

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Аполихина Инна Анатольевна

Москва

2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Современные представления о проблеме вульвовагинальной атрофии в менопаузе	11
1.1 Патогенез и распространенность заболевания	11
1.2 Факторы риска, влияющие на развитие вульвовагинальной атрофии 13	13
1.3 Диагностика ВВА	15
1.4 Анкеты и опросники для выявления симптомов ВВА/ГУМС	18
1.5 Лечение ВВА/ГУМС	21
1.5.1 Системная гормональная терапия	21
1.5.2 Локальная гормональная терапия	23
1.5.3 Альтернативные методы терапии	25
1.6 Энергетические методы воздействия при ВВА/ГУМС	28
1.6.1 Лазерное воздействие	28
1.6.2 Радиоволновое терапевтическое воздействие	32
1.7 Возможности квадрупольной динамической радиочастоты в лечении вульвовагинальной атрофии	39
1.8 Возможности масс-спектрометрии в диагностике и лечении вульвовагинальной атрофии	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Материалы исследования	48
2.1.1 Общеклинические исследования	50
2.2 Оценка факторов риска, влияющих на развитие и тяжесть симптомов ВВА	50

2.3 Оценка тяжести симптомов ВВА	51
2.4 Индекс вагинального здоровья	54
2.5 Оценка pH среды влагалища	55
2.6 Микроскопическое исследование отделяемого влагалища	57
2.7 PAP-тест	59
2.8 Метаболомный анализ смывов из влагалища методом масс-спектрометрии	60
2.9 Методы статистической обработки полученных данных	62
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
3.1 Оценка факторов риска развития вульвовагинальной атрофии и клиничко-anamnestическая характеристика женщин с ВВА в разных регионах РФ.	64
3.2 Оценка эффективности терапии ВВА при воздействии квадрупольной динамической радиочастоты	81
3.3 Результаты метаболомного анализа смывов из влагалища методом масс-спектрометрии	97
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	106
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
Приложение 1.	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

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. Достигнуть эту цель планируется к 2030 году. Кроме общей продолжительности жизни, имеет значение и еще один фактор — показатель здоровья. В России этот показатель впервые рассчитали в 2019 году, и он составил 60,3 года, а в 2020 году — 58,9 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 [1]. 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) [2] 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 [3]. В дополнение к этому известно, что ВВА является основным фактором ухудшения качества жизни у пациенток, перенесших рак молочных желез, а также является существенным побочным эффектом адъювантной химиотерапии [4]. Несмотря на частоту встречаемости ВВА, плохая осведомленность врачей об этом заболевании и тенденция рассматривать ее симптомы как часть нормального процесса старения [5] 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 [6]. Более того, учитывая увеличение среднего возраста женщин, становится очевидным, что атрофия влагалища представляет собой серьезную проблему для здоровья.

Наиболее распространенным симптомом ВВА является сухость влагалища (от 5 до 83% женщин в постменопаузе, в зависимости от исследования) [6–8], за которой следуют диспареуния (38–59%) и раздражение влагалища (37–77%) [5,9]. С другой стороны, мочевые симптомы включают urgentные позывы, учащенное мочеиспускание, недержание мочи, дизурию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей [10]. Женщины, перенесшие рак молочной железы, сообщают о тех же генитальных симптомах, но усугубляющим фактором является то, что их онкологическое заболевание и получаемая терапия вызывает резкое проявление менопаузальных жалоб в более молодом возрасте, что имеет огромные последствия для качества их жизни [4].

Патогенез этих нарушений основан на снижении уровня эстрогенов, вызванном наступлением менопаузы и адъювантной терапией у пациентов с раком молочной железы. Гипоэстрогения приводит к истончению вагинального эпителия,

снижению активности фибробластов и продукции коллагена, снижению гликогена и, как следствие, повышению рН влагалища и нарушению его микробиома [11].

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 RF-лифтинга, 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, в частности RF-лифтинг, могут активно применяться в лечении ВВА и других проявлений ГУМС, существует недостаток гистопатологических доказательств для подтверждения его использования в гинекологии [12][13].

Кроме того, на конгрессе международного общества по менопаузе IMS, который проходил в 2018 г. в Ванкувере, было указано на отсутствие в настоящее время каких – либо доказательств того, что роды влияют на частоту возникновения ГУМС, следовательно, данный вопрос до сих пор остается открытым [9,12,14,15].

На сегодняшний день изучение липидов, составляющих вагинальную экосистему, является новой и многообещающей перспективой для более глубокого понимания патофизиологических механизмов целого ряда заболеваний [127,128].

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 [101–103,129,130].

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, а также 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.

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 персонализированного 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.

Положения, выносимые на защиту

I положение

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.

II положение

Продемонстрирована высокая эффективность терапии динамической квадриполярной 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.

III положение

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).

Глава 1. Современные представления о проблеме вульвовагинальной атрофии в менопаузе

1.1 Патогенез и распространенность заболевания

Проблемы возрастных изменений женского здоровья весьма актуальны для целого ряда областей современной медицины – гинекологии, дерматологии, эндокринологии и т.д. Репродуктивное старение, ассоциирующееся, помимо менопаузы, с вазомоторными симптомами, нарушениями сна, памяти, других функций организма, не только существенно ухудшает качество жизни женщины, но и является значимой социальной проблемой, поскольку большинство женщин в менопаузе и постменопаузе являются активными трудоспособными членами общества.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) — одно из наиболее известных состояний, сопровождающих процесс репродуктивного старения. Это широко распространенное явление, довольно давно известное практикующим гинекологам. Дефицит эстрогенов, возникающий в менопаузальном периоде, может привести к уменьшению и потере эластичности влагалищной стенки вместе с уменьшением увлажнения и истончением вагинального эпителия [1]. Урогенитальные симптомы – сухость влагалища, зуд, раздражение, жжение – усугубляются по мере снижения уровня эстрогенов [2,16]. ВВА сопровождается болезненными половыми контактами и провоцирует такие симптомы, как недержание мочи, гиперактивный мочевого пузыря, атрофический цистоуретрит; сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз [3,17]. Среди пациенток с ВВА чаще встречаются урогенитальные инфекции [4].

Наиболее часто ВВА встречается у женщин в постменопаузальном периоде. Учитывая неуклонно возрастающее количество женщин данного возраста в современном обществе, особенно в развитых странах, есть все основания предположить, что тема терапии ВВА с течением времени будет становиться всё более актуальной. В странах с высоким уровнем благосостояния

населения женщины проводят в постменопаузе более 30 лет [5], то есть около трети всей жизни. По данным официальной статистики в Российской Федерации средний возраст женщин составляет 42,1 год, а средняя продолжительность жизни – 78,1 года [6], таким образом, российские женщины также проводят в менопаузе весьма существенную часть жизни. При этом с симптомами ВВА в течение периода менопаузы и постменопаузы сталкивается около 50% женщин во всем мире [7,8,18].

Наиболее явно прослеживается связь между ВВА и сексуальной дисфункцией у женщин в менопаузе: ВВА в 3,86 раза чаще встречается у таких пациенток [9]. При этом если в начале менопаузы сексуальная дисфункция присутствует у 42% пациенток с ВВА, то к моменту полного прекращения менструаций таких пациенток становится уже 88% [9,10].

Медицинское сообщество адекватно реагирует на подобные тенденции, поэтому проблема ВВА и других симптомов менопаузального и постменопаузального периода активно исследуется и разрабатывается. Возрастные изменения мочеполовой системы, равно как и их восприятие пациентками и врачами, на сегодняшний день довольно хорошо изучены. Среди наиболее масштабных исследовательских программ по изучению данной проблемы, проводившихся в странах Европы и Северной Америки, следует отметить исследования REVIVE, AGATA, VIVA и WISDOM, в которых суммарно участвовало более 10 000 женщин. В ходе этих исследований было установлено, что среди женщин в менопаузальном возрасте, проходивших рутинные гинекологические осмотры, число пациенток с ВВА составляет 65-85%, причем лишь около 4% из них до визита к врачу связывали беспокоящие их симптомы с ВВА [11]. В результате исследования REVIVE было установлено, что лишь 63% женщин, испытывающих симптомы ВВА, когда-либо обсуждали это со своим гинекологом, и как следствие, не получали ни диагноза, ни терапии [14]. По данным исследования VIVA, в Европе среди женщин, испытывающих один из самых распространенных симптомов ВВА – сухость влагалища – более

30% никогда не получали никакого лечения по этому поводу [12]. В исследовании WISDOM было показано, что женщины с раком груди в анамнезе или с высоким риском развития рака груди, как правило, получают стандартную терапию по поводу ВВА (локальная гормональная терапия) в минимальных дозировках или не получают ее вовсе из-за предосторожности со стороны лечащих врачей, хотя распространенность ВВА среди этих пациенток такая же, как среди тех, кто не страдает онкологическими заболеваниями [19].

Результатом многочисленных исследований и дискуссий в профессиональном сообществе стало понимание того, что ВВА является частью более комплексного явления, получившего название генитоуритарного менопаузального синдрома (ГУМС). Термин «ВВА» относится лишь к части симптомов, затрагивающих мочеполовую систему женщины в период менопаузы, и не отражает системный характер физиологических и психических возрастных изменений в женском организме. Кроме того, было признано, что термин «атрофия» может быть очень неприятен для пациенток, а термины «вульва» и «вагина» казаться трудными для употребления в беседах с врачом. Принятие более корректных терминов могло способствовать более свободному диалогу между врачом и пациенткой и более комплаентному отношению к лечению [15,20]. Исходя из этих соображений, в 2013 году Международное общество по изучению женского сексуального здоровья и Североамериканское общество по изучению менопаузы предложили использовать новый термин «ГУМС» для более корректного обозначения менопаузальных изменений, негативно отражающихся на качестве жизни и здоровье женщины [17].

1.2 Факторы риска, влияющие на развитие вульвовагинальной атрофии

Несмотря на огромный массив данных, накопленных в ходе исследований и наблюдательных программ наличие и доступность разнообразных средств диагностики терапии ВВА/ГУМС, они часто остаются недиагностированными и, как следствие, нелеченными [17,21–23]. Зачастую сами пациентки не обсуждают

свои симптомы с гинекологами, считая это неудобным и/или полагая, что данные симптомы являются неизбежной составляющей естественного процесса старения [20]. В отсутствие жалоб со стороны пациентки врачи не проводят дополнительной диагностики и не назначают терапию. В свете этого проблема выявления ВВА/ГУМС становится особенно актуальной. В литературе встречаются даже весьма радикальные предложения скринировать всех женщин в менопаузе на предмет симптомов ГУМС [24], хотя, разумеется, это выглядит чрезмерным.

Основной (но не единственной) причиной возникновения ВВА/ГУМС является дефицит эстрогенов, однако не у всех женщин с дефицитом эстрогенов появляется указанная симптоматика. Основными факторами риска, связанными с ГУМС, помимо самой менопаузы, считаются злоупотребление алкоголем, двусторонняя овариэктомия, снижение частоты половых контактов и воздержания, курение, гипоэстрогения не связанная с менопаузой, отсутствие физических упражнений, (преждевременная) недостаточность яичников и лечение онкологических заболеваний с помощью облучения органов малого таза, химиотерапевтических и гормональных препаратов [17,20,21,25,26]. Заслуживает внимания факт, что индекс массы тела не коррелирует с возникновением ГУМС по данным одних исследователей [23] и, напротив, напрямую коррелирует по данным других [27].

