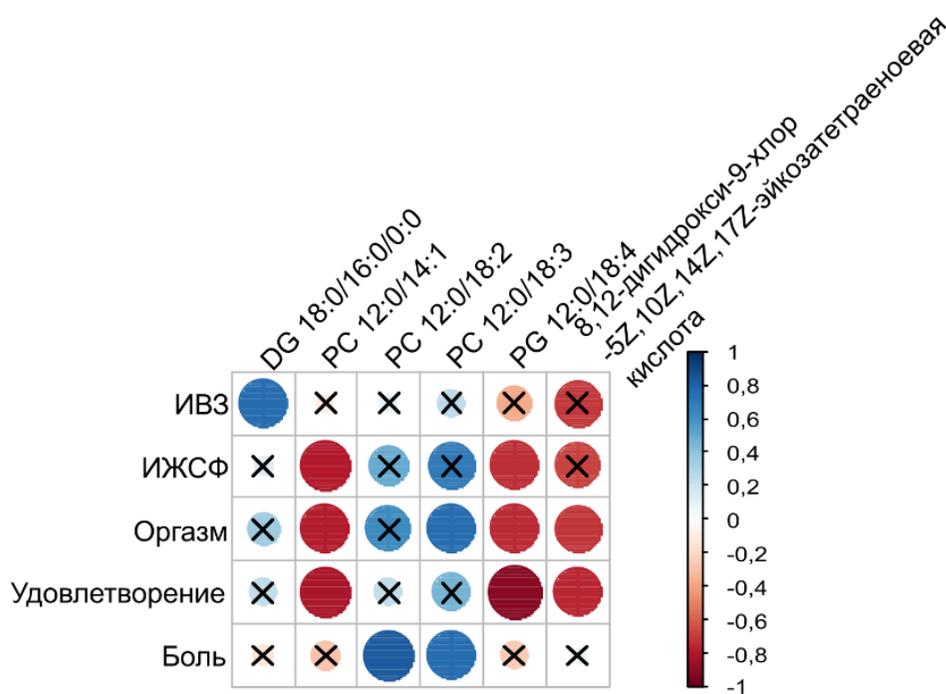


Рис.5. Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик группы 3.

При анализе полученных лабораторных данных обращает на себя внимание увеличение во всех трех группах относительной концентрации липидов, являющихся предшественниками арахидоновой кислоты. Появление воспалительного ответа во влагалище после проведенного лечения, как местными эстрогенами, так и ДКРЧ, несет ключевую роль в восстановлении слизистой и подлежащих тканей от атрофических процессов. При местном воздействии эстрогенов, являющихся вазоактивными гормонами, увеличивается высвобождение эндотелиальных медиаторов, таких как оксид азота, простагландины и фактор гиперполяризации эндотелия. Так как рецепторы к эстрогенам располагаются не только в эпителии и строме влагалищной стенки, но и в эндотелии сосудов, местная терапия эстрогенами вызывает улучшение кровоснабжения влагалищной стенки. Схожие процессы, основанные на управляемом воспалительном ответе в стенке влагалища удается достичь и при применении ДКРЧ. Анализ липидома влагалища в

группах, прошедших местную терапию эстрогенами и ДКРЧ, наглядно отображает эти процессы.

Таким образом можно предположить, что стратегии терапии ВВА, включающие как радиочастотное воздействие (ДКРЧ), так и местное гормональное лечение, приводят к воспалительному ответу в тканях мочевыделительных путей и, вероятно, способствуют этим увеличению количества фибробластов, росту кровеносных сосудов (неоангиогенез) и жировой ткани, экспрессии коллагена. Можно предположить, что воспалительный компонент является ключевым в достижении эффективности при терапии ВВА. Присутствие воспалительного ответа во всех группах исследования наглядно демонстрирует, что стратегия лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА и тем самым доказывает эффективность ДКРЧ у данного контингента пациенток. При этом исключается влияние гормональной терапии, включающее риск для группы женщин с онкологической и тромботической настроженностью.

Современный подход к анализу полученных данных, основанный на классическом клиническом наблюдении и омиксных технологиях, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показать высокую эффективность ДКРЧ, на фоне отсутствия побочных эффектов и выявить основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на слизистую влагалища в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

1. По данным анкетирования 1688 женщин создана математическая модель для определения факторов риска с чувствительностью 78% и специфичностью 79%. На основании этих данных выявлено, что тяжесть ВВА зависит только от длительности менопаузы, при отсутствии статистически значимой зависимости от ИМТ, паритета, вида родоразрешения, курения и возраста наступления менопаузы.