Достаточно сложно оценить влияние родов (их отсутствия) на частоту возникновения ГУМС. Некоторые исследователи убеждены, что отсутствие естественных вагинальных родов является прямым фактором риска развития у женщины ВВА/ГУМС [28], по мнению других авторов, всё не так однозначно. Китайские исследователи в ходе наблюдательной программы, в которой участвовали 7236 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, пришли к выводу, что вероятность появления ГУМС статистически значимо повышается как в отсутствие естественных родов, так и при числе родов от двух и более [29]. В другом исследовании на 125 женщинах было установлено, что, хотя женщины, рожавшие путем кесарева сечения, почти в два раза чаще страдают от основного

симптома ВВА – сухости влагалища – другие симптомы ВВА у них выражены в той же степени или меньше, чем у женщин, рожавших вагинальным путем [30]. В целом все авторы, исследовавшие данную проблему, сходятся в том, что вопрос влияния родов, их способа и количества на вероятность возникновения симптомов ВВА/ГУМС в менопаузе остается открытым и требует более масштабных исследований по корректным протоколам [31].

Выявление факторов риска, способствующих появлению у женщины симптомов ВВА/ГУМС, представляется весьма важной задачей, поскольку, обладая перечнем таких факторов, врач-гинеколог сможет установить, насколько высока вероятность развития у конкретной пациентки указанных симптомов, даже если она сама не высказывает соответствующих жалоб.

1.3 Диагностика ВВА

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) представляет собой состояние, характеризующееся истончением, сухостью и воспалением стенок влагалища из-за снижения уровня эстрогенов, обычно возникающее во время менопаузы. Правильный диагноз имеет решающее значение для эффективного лечения и облегчения симптомов. Диагноз ВВА/ГУМС обычно ставится на основе жалоб пациентки и физикального обследования. Лабораторные исследования могут использоваться для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики. Показатель рН во влагалище обычно превышает 4,5, в отличие от нормального рН эстрогенизированного влагалища, который колеблется от 3,5 до 4,5. При микроскопии в физиологическом растворе плоские, большие поверхностные клетки заменяются парабазальными или промежуточными клетками, которые меньше и округлее, и имеют относительно большое ядро. В диагностике может помочь индекс созревания влагалищного эпителия (ИСЭВ), оценивающий долю парабазальных, промежуточных и поверхностных зрелых плоских клеток [32]. В целом, наиболее достоверным лабораторным тестом является измерение уровня эстрогена в сыворотке, которое действительно

помогает диагностировать атрофические изменения влагалища [16,17]. Однако, как было сказано выше, ГУМС является более системным состоянием, для выявления которого субъективные суждения пациентки имеют большое значение. Для выявления и оценки ВВА используются различные диагностические подходы, как клинические, так и лабораторные. Среди них обычно используются следующие методы:

1. Клиническая оценка:

а. Анамнез пациента. Сбор подробного анамнеза пациента является важным начальным шагом в диагностике ВВА. Информация о симптомах, истории болезни, менопаузальном статусе, гормональном лечении и соответствующих лекарственных препаратах дает ценную информацию о наличии и тяжести ВВА.

б. Опросники симптомов: Опросники конкретных симптомов, такие как Опросник симптомов вульвовагинита или Индекс атрофии вульвовагинита, помогают в количественной оценке и оценке тяжести симптомов, связанных с ВВА, включая сухость влагалища, зуд, диспареунию (болезненный половой акт), и мочевые симптомы.

2. Тазовое обследование:

а. Визуальный осмотр: клиницисты могут провести визуальный осмотр тканей вульвы и влагалища, чтобы оценить изменения их цвета, текстуры и целостности. Истончение тканей влагалища, потеря эластичности и бледность свидетельствуют о ВВА.

б. Осмотр в зеркалах: Вагинальное зеркало используется для осмотра стенок влагалища и шейки матки. Появление бледной, сухой и легко травмируемой ткани влагалища может свидетельствовать о ВВА.

в. Тестирование pH: Измерение pH влагалища может быть выполнено с использованием pH-полосок или специальных pH-метров. Повышенный pH влагалища (выше 5) свидетельствует о ВВА, поскольку указывает на отклонение от слегка кислого pH, характерного для здоровых тканей влагалища.

3. Лабораторные диагностические подходы:

а. Цитологическое исследование мазков из влагалища: можно исследовать под микроскопом для оценки клеточных изменений, связанных с ВВА. Обычными находками являются уменьшение поверхностных клеток и увеличение парабазальных клеток.

б. Гормональное исследование: уровни гормонов, особенно эстрадиола, могут быть определены в крови или слюне для оценки гормонального дисбаланса. Низкий уровень эстрадиола соответствует симптомам ВВА.

в. Гистологическое исследование: образцы биопсии вагинальных тканей могут быть проанализированы гистологически для наблюдения за изменениями в структуре ткани, толщине эпителия и клеточном составе.

4. Методы визуализации:

а. Трансвагинальное УЗИ: может предоставить подробные изображения структур влагалища и таза, помогая оценить истончение влагалища и целостность тканей.

б. Магнитно-резонансная томография (МРТ): МРТ может предложить изображения области таза с высоким разрешением, помогая визуализировать изменения тканей влагалища и таза, связанные с ВВА.

5. Дифференциальный диагноз:

Важно дифференцировать ВВА от других состояний, которые могут проявляться сходными симптомами, такими как инфекции мочевыводящих путей, дерматологические заболевания и инфекции, передаваемые половым путем. Тщательная оценка, включая вышеуказанные диагностические подходы, помогает исключить другие возможные причины.

Диагностический алгоритм при вульвовагинальной атрофии включает в себя сочетание клинической оценки, сбора анамнеза, лабораторных тестов и методов визуализации. Используя эти методы, медицинские работники могут точно диагностировать ВВА, оценить его тяжесть и разработать

соответствующие стратегии лечения для улучшения качества жизни женщин. Ранняя и точная диагностика имеет решающее значение для эффективного лечения и облегчения симптомов, связанных с ВВА.

1.4 Анкеты и опросники для выявления симптомов ВВА/ГУМС

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) — это распространенное состояние, характерное для женщин в постменопаузе, характеризующееся истончением, сухостью и воспалением тканей влагалища из-за снижения уровня эстрогенов. Точная идентификация и оценка симптомов ВВА имеют решающее значение для правильной диагностики и эффективного лечения. В этом разделе рассматриваются различные анкеты, разработанные для оценки симптомов ВВА. Эти анкеты служат ценным инструментом как для клиницистов, так и для исследователей для количественной оценки влияния ВВА на качество жизни пациентов, принятия решений о лечении и мониторинга терапевтических подходов и их эффективности.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА), часто называемая мочеполовым синдромом в менопаузе, представляет собой тяжелое состояние, которое значительно влияет на жизнь женщин в постменопаузе. Характерные симптомы ВВА, включая сухость влагалища, зуд, жжение, диспареунию и симптомы мочеиспускания, могут оказывать существенное влияние на сексуальную функцию, повседневную активность и общее самочувствие. Признавая важность точной оценки и количественного определения этих симптомов, исследователи и медицинские работники разработали различные анкеты для систематической оценки наличия и тяжести симптомов, связанных с ВВА.

Разработка и проверка анкет:

За прошедшие годы было разработано несколько опросников для выявления многогранных симптомов ВВА. Эти анкеты призваны обеспечить стандартизированный подход к оценке симптомов и облегчить общение между пациентами и поставщиками медицинских услуг. Разработка и проверка этих

вопросников включают в себя проверку достоверности содержания, проверку надежности и психометрические оценки.

а. Опросник вульвовагинальных симптомов (VSQ): VSQ — это широко используемый опросник, предназначенный для оценки частоты и тяжести вульво-вагинальных симптомов, включая сухость, зуд и жжение. Это позволяет пациентам самостоятельно сообщать о своих симптомах, помогая в количественной оценке бремени симптомов и реакции на лечение.

б. Индекс вульвовагинальной атрофии (VVAI): VVAI представляет собой комплексный вопросник, который охватывает как вагинальные, так и мочевые симптомы, связанные с ВВА. Он обеспечивает целостную оценку симптомов, позволяя клиницистам оценить влияние ВВА на качество жизни пациентов.

в. Опросник ежедневного воздействия вагинального старения (DIVA): Опросник DIVA оценивает влияние симптомов вагинального старения на сексуальную активность и повседневное функционирование. Он помогает оценить проблемы, связанные с сексуальным желанием, возбуждением, оргазмом и общим сексуальным удовлетворением.

Опросники для выявления симптомов ВВА нашли разнообразное применение в клинической практике, исследовательских учреждениях и фармацевтических испытаниях. Эти инструменты помогают диагностировать ВВА, отслеживать прогрессирование симптомов и оценивать эффективность вмешательств. Определяя тяжесть симптомов и оценивая результаты лечения, анкеты помогают поставщикам медицинских услуг адаптировать индивидуальные стратегии лечения.

Хотя опросники дают весьма ценную информацию о симптоматике ВВА, они также имеют ограничения. Субъективные отчеты пациентов могут зависеть от предвзятости воспоминаний, культурных факторов и социальной желательности. Кроме того, анкеты могут не полностью отражать эмоциональное и психологическое воздействие ВВА. Будущие исследования могут быть сосредоточены на уточнении существующих вопросников, изучении

новых областей оценки симптомов и изучении взаимосвязи между объективными показателями и исходами, о которых сообщают пациенты.

Анкеты для выявления симптомов вульвовагинальной атрофии служат бесценным инструментом для понимания влияния этого состояния на жизнь пациентов. Эти стандартизированные инструменты облегчают последовательную оценку симптомов, помогают принимать решения о лечении и улучшают общение между пациентами и поставщиками медицинских услуг. Поскольку исследования в области ВВА продолжают проводиться, разработка и уточнение этих опросников будет способствовать улучшению ухода за пациентами и лучшему пониманию сложной симптоматики, связанной с ВВА.

Для выявления симптомов ВВА/ГУМС и анализа их динамики в Европе и США используются специализированные опросники и анкеты. Наиболее часто применяются опросники, базирующиеся на методологии VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire), [33] FSFI (Female sexual function index), EuroQol (European Quality of life) [34], Menopause Health Questionnaire (преимущественно используется в США) [35], Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) [36].

В систематическом обзоре 2016 года авторы рассматривали 11 наиболее распространенных опросников на тему менопаузы и пришли к выводу, что в зависимости от стоящей перед врачом задачи, принадлежности женщины к той или иной социальной группе, демографической характеристики и ряда других параметров целесообразно использовать общий либо специфический опросник. Использование опросников не только дает возможность врачу-гинекологу детально познакомиться с субъективным состоянием пациентки, но и во многих случаях довольно точно предсказать возможное развитие клинической картины и в соответствии с этим назначить оптимальную терапию [37]. Американское урогинекологическое общество (American Urogynecologic Society, AUEG) единогласно считает, что для диагностики ГУМС должны применяться опросники вместе с физикальными методами обследования [38]. Кроме того,

опросник может быть предложен пациентке еще до визита к врачу, что позволяет не только сэкономить время, но и эффективно подготовиться к визиту [39].

В России в настоящее время практикующие гинекологи не располагают подобными инструментами, причем отсутствуют как отечественные разработки, так и валидированные переводы зарубежных опросников. Разработка или валидированная адаптация подобного инструмента могла бы существенно помочь врачам-гинекологам в диагностике менопаузальных расстройств, включая ВВА/ГУМС, и, как следствие, облегчила бы задачу подбора оптимальной терапии для каждой пациентки.

1.5 Лечение ВВА/ГУМС

ВВА остается одним из главных (но далеко не единственным) симптомов ГУМС, на лечение которого в первую очередь должна быть направлена комплексная терапия. В течение нескольких десятилетий «золотым стандартом» терапии ВВА являлась системная гормональная терапия, и тому есть достаточно веские причины. Поскольку одна из основных причин возникновения ВВА — эстрогенная недостаточность, решение о применении менопаузальной гормональной терапии выглядит клинически обоснованным. Действительно, эстроген-прогестогеновая заместительная терапия показала себя как эффективное решение для многих женщин, страдавших от симптомов ГУМС, в том числе от ВВА. Тем не менее, назвать это решение полностью удовлетворительным нельзя.

1.5.1 Системная гормональная терапия

Однако, с развитием доказательной медицины стало очевидно, что эффективность и безопасность системной гормональной терапии при ВВА/ГУМС довольно сильно переоценена. Прежде всего, такая терапия не показана ряду категорий пациенток, как например, пациенткам с

гормончувствительным раком (в том числе в анамнезе), пациенткам с нормальным уровнем эстрогенов, высоким уровнем риска тромбозов, острой или хронической печеночной дисфункцией, инфарктом миокарда в анамнезе и ряду других [40]. В систематическом обзоре 2020 года на базе 26 рандомизированных и 47 наблюдательных исследований показана прямая корреляция между менопаузальной гормональной терапией и венозной тромбоэмболией, а также инсультом [41]. У женщин в возрасте старше 65 лет системная терапия эстрогенами может вызывать ухудшение когнитивных функций и провоцировать деменцию [42].

В 1980-е годы среди медицинских специалистов широко обсуждалось, способна ли гормональная терапия спровоцировать рак груди и/или эндометрия [43]. При этом даже современные исследования не дают однозначного ответа на этот вопрос. Так, в 2002 году в США была приостановлена наблюдательная программа, в которой участвовали 16608 женщин в постменопаузе, принимавших гормональные препараты, поскольку наблюдаемый риск развития рака груди и сердечно-сосудистых заболеваний был сочтен неприемлемым [44]. Таким образом, в сознании многих пациенток установилась ассоциация между гормональной терапией и риском онкологических заболеваний, поэтому многие женщины отказываются от приема гормональных препаратов. Кроме того, приверженность к подобному лечению среди пациенток довольно низка по ряду причин – от вышеуказанной боязни рака и побочных эффектов до обычной забывчивости и пропуска приема препарата [45].

Таким образом, очевидно, что проблема методов, альтернативных системной гормональной терапии, в данном случае весьма актуальна как для женщин, которые объективно не могут ее получать, так и для тех, кто по ряду причин не хочет этого делать. В качестве такой альтернативы в первую очередь изучалось локальное применение гормональных и увлажняющих негормональных препаратов.

1.5.2 Локальная гормональная терапия

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) — тяжелое состояние, в первую очередь поражающее женщин в постменопаузе, характеризуется истончением тканей влагалища, сухостью и воспалением из-за снижения уровня эстрогенов. Местная гормональная терапия стала краеугольным камнем лечения ВВА, предлагая целенаправленное облегчение при минимизации системных эффектов. В этом разделе представлен всесторонний обзор роли местной гормональной терапии в лечении ВВА, включая механизмы ее действия, лекарственные формы, клиническую эффективность, профиль безопасности и будущие направления.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА), часто синонимичная мочеполовому синдрому в менопаузе, создает серьезные проблемы для качества жизни женщин. Симптомы, которые включают сухость влагалища, зуд, диспареунию и симптомы мочеиспускания, требуют эффективных стратегий лечения. Местная гормональная терапия, характеризующаяся нанесением эстрогена или других гормонов непосредственно на ткани вульвы и влагалища, предлагает целенаправленный подход к лечению симптомов ВВА.

Местная гормональная терапия оказывает свое действие, восстанавливая уровень эстрогенов в тканях влагалища. Рецепторы эстрогенов во влагалище и нижних мочевых путях играют решающую роль в поддержании целостности тканей, кровотока и смазки. Добавление эстрогенов посредством местной терапии способствует омоложению вагинального эпителия, увеличивает содержание гликогена и усиливает местное кровообращение, в конечном итоге облегчая симптомы, связанные с ВВА.

Доступны различные формы местной гормональной терапии, включая вагинальные кремы, суппозитории, таблетки, кольца и вкладыши. Кремы с эстрогеном обычно назначаются и обеспечивают гибкость в дозировке и применении. Вагинальные таблетки и кольца обеспечивают устойчивое высвобождение эстрогена с течением времени. Новые неэстрогенные варианты, такие как интравагинальные вкладыши дегидроэпиандростерона (ДГЭА),

предлагают альтернативу женщинам, которые не решаются или не могут использовать терапию на основе эстрогенов.

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность местной гормональной терапии в купировании симптомов ВВА. Постоянно сообщалось об уменьшении сухости влагалища, зуда, диспареунии и симптомов мочеиспускания. Объективные показатели, включая рН влагалища, цитологическое и гистологическое исследования тканей, подтверждают субъективное облегчение симптомов, наблюдаемое при лечении.

Местная гормональная терапия обычно хорошо переносится, ее системная абсорбция и связанные с ней риски минимальны. Однако были высказаны опасения по поводу потенциальных рисков, особенно при системной абсорбции у определенных групп населения. Тщательный отбор пациентов, индивидуальное лечение и регулярный мониторинг необходимы для снижения потенциальных рисков и оптимизации преимуществ.

Продолжающиеся исследования местной гормональной терапии при ВВА обещают улучшить подходы к лечению. Исследования оптимальных режимов дозирования, продолжительности лечения и сравнительной эффективности будут способствовать дальнейшему развитию клинической практики. Кроме того, исследования негормональных методов лечения, включая увлажняющие средства, лубриканты и новые методы лечения, будут способствовать созданию диверсифицированного арсенала средств для лечения ВВА.

Местная гормональная терапия является краеугольным камнем лечения вульвовагинальной атрофии, предлагая целенаправленное облегчение этим женщинам. Его механизмы действия, разнообразные составы, доказанная клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности делают его ценным вариантом для облегчения симптомов ВВА и улучшения качества жизни пациентов. Включая местную гормональную терапию в комплексные стратегии лечения, медицинские работники могут решать многочисленные проблемы, связанные с ВВА, в конечном итоге улучшая самочувствие и сексуальное здоровье женщин.

В ряде современных источников локально применяемые эстрогены рассматриваются как терапия первой линии при ВВА/ГУМС, а при противопоказаниях или непереносимости гормонов их заменяют на увлажняющие гели, смазки и лубриканты [46]. Следует, однако, отметить, что данная терапия показана только при легком или среднетяжелом течении заболевания, кроме того, не исключены аллергические реакции. Помимо этого, большинство вышеуказанных препаратов отпускаются без рецепта врача и используются пациентками бесконтрольно, что зачастую приводит к риску вагинальных инфекций, патологическим выделениям и дискомфорту [47]. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, локальная гормональная терапия предпочтительна для женщин с жалобами только на такие симптомы ГУМС, как сухость влагалища, диспареуния или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием, поскольку данная терапия неэффективна против болезненного мочеиспускания и/или недержания, потери эластичности стенок влагалища и других симптомов ВВА/ГУМС [48]. Помимо этого, локальная терапия не имеет долгосрочного эффекта, и уже через 1-3 месяца после прекращения лечения симптомы могут возобновляться [28].

Следует также отметить, что по данным некоторых исследований, локальное применение эстрадиола в дозировке 25 мкг ежедневно в течение недели приводит к повышению его уровня в сыворотке плазмы в 5,4 раза [49], что говорит о системной абсорбции и недопустимости применения препарата у женщин с гормон-чувствительным раком.

1.5.3 Альтернативные методы терапии

Вульвовагинальная атрофия, характеризующаяся истончением тканей влагалища, сухостью и воспалением, поражает многих женщин в постменопаузе. В то время как гормональная терапия остается краеугольным камнем лечения ВВА, альтернативные негормональные подходы предлагают ценные варианты облегчения симптомов. Эти методы лечения включают целый ряд вмешательств,

от местного применения до инновационных методов для стимуляции регенерации тканей.

Негормональные увлажняющие средства и лубриканты обеспечивают немедленное облегчение, устраняя сухость и дискомфорт во влагалище. В то время как увлажняющие средства усиливают увлажнение влагалища и восстанавливают целостность слизистой оболочки, лубриканты уменьшают трение во время полового акта. Эти продукты, отпускаемые без рецепта, играют решающую роль в улучшении сексуальной функции и обеспечении комфорта у женщин с ВВА.

Травяные лекарственные средства, содержащие фитоэстрогены, такие как клопогон, красный клевер и соя, изучались на предмет их способности смягчать симптомы ВВА. Фитоэстрогены оказывают эстрогеноподобное действие на вагинальные ткани, способствуя их регенерации и смазыванию. Однако их безопасность, эффективность и долгосрочные эффекты требуют дальнейшего изучения.

Как новый негормональный вариант, лазерная терапия включает применение лазерной энергии к тканям влагалища, стимулируя выработку коллагена и неоваскуляризацию. Этот регенеративный подход направлен на восстановление здоровья влагалища, улучшение эластичности тканей и облегчение симптомов ВВА. Клинические исследования по оценке эффективности и долгосрочных результатов лазерной терапии продолжаются.

Регенеративные методы, такие как терапия обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) и трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (MSC), перспективны для лечения ВВА. PRP содержит факторы роста, которые способствуют восстановлению и регенерации тканей, а MSC обладают иммуномодулирующими и регенеративными свойствами. Эти подходы продемонстрировали эффективность в улучшении вагинального здоровья, но необходимы стандартизированные протоколы и долгосрочные данные о безопасности.

Альтернативные методы лечения ВВА предлагают различные механизмы действия и различные уровни клинических данных. Хотя некоторые подходы демонстрируют многообещающее облегчение симптомов, необходимы тщательные исследования для установления их безопасности, эффективности и долгосрочных преимуществ. Клиницисты должны участвовать в информированных обсуждениях с пациентами, взвешивая потенциальные преимущества и риски.

Продолжение исследований негормональных альтернативных методов лечения имеет важное значение для улучшения лечения ВВА. Долгосрочные последующие исследования, сравнительные испытания эффективности и исследования оптимальных схем лечения обеспечат более четкое понимание роли этих вмешательств в лечении ВВА. Кроме того, персонализированные подходы, сочетающие несколько модальностей, могут давать синергетические преимущества.

Негормональные альтернативные методы лечения предлагают разнообразные варианты лечения вульвовагинальной атрофии. Эти вмешательства, начиная от увлажняющих средств и растительных лекарственных средств и заканчивая передовыми регенеративными методами, способствуют всестороннему уходу за ВВА. Расширяя наши знания об их механизмах, клинической эффективности и профилях безопасности, клиницисты могут предлагать индивидуальные и информированные стратегии лечения, повышая качество жизни женщин, страдающих ВВА.

Как системная, так и локальная гормональная терапия существенно помогают многим женщинам облегчить симптомы ВВА/ГУМС, однако для многих пациенток она не подходит по ряду причин. Задача поиска альтернативных методов терапии, таким образом, остается актуальной. Так, например, распространено мнение, что пищевые добавки с витамином D облегчают течение ГУМС, однако масштабное исследование Гарвардского медицинского института убедительно показало отсутствие связи между уровнем витамина D и симптомами ГУМС [50], аналогично фитопрепараты и другие

пищевые добавки имеют лишь незначительное влияние на симптомы ВВА/ГУМС [51]. Фитоэстрогены неэффективны для перорального использования, в то время как при местном применении фитоэстрогены, по-видимому, оказывают благоприятное влияние на ВВА, улучшая вагинальные симптомы, индекс созревания эпителия влагалища, рН влагалища, морфологию и экспрессию рецепторов эстрогена в эпителии влагалища. Однако это предварительные исследования, которые нуждаются в проверке [52].