2. По данным проведенного многоцентрового исследования в Москве и Южных регионах России (Дагестан, Карачаево-Черкессия, Чеченская республика) – выявлена крайне низкая обращаемость к врачу с симптомами ВВА. Частота обращений в регионах в три раза ниже, чем в Москве (в Чеченской Республике 11,6%, в Дагестане 15,5%, в Карачаево-Черкессии 17,5%), в то время как в Москве 48,2% обращались к врачу.
3. Наиболее выраженный клинический эффект от проведенной терапии наблюдался в группе с комбинированным применением динамической квадриполярной радиочастоты и локального эстриола. Таргетная доставка эстриола в режиме ультраимпульсной радиопорации с помощью ДКРЧ показала наибольшую эффективность в лечении ВВА, по таким показателям как индекс вагинального здоровья и pH влагалища.
4. В группе, получавшей ДКРЧ в монотерапии, выявлено наибольшее улучшение сексуальной функции у женщин, по таким показателям как влечение, возбуждение, оргазм, удовлетворение и лубрикация.
5. По данным метаболомного анализа методом масс-спектрометрии смывов из влагалища получены статистически значимые различия показателей липидного профиля в группах, получавших лечение динамической квадриполярной радиочастотой, по сравнению с группой, получавшей локальный эстриол. Выявлено 69 липидов - производных арахидоновой кислоты, эйкозаноидов и простагландина E1, что косвенно свидетельствует о возможном их участии в процессах регенерации слизистой влагалища.
6. Наличие производных арахидоновой кислоты в смывах из влагалища в группе, получавшей монотерапию ДКРЧ (Анандамид(18:2, n-6), DG 18:0/18:0/0:0, DG 18:0/16:0/0:0, ЛТВ4-диметиламид, N-гидрокси арахидоноиламин, Виродамин) может способствовать улучшению трофики влагалища и улучшению показателей женской сексуальной функции за счет активации каннабиоидных рецепторов CB1 и CB2.

7. Во всех группах, получавших воздействие ДКРЧ, клинический эффект сохранялся от 6 до 9 месяцев, при отсутствии побочных эффектов и нежелательных явлений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо активно выявлять женщин с ВВА в постменопаузе. С целью ранней диагностики и оценки эффективности лечения ВВА целесообразно использовать опросник вульвовагинальных симптомов (нами впервые валидирован в России).
2. Пациенткам в постменопаузе с симптомами ВВА рекомендовано проведение 4-х сеансов терапии ДКРЧ с интервалом 2 недели. С целью увеличения безрецидивного периода повторный курс ДКРЧ необходимо проводить через 6-9 месяцев.
3. Женщинам с ВВА и сексуальной дисфункцией - терапией выбора является проведение ДКРЧ в монотерапии по вышеуказанной методике.
4. ДКРЧ в режиме радиопорации с кремом эстриола 0,5 мг рекомендовано женщинам с тяжелым течением ВВА, с индексом вагинального здоровья менее 15.
5. Терапия ДКРЧ повышает приверженность пациенток к лечению – процедура безболезненная, не требует специальной подготовки пациентки и периода реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Современный подход к терапии ГУМС на основе квадрупольной динамической радиочастоты. / Казакова С.Н., Тетерина Т.А., Аполихина И.А. // Акушерство и гинекология, 2020, №4 (приложение), 108-110
2. Современный подход к терапии синдрома релаксированного влагалища. / Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. // Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 58–64.

3. Применение терапевтического радиочастотного воздействия в гинекологии. / **Казакова С.Н.**, Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. // **Акушерство и гинекология**. 2020;9: 192-198
4. Малоинвазивные квадрупольные радиочастотные технологии в гинекологической практике (опыт применения «Радиочастотное устройство EVA»). / Паузина О.А., Аполихина И.А., Казакова С.Н., Тетерина Т.А. // Главврач, 12 (218) 2020, 56-66.
5. Липидомный анализ цервикагинальной жидкости у пациенток с вульвовагинальной атрофией при воздействии динамической квадрупольной радиочастоты. / **Казакова С.Н.**, Аполихина И.А., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Тетерина Т.А., Токарева А.О. // **Акушерство и гинекология**. 2022; 12: 132-138.
6. Языковая, культурная адаптация и валидация опросника вульвовагинальных симптомов среди пациенток с вульвовагинальной атрофией. / Аполихина И.А., **Казакова С.Н.**, Яроцкая Е.Л., Горбунова Е.А., Бычкова А.Е. // **Акушерство и гинекология**. 2023; 10: 177-182.
7. Клиническая эффективность применения динамической квадрупольной радиочастотной терапии у женщин с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе. / **Казакова С.Н.**, Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Макарова Л.Н. // **Фарматека**. 2023; №4-5.
8. Изменения липидома влагалищного секрета в результате терапии у пациенток с вульвовагинальной атрофией. / **Казакова С.Н.**, Токарева А.О., Новоселова А.В., Чаговец В.В., Аполихина И.А., Франкевич В.Е. // **Медицинский совет**. 2023;17(23):250–258.