В 2018 году британское общество менопаузы (British Menopause Society) выпустило официальный документ, в котором признало, что существующие методы терапии ВВА/ГУМС, а именно системная гормональная терапия и локальное применение эстрогенов, не покрывают весь спектр потребностей пациенток, и уже существуют альтернативные способы терапии [53]

1.6 Энергетические методы воздействия при ВВА/ГУМС

На фоне всего вышесказанного в последние два десятилетия среди медицинского сообщества приобретают популярность неинвазивные аппаратные методы коррекции симптомов ВВА/ГУМС. Из применяемых устройств наиболее распространены фракционный микроабляционный CO₂-лазер, неабляционный фототермический лазер, лазер на основе эрбия иттрий-алюминиевого граната (YAG) и радиочастотные (RF) энергетические устройства как альтернатива гормональному вмешательству.

1.6.1 Лазерное воздействие

Лазерная терапия улучшает васкуляризацию слизистой оболочки влагалища, стимулирует синтез нового коллагена, основных веществ внеклеточного матрикса в соединительной ткани влагалища, утолщает эпителий влагалища, пополняет запасы гликогена в эпителии влагалища и восстанавливает баланс слизистой оболочки, уменьшая симптомы вульвовагинальной атрофии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что индуцирование

морфологических изменений влагалищной ткани с помощью лазера может облегчить симптомы сухости влагалища и диспареунии, сопровождающие ГУМС [54,55]. Лечение с помощью CO₂-лазера обычно состоит из серии из 3-4 процедур с интервалом в 4-6 недель, занимающих около 5 минут на сеанс, в качестве амбулаторной процедуры.

Лазерные устройства для лечения ВВА применяются относительно недавно. Эффективность и безопасность применения лазера в косметологии и эстетической хирургии логичным образом привела медицинское сообщество к применению его в области терапии ВВА. Был проведен ряд клинических исследований, в том числе в Российской Федерации.

Пилотное исследование эффективности применения лазера CO₂ (три процедуры) длительностью 12 недель показало существенное улучшение состояния здоровья и качества жизни пациенток в постменопаузе с симптомами ВВА. Все симптомы (сухость влагалища, зуд, жжение, диспареуния и т.д.) были купированы полностью или почти полностью, качество жизни существенно улучшилось, 84% пациенток были удовлетворены результатами лечения [56].

В рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании эффективности лечения лазером CO₂ и местной терапии эстрогеном, проводившемся в 2016-2018 гг. на 69 пациентках, данные методы продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность, при этом в обеих группах уровень удовлетворенности результатами лечения составил 70-80% [57]. Важно, что по истечении периода наблюдения длительностью 6 месяцев достигнутые результаты лечения сохранялись. Данные другого исследования на 87 пациентках показали, что применение лазерной терапии не только купирует такие симптомы, как сухость влагалища и диспареуния, но и сохраняет достигнутый эффект в течение 15 месяцев [58].

В 2016 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования влияния терапии CO₂ лазером на уровень pH влагалища у женщин с симптомами ВВА в постменопаузе. До начала терапии, которая

осуществлялась за три процедуры с интервалом в 6 недель, медиана рН составляла 6.17, а после третьей процедуры — 5.33 [54]. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований с целью оценки влияния данного параметра на общее самочувствие женщины, а также сравнения эффективности лазерной терапии с местной терапией эстрогенами.

В отечественной клинической практике также проводились исследования возможностей лазерной терапии при ВВА/ГУМС. Так, в исследовании 2017 года на 26 пациентках были получены данные о том, что даже однократная процедура фракционным гибридным лазером показала статистически значимые изменения, особенно проявившиеся через 3 месяца: уменьшение иммуногистохимической реакции Coll.I с $46.1 \pm 2.9\%$ поля зрения до 29.5 ± 1.1 ($p < 0.05$) через 3 месяца после лазерной процедуры и воспалительной реакции по маркеру CD8+, соответственно, от 5.2 ± 0.2 до 1.1 ± 0.06 ($p < 0.05$) [59]. Авторы сделали вывод о том, что ремоделирование под воздействием лазеротерапии затрагивает морфофункциональные свойства всех компартментов стенки влагалища, а не только слизистой оболочки.

Согласно данным исследования 2020 года, лазерная терапия имеет больший эффект у женщин в начале менопаузы, который существенно снижается, если женщина провела в менопаузе более трех лет [60,61]. Автор на основании этих данных приходит к заключению о том, что начинать лазерную терапию следует как можно раньше, однако в данном случае можно предположить, что лазерная терапия в принципе вряд ли может быть показана женщинам после 3 лет менопаузы, хотя и у них наблюдаются определенные улучшения.

Лазерная терапия, при всех ее достоинствах, имеет ряд недостатков и противопоказаний. Еще в 2007 году Американский институт акушерства и гинекологии опубликовал предупреждение, напоминая, что «вагинальное омоложение» (vaginal rejuvenation) при помощи лазера не является процедурой, проводимой по медицинским показаниям, и может быть сопряжено с рисками побочных эффектов [62]. Ситуация осложняется тем, что термин «вагинальное

омоложение», не имеющий научного и медицинского значения, но повсеместно применяемый в частных клиниках для описания, предлагаемых ими не всегда безвредных и оправданных с медицинской точки зрения процедур, получил широкое распространение как среди врачей, так и среди пациенток [62]. FDA в 2018 году выпустило специальное уведомление для врачей-гинекологов и женщин, касающееся методов «вагинального омоложения» при помощи лазера, ссылаясь на отсутствие достаточного количества клинических исследований данной методики и многочисленные свидетельства возникновения ожогов, шрамов и иных побочных эффектов процедуры. Последовавшее за этим исследование всех сообщений о побочных эффектах применения лазера и иных аппаратных устройств, зафиксированных на территории США, подтвердило опасения FDA и наличие побочных эффектов. Авторы исследования подчеркнули необходимость не только дальнейших клинических исследований, но и организации обучения врачей использованию современных технологий, поскольку в ряде случаев пациентки страдали от неверно подобранного режима применения устройства врачом [63].

Настороженное отношение регуляторных органов и лидеров мнений приводит к тому, что медицинские специалисты, чье мнение имеет авторитет и ценность в научном сообществе, могут скептически относиться к новым методикам, в том числе с использованием лазерных технологий, и отказываться от проведения клинических исследований в соответствии со стандартами доказательной медицины. Публикации о результатах рандомизированных клинических исследованиях применения лазера для терапии синдрома широкого влагалища/ВВА/ГУМС также получают вполне обоснованные критические отзывы, справедливо указывающие на недостаточный объем выборки и слабую методологию исследований [64]. Однако, несмотря на вышеописанные проблемы и критические отзывы со стороны научного сообщества очевидно, что данное направление терапии ВВА/ГУМС требует дальнейших исследований по стандартизированным методологически корректным протоколам.

1.6.2 Радиоволновое терапевтическое воздействие

Еще одним перспективным методом аппаратной коррекции ВВА/ГУМС является радиочастотная терапия (RF-лифтинг), которая довольно давно и весьма успешно применяется в эстетической хирургии и косметологии для устранения дефектов кожи лица, целлюлита и для неинвазивной липосакции [65]. Радиочастотное устройство подает электромагнитные волны, вызывающие нагрев тканей в соответствующей области. Терапевтическое воздействие обусловлено реактивацией функции фибробластов и соединительной ткани с развитием новых сетей коллагеновых и эластиновых волокон в субэпителиальных слоях в области интроитуса и стенок влагалища [66]. Благодаря использованию специального программного обеспечения для контроля подачи температуры процедура не вызывает ожогов и других нежелательных явлений.

Радиочастотная терапия довольно давно применяется у женщин с стрессовым недержанием мочи и позволяет достигать хороших стабильных клинических результатов [67]. Интересно, что в исследовании стрессового недержания мочи на 110 женщинах в 2016 году пациентки отмечали также исчезновение симптомов ВВА/ГУМС, хотя изначально исследователи не вносили изучение этих симптомов в свои планы [68]. Купирование симптомов недержания мочи сопровождалось положительными гистологическими изменениями и исчезновением симптомов ВВА/ГУМС у 70% пациенток [69], однако в данном исследовании была крайне небольшая выборка (n=10). Эти результаты подтверждаются данными исследования 2017 года на 27 пациентках в менопаузе и постменопаузе, у которых RF-терапия привела к исчезновению синдрома или существенному улучшению состояния в 96,3% случаев, при этом пациентки выражали удовлетворение результатами терапии и отмечали повышение качества сексуальной жизни [70].

Прежде чем радиочастотные устройства стали направленно применяться для лечения ВВА/ГУМС, их начали использовать для коррекции синдрома широкого влагалища. В 2010 году было проведено пилотное исследование на 24

женщинах в возрасте 25-44 лет, страдающих данным синдромом. Пациентки получали интравагинальную радиоволновую терапию, после которой значительные улучшения были отмечены у 67% пациенток через 1 месяц и у 86% через 6 месяцев после терапии [71]. Публикация результатов исследования стала одной из первых статей о применении радиочастотных устройств в гинекологии; на сегодняшний день появилось довольно много новых данных и отчетов об исследованиях. Примечательно, что во всех исследованиях использования радиочастотных устройств в гинекологии отмечается полное отсутствие побочных эффектов (во всяком случае, в краткосрочной перспективе) [72].

На основании успешного и безопасного опыта с пациентками с влагалищной релаксацией RF-терапию стали применять и у пациенток в менопаузе и постменопаузе с аналогичными результатами – коррекция сексуальной дисфункции, уменьшение сухости влагалища, повышение упругости влагалищных стенок, коррекция недержания мочи – и хорошей переносимостью без каких-либо побочных эффектов [73–77]. Некоторые авторы даже называли использование радиочастотных устройств «революцией в гинекологии» [78]. Следует отметить, однако, что проведенные исследования включали не более 30 пациенток и были несравнительными, одноцентровыми, в ряде случаев инициированы производителем устройства, поэтому уровень их доказательности относительно невысок.

В 2015 году 23 пациентки участвовали в проспективном исследовании (возрастной диапазон 26-58 лет, средний возраст 43,6 года, медиана вагинальных родов составляла 2) [74]. Все пациентки сообщили о первичной или вторичной вульвовагинальной слабости от легкой до умеренной. Все они также имели сопутствующие состояния (оргазмическую дисфункцию, стрессовое недержание мочи или атрофический вагинит). Все пациенты лечились с использованием радиочастотного воздействия. Клинической конечной точкой было достижение целевого диапазона температур от 40 °С до 45 °С в течение примерно 3-5 минут на зону (или дольше, в зависимости от термостойкости). Общее время лечения было менее 30 минут. Полный курс терапии состоял из трех процедур с

использованием радиочастотного устройства с интервалом приблизительно 4-6 недель. Пациенткам было предложено до трех процедур. Критерии оценки результатов этого исследования включали: оценку испытуемых с помощью опросника вагинальной релаксации (VLQ), оценку по 7-балльной шкале (где 1 = очень слабый, 7 = очень жесткий) и оценку по опроснику сексуального удовлетворения (SSQ) по шести балльной шкале. по шкале (где 1 = нет и 6 = отлично), а также отмечены сопутствующие состояния, такие как недержание мочи, атрофический вагинит и оргазмическая дисфункция. Результаты показали среднее улучшение на 5 баллов по шкале VLQ и 2,5 балла по шкале SSQ со статистически значимым улучшением ($p < 0,05$). В следующем исследовании аналогичного дизайна на 16 пациентках тот же автор подчеркивает не только безопасность процедуры, но и ее отличную переносимость в амбулаторном режиме без использования анестезии и/или любой премедикации [56,74,75,78].

В исследовании 2016 года радиочастотную терапию получали 25 пациенток в двух группах (пациентки с синдромом широкого влагалища и пациентки с ВВА/ГУМС), получавших 5 и 4 сеанса RF-лифтинга соответственно. Лечение проводилось следующим образом: от 4 до 6 процедур по 15-20 минут каждые 14 дней (релаксация влагалища, диапазон 12-17 дней; ВВА/ГУМС, диапазон 13-16). Рабочая температура в тканях-мишенях влагалища во время процедуры: синдром широкого влагалища 42°C (диапазон $40-43^{\circ}\text{C}$); ВВА/ГУМС, 40°C (диапазон $40-42^{\circ}\text{C}$) [79,80]. В обеих группах у пациенток статистически значимо уменьшались беспокоящие их симптомы, в том числе дизурия /недержание мочи, и повышалось качество сексуальной жизни, причем результаты сохранялись в течение 12 месяцев наблюдения [80]. В другом исследовании бразильские авторы отдельно отмечали также, что все пациентки отказались от использования лубрикантов уже после первого из трех запланированных сеансов радиочастотной терапии и сообщали, что чувствуют себя полностью здоровыми или намного более здоровыми, чем на момент включения в исследование [81].

Проспективное международное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование VIVEVE I проводилось Майклом Кричманом в 2017 году с коллегами у пациенток с синдромом широкого влагалища в четырех странах (США, Канада, Испания, Япония) [82]. Это, по всей видимости, на сегодняшний день самое масштабное исследование применения радиочастотного устройства в гинекологии. Участники (n=186) были рандомизированы для получения одного сеанса активного лечения (90 Дж / см²) или лечения плацебо (1 Дж / см²). В обеих группах вход во влагалище обрабатывали импульсами с интервалом 0,5 см с перекрывающимися интервалами, при этом вся область (за исключением уретры) обрабатывалась 5 раз, всего до 110 импульсов. Первичной конечной точкой была доля рандомизированных участников, у которых отсутствовали симптомы широкого влагалища через 6 месяцев после вмешательства, которую оценивали с помощью VLQ. Элиминация симптомов широкого влагалища была достигнута у 43,5% участников в группе активного лечения и 19,6% участников в группе плацебо (P = 0,002). Общее количество побочных эффектов, возникших в результате лечения, было сопоставимо между двумя группами, причем наиболее часто сообщалось о выделениях из влагалища (2,6% в группе активного лечения против 3,5% в группе плацебо). В группе активного лечения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Следует отметить, однако, что данное исследование проводилось не только на пациентках в менопаузе и постменопаузе (критерием включения был возраст 18 и более лет и хотя бы одни вагинальные роды в анамнезе), тем не менее данные о переносимости и безопасности процедуры могут, по всей видимости, быть экстраполированы и на пациенток в постменопаузе. Похожие результаты были получены в исследовании, проводившемся на Украине в 2019 году, где, помимо основной конечной точки (снижение симптомов широкого влагалища), у 74% пациенток через четыре месяца после радиочастотной терапии наблюдались нормальные значения pH влагалища, при том, что практически у всех включенных пациенток на момент начала терапии уровень pH был выше нормы [83].

В 2017 году был опубликован крайне интересный обзор, в составлении которого приняли участие ученые из 7 стран (США, Аргентина, Италия, Словения, Великобритания, Израиль, Венесуэла). Целью обзора было определение пунктов относительно аппаратных методик коррекции ВВА/ГУМС, о которых международное медицинское сообщество пришло к согласию, и о которых мнения остались противоречивыми. Ученые опирались как на опубликованные данные исследований, так и на собственный клинический опыт. Авторы сообщают, что достигли консенсуса по следующим пунктам: имеющиеся в настоящее время данные о влиянии фракционного лазера и радиочастотной терапии на кожу, а также дополнительная информация, содержащаяся в почти 20 рецензируемых публикациях о симптомах, связанных с ГУМС, недвусмысленно демонстрируют следующие вагинальные изменения: утолщение обогащенного гликогеном эпителия в постменопаузе, неоваскуляризация и неоколлагенез, увеличение количества лактобацилл, снижение pH, уплотнение стенки влагалища и улучшение контроля мочеиспускания с минимальным риском краткосрочных и долгосрочных осложнений. В числе спорных вопросов, по которым эксперты не смогли прийти к согласию, остались следующие: предпочтительное устройство, будь то лазер по сравнению с RF-устройством, CO₂ по сравнению с Er: YAG-лазером, абляционная технология или неабляционная технология, одна длина волны лазера или гибридные последовательные пучки, оптимальная глубина микроабляции или температура контролируемого энергетического воздействия. Кроме того, исследователи отметили, что для понимания физиологического каскада событий в процессе ремоделирования тканей еще предстоит определить наиболее эффективные интервалы сеансов лечения и продолжительность эффектов, которые оправдывают длительность сеанса терапии. Эксперты считают, что необходимы исследования для оценки возможного лечебного эффекта при склерозирующем лишае, вульводинии, а также на аддитивный эффект богатой тромбоцитами плазмы / фактора роста и гиалуроновой кислоты при их применении в сочетании с воздействием радиочастотной энергии. Также

необходимо дальнейшее изучение потенциального влияния аппаратного лечения на уровни рецепторов эстрогена в стенках влагалища [56].

В исследовании 2018 года на 10 пациентках с ГУМС применялся RF-аппарат, установленная температура составляла от 42 °С до 45 °С в зависимости от переносимости пациента. Опрос при последнем визите (день 120) показал, что 77,8% пациентов (7 из 9) были «удовлетворены» или «очень довольны», а 77,8% указали, что они порекомендовали бы процедуру друзьям и семье. В общей сложности 42,9% (3 из 7) сообщили об уменьшении симптомов по крайней мере на 50% и 55,6% (5 из 9) показали снижение стрессового недержания мочи как минимум на 50%, в то время как 57,1% (4 из 7) сообщили об исчезновении симптомов ВВА на 51-75%. К последнему визиту на 120-й день все пациенты сообщили о значительном удовлетворении своей сексуальной жизнью в целом. Несмотря на малый размер выборки, исследование интересно тем, что у пациенток забирались образцы тканей для гистологического исследования, и было статистически значимо показано, что терапия стимулирует процессы неоколлагенеза, неозластогенеза, неоангиогенеза, а также впервые был зафиксирован факт нейрогенеза, связанного с радиочастотной терапией [13].

В исследовании, проведенном в Бразилии в 2019 году, 55 женщин получали радиочастотную терапию по поводу ВВА/ГУМС. Средний возраст пациенток составил $59,8 \pm 4,2$ года, а средняя продолжительность менопаузы - $15,4 \pm 4,5$ года. После лечения наблюдалось увеличение процентного содержания *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$). Следовательно, во время лечения наблюдалось постепенное снижение pH влагалища ($p < 0,001$). Также наблюдалось снижение процента парабазальных клеток ($p = 0,001$) и увеличение количества поверхностных клеток ($p < 0,001$). Кроме того, улучшился индекс вагинального здоровья (vaginal health index, VHI): средние значения VHI до и после лечения составили $13,2 \pm 5,6$ и $22,5 \pm 3,7$ соответственно ($p < 0,001$) [84].

Параллельно с клиническими исследованиями в настоящее время продолжаются исследования воздействия радиочастоты на животных моделях. Доклинические исследования подтвердили эффективность радиочастотной

терапии на животных моделях. Так, в 2020 году были опубликованы результаты исследования, где использовали животную модель (домашняя свинья, возраст 3 года) для количественного анализа структурных изменений эластина и коллагена в тканях влагалища под воздействием радиочастоты. Трех свиней под общей анестезией лечили (8 минут, область вагинального канала) один раз в неделю в течение трех недель. Было проведено 2 контрольных осмотра через одну и четыре недели. Гистологические образцы были получены с помощью пункционной биопсии под контролем УЗИ. Также были получены ультразвуковые видео измерения толщины стенки влагалища. В результате плотность волокон эластина ($p < 0,001$) и коллагена ($p < 0,01$) увеличивалась после каждой процедуры. Измеренное увеличение волокон было максимальным при контрольном обследовании через одну неделю. На эластин приходилось в среднем $51,46 \pm 16,86\%$ исследуемой ткани (рост на 36,8%), а на коллаген в среднем приходилось $44,83 \pm 18,92\%$ (рост на 17,1%). Количество синтетически активных клеток увеличилось на 16%. Ранее подобные исследования включали лишь качественную оценку, но не количественную [85]. Интересно, что в другом исследовании на домашних свиньях при изучении единовременного и последовательного воздействия радиочастотного устройства единовременное применение показало значительно более высокий рост волокон коллагена и эластина (на 59% и 64% соответственно) по сравнению с последовательным применением. Толщина дермы увеличилась больше у свиней, получавших единовременное лечение ($+848,8$ мкм / 50,17%; $p < 0,001$). Обработанная ткань также показала, что верхняя часть дермы богата кровеносными сосудами [86]. Таким образом, если данные исследований на животных подтвердятся в клинических исследованиях, можно будет ограничиться минимальным количеством процедур для достижения желаемого эффекта.

Проводятся попытки сравнения различных методик применения радиочастотного воздействия: так, в южнокорейском исследовании 2018-2019 гг. авторы проверили гипотезу о том, что воздействие на стенки влагалища целиком приведет к лучшим результатам, нежели воздействие лишь на преддверие

влагалища [87]. Сравнивая свои данные с данными, опубликованными другими исследователями, Ким и коллеги пришли к выводу, что проведенная дважды процедура, воздействующая на стенки влагалища, дает больший эффект, нежели однократное воздействие на преддверие влагалища, однако авторы отмечают, что размер выборки не позволяет утверждать, что эти сведения обладают достоверностью. В косметологии и эстетической хирургии проводились исследования (в том числе рандомизированные плацебо-контролируемые) с подбором наименее инвазивной стратегии вмешательства при воздействии на различные ткани [88], однако в гинекологии таких исследований пока не было или их результаты не опубликованы. Очевидно, что поиск оптимальной методики радиочастотного воздействия для ВВА/ГУМС остается актуальной задачей на ближайшие десятилетия.

В перспективе возможно применение в гинекологии комбинированных устройств, сочетающих в себе воздействие лазера и радиочастоты, которые уже применяются в косметологии, однако говорить о сколько-нибудь масштабном использовании таких приборов пока преждевременно [89].

1.7 Возможности квадрупольной динамической радиочастоты в лечении вульвовагинальной атрофии

Эффективность и безопасность неинвазивных аппаратных методов терапии ВВА/ГУМС, продемонстрированная в вышеприведенных источниках, выглядит несомненной, но тем не менее нуждается в подтверждении в масштабных рандомизированных исследованиях, которые к настоящему моменту не проводились [90]. Недостаток данных от независимых исследователей, не ассоциированных с производителями устройств, не позволяет регуляторам в странах Запада официально одобрить их применение для терапии ВВА/ГУМС и увеличивает частоту случаев их применения off-label [91]. При этом важно, что для получения одобрения требуются данные о применении устройств именно у пациенток с ГУМС, т.е. женщин в менопаузе и постменопаузе [60]. Также

отсутствие на сегодняшний день подобных исследований делает невозможным сравнение эффективности различных методов терапии между собой. Европейское общество сексуальной медицины (European Society of Sexual Medicine) подчеркивает, что применение аппаратных технологий должно исследоваться на разных возрастных группах отдельно и в сравнении для выяснения возможных специфических особенностей восприятия терапии, связанных с возрастом [92].

Методологические расхождения в протоколах различных клинических исследований не позволяют провести полноценный статистический метаанализ существующих данных. Али Куреши с коллегами в своем обзоре лазерных и радиочастотных устройств для терапии ВВА/ГУМС подчеркивают, что протоколы лечения, и, как следствие, клинических исследований весьма часто зависят от типа применяемого аппарата, что, разумеется, затрудняет сравнение эффективности и безопасности применения терапии [93]. В обзорах исследований различных способов аппаратной терапии делается особый акцент на необходимости сравнительных исследований на больших выборках [94,95], а также длительных периодах наблюдения после терапии для оценки долгосрочного эффекта и отложенных последствий воздействия аппаратов [91]. Необходимо также более детально анализировать популяции, среди которых проводятся исследования аппаратной терапии, так как по имеющимся данным нельзя сказать, существует ли корреляция между эффективностью и безопасностью и демографическими характеристиками, а также анамнезом пациентки. Отдельного внимания заслуживают специфические группы пациенток, как, например, страдающие раком молочной железы, для которых неприемлема традиционная гормональная терапия. Среди них необходимы специальные исследования, поскольку их реакция на аппаратную терапию может отличаться от таковой у пациенток, не страдающих онкологическими заболеваниями [25].

Таким образом, задача поиска новых современных методов диагностики и терапии ВВА как части комплексного явления, называемого ГУМС, представляется крайне актуальной в свете широкой распространенности данного заболевания, его социальной значимости и влияния на качество жизни, а также

очевидно низкой степенью его выявления среди пациенток как в России, так и за рубежом. Для России весьма значимой также является задача разработки адекватных инструментов выявления и контроля данных заболеваний (или адаптации существующих зарубежных инструментов), прежде всего опросников и анкет. Создание таких инструментов поможет своевременному выявлению симптомов ВВА/ГУМС и облегчит выбор оптимальной терапии врачом-гинекологом.

Системная и локальная гормональная терапия ВВА/ГУМС подходит не всем пациенткам и нуждается в альтернативах. На сегодняшний день перспективы аппаратной терапии, особенно радиочастотных устройств, для лечения ВВА/ГУМС выглядят весьма многообещающими, однако для их масштабного применения требуются рандомизированные контролируемые исследования на больших группах пациенток. Это обуславливает научную и практическую актуальность исследования, проведенного в рамках настоящей диссертационной работы.

1.8 Возможности масс-спектрометрии в диагностике и мониторинге лечения вульвовагинальной атрофии

Масс-спектрометрия (МС) представляет собой аналитический метод измерения отношения массы к заряду ионов соединения в данном образце. МС позволяет определить молекулярную химическую структуру и определяет состав образца. К концу двадцатого века масс-спектрометрия стала основным инструментом в биологических и биомедицинских исследованиях благодаря своим очевидным преимуществам по скорости анализа, чувствительности и специфичности [96]. МС используется преимущественно с газовой хроматографией (ГХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), что позволяет исследовать сложные смеси веществ, такие как кровь, моча, и тд.

МС ионизирует химическое соединение для образования заряженных молекул (ионов) и соответствующих фрагментов и измеряет их отношение массы к

заряду (m/z) [97]. Масс-спектрометры состоят из источника ионов, масс-анализатора и детектора. Источник ионов преобразует молекулы образца в ионы газовой фазы, а масс-анализатор разделяет их по отношению m/z . Детектор записывает количество ионов при каждом значении m/z . В течение 1990-х годов МС становился все более популярным из-за появления новых, менее громоздких масс-спектрометров. Кроме того, методы мягкой ионизации (такие как ионизация электрораспылением [ESI, ЭРИ] и ионизация с лазерной десорбцией с использованием матрицы [MALDI, МАЛДИ]) облегчили МС-анализ нелетучих и термолабильных соединений. ESI и MALDI могут ионизировать большие биомолекулы и переводить их в газовую фазу в их естественном виде, не разрушая их. Эти методы делают МС ценным инструментом для анализа белков, пептидов и других метаболитов [98,99]. МС также сыграла важную роль в высокопроизводительном анализе, поскольку с его помощью легко отделить целевые молекулы от сложного образца путем анализа различных молекулярных масс. В раннюю эру производства лекарственных средств МС сыграла важную роль в идентификации метаболитов данного соединения, определении фармакологического действия и токсичности [96]. В последнее время применение масс-спектрометрии расширилось для анализа биологических образцов с помощью таких омиксных исследований, как протеомика и метаболомика [100]. Протеомика представляет собой аналитическую платформу для качественной и количественной оценки содержания белков, выявления посттрансляционных модификаций белков и выявления белковых комплексов в системном масштабе. Метаболомика позволила получить представление о клеточном метаболизме и биоэнергетике путем выявления и количественного определения низкомолекулярных метаболитов в организме [101–103]. Исследователи все чаще используют протеомику и метаболомику на основе масс-спектрометрии для исследования новых молекул при доброкачественных гинекологических заболеваниях, в онкологии и акушерстве чтобы лучше понять патофизиологию заболеваний, чтобы в конечном итоге улучшить диагностику и лечение.

Несмотря на низкий риск летальности, доброкачественные гинекологические заболевания все еще негативно влияют на физическое, психическое и социальное благополучие пациентов. Некоторые доброкачественные состояния тесно связаны с некоторыми злокачественными новообразованиями. Например, обычно доброкачественный эндометриоз является установленным фактором риска для эпителиального, серозного и эндометриоидного инвазивного рака яичников [104,105]. Аденомиоз может быть предшественником некоторых карцином, таких как эндометриоидная аденокарцинома. Лейомиома склонна к трансформации в лейомиосаркому матки в результате потери одного короткого плеча хромосомы при клеточной лейомиоме. Многие пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) имеют клиническую гиперандрогению/нарушения менструального цикла [106]. Распространенность этих доброкачественных гинекологических заболеваний, в том числе вульвовагинальная атрофия очень высока. Гинекологические расстройства охватывают широкий спектр состояний, которые существенно влияют на здоровье и благополучие женщин. Применение передовых аналитических методов имеет решающее значение для понимания сложных молекулярных основ этих расстройств. Масс-спектрометрия (МС), универсальный и мощный инструмент, в настоящее время стала революционной технологией в гинекологических исследованиях [107–110].

Крайне важно полностью понять молекулярный патогенез этих распространенных доброкачественных гинекологических заболеваний и определить правильную тактику лечения. Масс-спектрометрия произвела революцию в идентификации и проверке биомаркеров гинекологических заболеваний [98,102,111–113]. При таких состояниях, как рак яичников, шейки матки и эндометрия, МС позволяет обнаруживать специфические сигнатуры белков, липидов и метаболитов в образцах пациентов. Эти биомаркеры предлагают потенциал для раннего выявления заболеваний, точной диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания. Анализируя протеомные и метаболические профили, МС повышает чувствительность и специфичность диагностических тестов, способствуя улучшению результатов лечения пациентов.

МС играет решающую роль в раскрытии молекулярных механизмов, лежащих в основе репродуктивного здоровья и фертильности [114–117]. Это позволяет проводить комплексный анализ гормональных колебаний, например, точное определение половых гормонов, гонадотропинов и метаболитов стероидов. Отслеживая эти динамические изменения, МС помогает оценить функцию яичников, овуляцию и нарушения менструального цикла. Кроме того, липидомика и метаболомика на основе МС проливают свет на метаболические пути, связанные с СПКЯ, ВВА и другими репродуктивными расстройствами [106].

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) — распространенное состояние, характеризующееся истончением, сухостью и воспалением стенок влагалища, часто связано со снижением уровня эстрогенов, в первую очередь в период менопаузы. Это состояние может привести к значительному дискомфорту, боли во время полового акта (диспареуния) и снижению качества жизни женщин. Несмотря на то, что использовались различные диагностические и лечебные стратегии, применение МС в исследованиях ВВА обладает многообещающим потенциалом для более глубокого понимания лежащих в его основе молекулярных механизмов и определения потенциальных терапевтических мишеней [9,13,16,93,118,119].

Масс-спектрометрия - это универсальный аналитический метод, позволяющий идентифицировать, количественно определять и характеризовать широкий спектр молекул, включая белки, липиды, метаболиты и гормоны. В контексте ВВА методы МС сыграли ключевую роль в выяснении изменений в молекулярных профилях, которые происходят во время развития и прогрессирования состояния. Благодаря применению масс-спектрометрии значительно продвинулись несколько областей исследований:

Протеомика и профилирование белков. Протеомика на основе МС позволила исследовать изменения в белковом составе ткани влагалища, выявляя потенциальные биомаркеры, связанные с ВВА. Путем количественной оценки и сравнения уровней экспрессии белка между здоровыми и пораженными ВВА тканями, исследования позволили получить представление о воспалительных

процессах, ремоделировании тканей и клеточных сигнальных путях, участвующих в развитии ВВА.

Липидомика.

Молекулы липидов играют решающую роль в поддержании целостности тканей и модулировании воспалительных реакций. Методы липидомики позволили выявить изменения профилей липидов в тканях влагалища у лиц с ВВА. Эти липидомные исследования пролили свет на сигнальные пути липидов, которые могут способствовать воспалению, сухости и истончению тканей при ВВА [119].

Метабономика и метаболические пути.

Метабономика предоставила всестороннее представление о метаболических изменениях, связанных с ВВА. Метаболомный анализ выявил метаболиты, участвующие в окислительном стрессе, энергетическом обмене и процессах восстановления тканей. Расшифровывая эти метаболомные изменения, исследователи получают представление о метаболической дисрегуляции, лежащей в основе патофизиологии ВВА.

Гормональный профиль: Гормональный дисбаланс, особенно дефицит эстрогена, играет центральную роль в развитии ВВА. Гормональное профилирование на основе МС позволило точно измерить уровень эстрогена и другие гормональные изменения у женщин, страдающих ВВА. Эти измерения способствуют лучшему пониманию динамики гормонов и их взаимосвязи с симптомами ВВА [10,40,42,45,120].

Масс-спектрометрия в настоящее время стала мощным инструментом в продвижении нашего понимания молекулярных тонкостей вульвовагинальной атрофии. С помощью протеомики, липидомики, метабономики и гормонального профилирования исследователи выявили критические молекулярные изменения, лежащие в основе патогенеза ВВА. Эти идеи могут помочь в разработке целевых терапевтических вмешательств, направленных на облегчение симптомов ВВА и улучшение качества жизни женщин [102,111,121–123].

Липидомика возникла как раздел, тесно связанный с метаболомикой и посвященный глобальному изучению липидов, включая их биохимические характеристики и биологические пути, образующиеся в биологических системах [124–127]. В настоящее время липидомика рассматривает липиды как часть широкой целостной системы патофизиологических процессов, а не как отдельные молекулярные структуры с изолированными функциями [124].

Изучение липидов, составляющих вагинальную экосистему, является новой и многообещающей перспективой для лучшего понимания гинекологических состояний и их патофизиологических механизмов [127,128].

Масс-спектрометрия позволяет идентифицировать и количественно определять белки, липиды, метаболиты и гормоны в биологических образцах. С помощью протеомного анализа исследователи могут идентифицировать дифференциально экспрессируемые белки в вагинальных тканях женщин с ВВА по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Эти белки служат потенциальными биомаркерами для диагностики заболеваний, прогноза и ответа на лечение. Точно так же липидомное профилирование с использованием МС выявляет изменения концентраций липидов, проливая свет на липидные сигнальные пути, которые способствуют прогрессированию ВВА. Такие исследования дают ценную информацию о молекулярной основе ВВА и облегчают разработку целевых вмешательств [101–103,129,130].

Анализируя протеомный и метаболомный профили тканей влагалища, масс-спектрометрия позволяет исследователям разгадать сложные молекулярные пути, участвующие в ВВА. Это помогает выяснить сигнальные каскады, воспалительные процессы и события ремоделирования тканей, которые управляют развитием ВВА. Методы, основанные на МС, обеспечивают всестороннее представление об измененных метаболических путях и сигнальных сетях липидов, которые способствуют сухости, истончению и дискомфорту тканей при ВВА. Эти данные улучшают наше понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе ВВА, и прокладывают путь к новым терапевтическим стратегиям [125,128,130].

Масс-спектрометрия позволяет проводить точную количественную оценку терапевтических агентов, метаболитов и биомолекул в ответ на лечение. В контексте ВВА РС облегчает мониторинг эффективности лечения и выявление специфических для пациента ответов. Отслеживая изменения в молекулярных профилях после лечения, исследователи и клиницисты могут адаптировать вмешательства к индивидуальным потребностям, оптимизируя терапевтические результаты и улучшая качество жизни пациенток [32,131,132].

Масс-спектрометрия, позволяет провести комплексный молекулярный анализ и обеспечивает понимание патогенеза вульвовагинальной атрофии. От открытия биомаркеров до распутывания сложных молекулярных путей и гормональной динамики, масс-спектрометрия может играть ключевую роль в продвижении нашего понимания ВВА. Этот аналитический метод обещает помочь в разработке целевых вмешательств и персонализированных стратегий лечения, что в конечном итоге облегчит бремя ВВА [119].

В данной работе будет раскрыт потенциал масс-спектрометрии при диагностике и мониторинге лечения ВВА с помощью энергетического радиочастотного метода воздействия.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы 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 (Приложение 1), 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.

Критерии включения:

- Возраст пациенток 45-65 лет
- Менопауза в течении 12 и более месяцев
- Подписанное информированное согласие

Критерии исключения:

- Неудовлетворительное состояние кожи и слизистой вульвы и влагалища после ранее проведенных процедур лазерными, импульсными и низкочастотными RF-аппаратами (фиброз, истонченная «пергаментная» кожа)
- Системные заболевания соединительной ткани
- Инфекционные заболевания и заболевания кожи и слизистых в местах предполагаемой обработки

- Онкологические заболевания
- Предраковые заболевания вульвы
- Сахарный диабет в стадии декомпенсации
- Наличие кардиостимулятора
- Прием обезболивающих препаратов в день проведения процедуры

2.2 Методы исследования

В данной работе проводились следующие методы исследования.

1. Стандартные методы обследования:

- Сбор анамнеза
- Оценка факторов риска (Приложение 1)
- Физикальное обследование
- Клинический анализ крови
- Анализ крови на RW, ВИЧ, HBsAg, HCVAg
- Общий анализ мочи
- УЗИ органов малого таза
- Мазок на флору из половых путей (С, V, U)
- Мазок на онкоцитологию из шейки матки

2. Специальные методы обследования:

- Оценка pH среды влагалища
- Подсчет индекса вагинального здоровья (ИВЗ)
- Оценка симптомов ВВА с помощью валидированных опросников – FSFI, VSQ, ВАШ

3. Специальные лабораторные методы обследования:

- Метаболомный анализ смывов из влагалища методом масс-спектрометрии с последующей идентификацией группы метаболитов, достоверно выделяющих различия в исследуемых группах.

2.1.1 Общеклинические исследования

При общеклиническом исследовании проводили осмотр пациенток и сбор анамнестических данных. Особое внимание уделяли данным анамнеза, который включал: возраст, образование, наличие профессиональных вредностей, аллергоанамнез, наличие вредных привычек, семейное положение, менструальная функция, количество родов, абортов, вес и рост плода при рождении, гинекологические и соматические заболевания, операции, в том числе гинекологические, оценка субъективных жалоб. При клиническом обследовании оценивали характер телосложения, индекс массы тела (ИМТ), вычисляемый по формуле – вес (кг)/рост (м²).

При бимануальном исследовании оценивали развитие наружных половых органов, характер оволосения, состояние слизистой вульвы, влагалища и шейки матки, степень атрофических изменений, наличие петехий, микротрещин, эрозий и воспаления, эластичность и влажность тканей влагалища, количество трансудата, состояние мышц тазового дна. Все данные фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

2.2 Оценка факторов риска, влияющих на развитие и тяжесть симптомов ВВА

В рамках данной работы нами была разработана специальная анкета для оценки факторов предрасполагающих к развитию ВВА (Приложение 1). Особое внимание уделяли таким данным, как количество родов, ИМТ, курение и другие. Цель: выявить достоверно значимые факторы риска развития ВВА у женщин в различных регионах РФ.

2.3 Оценка тяжести симптомов ВВА

С целью оценки тяжести симптомов ВВА и сексуальной функции женщин проводилось анкетирование при помощи валидированных опросников – VSQ (Оценка симптомов вульвовагинальной атрофии), FSFI (Индекс женской сексуальной функции), использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ от 1 до 10 для оценки удовлетворенности проводимой терапией.

Опросник вульвовагинальных симптомов VSQ «Vulvovaginal Symptoms Questionnaire»

Опросник VSQ разработан в 2013 г. Erekson E.A. et al. в США, Йельском университете [150]. Он предназначен для заполнения пациенткой и состоит из 21 вопроса для оценки вульвовагинальных симптомов (зуд, боль, жжение, сухость), влияния данных симптомов на эмоциональное состояние женщины, качество жизни и сексуальные отношения. Максимальное количество баллов по VSQ – 20, что соответствует выраженному атрофическому процессу, имеющему непосредственное влияние на качество жизни пациентки.

В рамках данной работы была проведена валидация опросника VSQ. Для валидации опросника были использованы международные критерии, описанные в 1993 г. Guillemín F.C. et al. [151] – использование методов прямого и обратного перевода, предварительного тестирования опросника на малой группе. В своем исследовании мы выделили 4 последовательных этапа:

- 1) языковая, культурная адаптация и перевод оригинальной англоязычной версии опросника VSQ на русский язык;
- 2) тестирование пробной версии опросника на 20 пациентках;
- 3) коррекция перевода;
- 4) сбор данных с последующей статистической обработкой и интерпретацией полученных результатов.

Был сделан перевод двумя носителями русского языка: профессиональным переводчиком и врачом с уровнем владения английским языком Advanced. Далее 2 англоговорящих участника (native speaker) провели перевод русскоязычной версии

на английский язык независимо друг от друга. После сравнения с оригинальной версией опросника оба варианта перевода были обсуждены совместно с переводчиками и коллективом авторов. В результате была выработана версия опросника, в наибольшей степени соответствующая смыслу и лингвистическим нормам оригинала. Для оценки корректности формулировок русскоязычной версии опросника была проведена апробация на 20 пациентках с симптомами ВВА. После проведения пробного тестирования и внесения незначительных правок в формулировки опросника VSQ была утверждена финальная версия опросника (Приложение 2). В основную группу были включены 120 пациенток с симптомами ВВА, обратившихся в отделение эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова с сентября 2020 г. по ноябрь 2021 г. Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании. Включенные пациентки не получали ранее лечение по поводу симптомов ВВА. Пациентки заполняли русскоязычную версию опросника VSQ дважды с интервалом 10–14 дней для определения ретестовой надежности (test-retest). Интервал был выбран с целью исключения запоминания вопросов пациентками.

Индекс женской сексуальной функции (ИЖСф) - Female sexual function index (FSFI)

Индекс женской сексуальной функции (The Female Sexual Function Index, FSFI) - опросник, включающий 19 пунктов, позволяет оценить особенности желаний, возбуждения, лубрикации, оргазма, достижения сексуального удовлетворения, наличие диспареунии. С помощью этой анкеты возможно проведение дифференциальной оценки клинических проявлений сексуальных нарушений (Приложение 2).

FSFI был разработан и утвержден в 2000 году группой исследователей, изучающих женскую сексуальность, и в течение последних 20 лет считался золотым стандартом для оценки женской сексуальной функции [152].

Количественная оценка результатов теста не предусмотрена, оптимальным считается максимально позитивное количество баллов при ответе на каждый вопрос анкеты.

Областями сексуальной функции, определяемыми ИЖСФ, являются:

желание, возбуждение, лубрикация, оргазм, удовлетворение и боль. Область желаний оценивает уровень сексуального интереса или либидо женщины, включая частоту и интенсивность сексуальных мыслей, фантазий и желаний. Область возбуждения фокусируется на физиологической и субъективной реакции женщины на сексуальное возбуждение. Она охватывает такие факторы, как как наличие и интенсивность сексуального возбуждения, генитальных ощущений, увлажненности и общей сексуальной отзывчивости.

Область лубрикации в рамках FSFI оценивает адекватность вагинальной смазки во время сексуальной активности. Область оргазма измеряет способность женщины достигать кульминации или испытывать сексуальное освобождение. В нем учитываются такие факторы, как частота, интенсивность и удовлетворенность, связанные с оргазмами. Область удовлетворенности оценивает общую сексуальную удовлетворенность и самореализацию. Она охватывает чувства удовлетворенности, удовольствия, эмоциональной близости, и общее удовлетворение своими сексуальными отношениями. Область боли фокусируется на любой боли или дискомфорте, испытываемых во время сексуальной активности, включая такие факторы, как боль во время проникновения или постоянная боль до, во время или после полового акта. Нарушение женской сексуальной функции является широко распространенным расстройством здоровья, поскольку оно поражает 41% женщин в менопаузе по всему миру, что делает его серьезной проблемой общественного здравоохранения и вызывает озабоченность в отношении женской сексуальной функции [153].

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Шкалы оценки боли предназначены для определения интенсивности болевого синдрома. Эти шкалы позволяют оценить субъективные болевые

ощущения, которые испытывает пациент в момент исследования, а также для оценки эффективности лечения. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ, Visual Analogue Scale, VAS) была предложена Huskisson в 1974 году. ВАШ представляет собой отрезок прямой длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения – «боли нет» а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль – «невыносимая боль». Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациенту предлагается сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – невыносимая.

2.4 Индекс вагинального здоровья

Для оценки степени атрофических изменений влагалища применялся индекс вагинального здоровья (Bachmann G, 1994). ИВЗ рассчитывается как среднее арифметическое суммы баллов значений. Этот метод позволяет оценить состояние вагинального здоровья по показателям объема вагинальной жидкости, эластичности и целостности слизистой оболочки влагалища, а также pH вагинального отделяемого по шкале от 1 (плохо) до 5 (хорошо).

Индекс вагинального здоровья: сумма баллов = _____ из 25 баллов

Таблица 1. Индекс вагинального здоровья (Bachmann G, 1994).

Значение ИВЗ	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителиальная целостность	Увлажненность
1 балл – высшая атрофия	отсутствует	отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла – выраженная атрофия	слабая	скудный, поверхностный, желтый	5,6 – 6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена

3 балла – умеренная атрофия	средняя	поверхностный белый	5,1 – 5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла – незначительная атрофия	хорошая	умеренный белый	4,7 – 5,0	Не рыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов - норма	отличная	достаточно белый	< 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

Общая сумма баллов:

21-25 – нормальное состояние эпителия влагалища

16-20 – незначительная атрофия

15 баллов и менее – значительные объективные проявления атрофических изменений слизистой влагалища и вульвы.

2.5 Оценка pH среды влагалища

Вагинальный pH является важным показателем здоровья и баланса вагинальной экосистемы. Мониторинг pH влагалища необходим для диагностики и лечения различных гинекологических заболеваний, включая инфекции, вульвовагинальную атрофию и осложнения, связанные с беременностью.

Среда влагалища характеризуется динамическим диапазоном pH, на который влияет наличие полезных лактобацилл, гормональные колебания и внешние факторы. Нормальный pH влагалища (обычно от 3,8 до 4,5) поддерживает рост лактобактерий, которые поддерживают здоровую вагинальную флору и предотвращают размножение патогенных микроорганизмов. Отклонения от оптимального диапазона pH могут нарушить этот баланс, что может привести к инфекциям, дискомфорту и другим гинекологическим проблемам.

На колебания pH влагалища влияют несколько факторов:

- Гормональные изменения: уровень эстрогена играет важную роль в поддержании кислотности влагалища. Снижение уровня эстрогена, например, во время менопаузы, может привести к повышению уровня pH влагалища, что увеличивает риск инфекций и дискомфорта.
- Менструальный цикл: Вагинальный pH меняется в течение менструального цикла, с более высокими уровнями pH во время менструации и более низкими уровнями во время фолликулярной фазы.
- Беременность. Повышенный pH влагалища во время беременности связан с повышенным риском преждевременных родов и других осложнений.
- Соблюдение гигиены. Использование жесткого мыла, спринцеваний и других средств гигиены может нарушить баланс pH влагалища.
- Инфекции. Бактериальный вагиноз (БВ), дрожжевые инфекции и инфекции, передаваемые половым путем, могут вызывать повышение pH влагалища.

Методы измерения pH влагалищного содержимого:

Бумага-индикатор pH: Бумага или полоски pH-индикатора являются одним из самых простых методов оценки pH влагалища. Небольшой кусочек pH-бумаги прикладывается к стенке влагалища и меняет цвет в зависимости от уровня pH. Затем цвет сопоставляется со шкалой pH для определения значения pH.

Имеющиеся наборы для определения pH влагалища часто включают бумагу для определения pH и цветовую диаграмму для облегчения интерпретации pH. Эти наборы удобны для самооценки в домашних условиях.

Вагинальный pH-зонд — это специализированное устройство, используемое медицинскими работниками. Он обеспечивает точное и прямое измерение pH вагинальной жидкости. Этот метод особенно полезен для исследований и клинических исследований.

Оценка pH влагалища имеет различные клинические применения.

Диагностика инфекций. Повышенный pH влагалища является ключевым диагностическим критерием бактериального вагиноза ($\text{pH} > 4,5$) и других инфекций.

Мониторинг лечения: рН влагалища контролируется для оценки эффективности лечения инфекций и корректировки терапии.

Во время беременности: регулярный мониторинг рН влагалища во время беременности может помочь выявить женщин с риском преждевременных родов.

Вульвовагинальная атрофия. У женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией рН влагалища может повышаться, что способствует возникновению симптомов и увеличивает риск инфицирования.

Контрацепция и фертильность: отслеживание рН влагалища может помочь в определении методов осведомленности о фертильности и оценке влияния гормональной контрацепции на здоровье влагалища.

Оценка рН влагалища является простым, но ценным инструментом для понимания состояния здоровья влагалищной среды. Мониторинг уровня рН влагалища помогает диагностировать инфекции, принимать решения о лечении и управлять различными гинекологическими заболеваниями. Поддерживая оптимальный баланс рН влагалища, женщины могут сохранять здоровую вагинальную экосистему и снижать риск дискомфорта и осложнений.

В данной работе для определения кислотности влагалищной среды мы применяли полоски «Кольпо-тест рН». Диапазон значений индикаторных полосок находится в пределах 3,0 - 7,0 рН. Цветная шкала на этикетке содержит цветовые значения, соответствующие рН: 3,0; 3,5; 3,7; 4,0; 4,2; 4,5; 4,8; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0.

2.6 Микроскопическое исследование отделяемого влагалища

Микроскопическое исследование выделений из влагалища — это диагностический метод, используемый для оценки клеточного состава и микроорганизмов, присутствующих во влагалище. Этот метод дает ценную информацию о гинекологическом здоровье, помогая диагностировать инфекции, дисбаланс и другие состояния, влияющие на вагинальную экосистему.

Отделяемое влагалища являются естественным секретом, который играет важную роль в поддержании здоровья влагалища. Изменения цвета, консистенции,

запаха и клеточных компонентов вагинальных выделений могут указывать на основные проблемы. Микроскопическое исследование позволяет непосредственно наблюдать эпителиальные клетки влагалища, лейкоциты, микроорганизмы и другие клеточные структуры, облегчая выявление инфекций и других патологических изменений.

Микроскопическое исследование выделений влагалища включает следующие этапы:

Сбор проб: Образец выделений из заднего свода влагалища берется стерильным тампоном или шпателем.

Подготовка предметного стекла: собранные выделения переносят на предметное стекло и соответствующим образом распределяют, чтобы создать тонкий ровный слой.

Окрашивание: предметное стекло часто окрашивают с использованием различных методов, таких как окрашивание по Граму или окрашивание по Райту-Гимзе. Окрашивание улучшает видимость клеток и микроорганизмов под микроскопом.

Микроскопическое исследование: Окрашенное предметное стекло исследуют под световым микроскопом на наличие вагинальных эпителиальных клеток, лейкоцитов (свидетельствующих о воспалении) и микроорганизмов, таких как бактерии, дрожжи и *Trichomonas vaginalis*.

Интерпретация: Наблюдаемые клеточные и микробные характеристики сравниваются с нормальными и аномальными данными, что помогает определить наличие инфекций или других патологических состояний.

Микроскопическое исследование выделений из влагалища имеет несколько клинических применений:

Диагностика инфекций: это основной метод диагностики вагинальных инфекций, включая гонококковую инфекцию, кандидоз (дрожжевую инфекцию) и трихомониаз.

Оценка воспаления: наличие повышенного количества лейкоцитов указывает на воспаление, что помогает в диагностике таких состояний, как вагинит.

Мониторинг лечения: он используется для мониторинга эффективности лечения путем оценки изменений в клеточном составе и присутствии микробов.

Оценка гормонального статуса: микроскопическое исследование может дать представление о гормональных изменениях, таких как снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе.

Микроскопическое исследование выделений из влагалища является основным диагностическим методом в гинекологической практике. Анализируя клеточные и микробные компоненты выделений из влагалища, диагностируются инфекции, оценивают воспаление и получают информацию о состоянии экосистемы влагалища. Этот метод обеспечивает раннее выявление и надлежащее лечение состояний, влияющих на вагинальную экосистему, способствуя общему благополучию репродуктивного здоровья женщин.

В нашей работе микроскопическое исследование отделяемого влагалища, проводили по стандартной методике. Оценивалось количество лейкоцитов, наличие лактобактерий, кокковой флоры и специфических возбудителей, таких как грибы рода *Candida*, трихомонады и гонококки.

2.7 PАП-тест

РАР-тест, также известный как тест Папаниколау или мазок Папаниколау, является широко используемым и эффективным инструментом скрининга для выявления аномальных изменений в клетках шейки матки, которые потенциально могут привести к раку шейки матки. РАР-тест, разработанный доктором Джорджем Папаниколау в 1940-х годах, сыграл значительную роль в снижении заболеваемости и смертности от рака шейки матки во всем мире.

Основной целью РАР-теста является раннее выявление аномалий клеток шейки матки, включая предраковые и раковые изменения. Выявление этих изменений на ранней стадии позволяет провести своевременное вмешательство и лечение, предотвращая прогрессирование рака шейки матки. РАР-тест сыграл важную роль в превращении рака шейки матки из основной причины смерти от рака

среди женщин в заболевание, которое в значительной степени можно предотвратить и лечить.

Мазок Папаниколау является ключевым инструментом в профилактике рака шейки матки, позволяя на ранней стадии обнаруживать и лечить аномалии клеток шейки матки. Выявляя и устраняя предраковые изменения, мазок Папаниколау в значительной степени способствовал снижению уровня заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

В нашей работе материал для PAP-теста с помощью цервикальной щетки брали с экзоцервикса, с участка на границе многослойного эпителия и цилиндрического эпителия цервикального канала и из нижней трети эндоцервикса. Исследование проводилось до назначения локальной МГТ. Согласно полученным результатам PAP-теста у пациенток в группах лечения отсутствовали противопоказания для назначения локальной МГТ.

2.8 Метаболомный анализ смывов из влагалища методом масс-спектрометрии

Экстракция липидов из смывов влагалища осуществлялась модифицированным методом Фолча (Folch, J. Lees, M. Sloane Stanley, G. H., A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues): к 200 мкл ЦВЖ добавляли 1000 мкл $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 v/v и выдерживали в ультразвуковой ванне 10 минут. После выдержки в Vortex 10 секунд образец помещали в центрифугу на 5 минут при 15000 об/мин. Нижний органический слой 100 мкл перемещали в отдельную виалу. К оставшейся смеси добавляли 500 мкл $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 и центрифугировали в течение 5 минут при 15000 об/мин. Нижний органический слой 100 мкл перемещали к ранее отобранному и высушивали в потоке азота, после чего перерастворяли в 200 мкл IPA/ACN 1/1 о/о. Химические препараты, задействованные в экстракции, обладали чистотой LC-MS, производство Sigma Aldrich, США.

Таблица 2. Наличие образцов, соответствующих каждой временной точке, в каждой группе.

Группа	Есть первая точка	Есть вторая точка	Есть обе точки
1	20	20	20
2	20	18	18
3	9	19	8

Липидные экстракты анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с ЭРИ источником ионов (Bruker Daltonics, Германия). Разделение образцов осуществлялось методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150 x 2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с линейным градиентом от 30% до 90% элюента В (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2 о/о/о, с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) за 20 минут. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, о/о) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость потока элюирования была 40 мкл/мин, объем инжестируемого образца – 3 мкл. Масс-спектры получали в режиме положительных ионов в диапазоне m/z 100-1700 со следующими установками: напряжение на капилляре 4,1 кВ для режима положительных ионов, давление распыляющего газа 0,7 бар, скорость потока осушающего газа 6 л/мин, температура осушающего газа 200 °С.

Обработка данных осуществлялась средствами свободно распространяемой программы MzMine 3.1 с выполнением идентификации липидов по базам LipidMaps (LMSD: LIPID MAPS structure database). Методами парного теста Манна-Уитни осуществлялось сравнение липидных профилей в первой и второй точке. Методами непарного теста Манна-Уитни осуществлялся сравнительный анализ липидных профилей после лечения в каждой из групп. Граничным значением статистической значимости принималось 0,05. Описание уровней

липидов осуществлялось в формате $Me(Q1;Q3)$, где Me – медианное значение, $Q1$ – значение первого квартиля, $Q3$ – значение третьего квартиля. Для липидов, определённых как значимые, производился анализ по операционной кривой (ROC-анализ) с вычислением площади под операционной кривой (AUC). Статистическая обработка данных осуществлялась средствами языка R 4.3.1 (R : A Language and Environment for Statistical Computing) в среде RStudio (R Studio: Integrated Development for R.).

2.9 Методы статистической обработки полученных данных

В нашей работе все полученные результаты наблюдения и обследования заносили в специально разработанную анкету с последующим оформлением базы данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 21.0 for Windows». Для обработки всех полученных количественных данных применяли метод вариационной статистики. В процессе статистической обработки результатов для нормально распределённых данных определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), среднее квадратичное отклонение (σ). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для данных, распределение которых 50 отличалось от нормального, в качестве меры центральной тенденции была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L). Результаты представлены в виде $Me (L-H)$. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Для качественных данных определяли частоту встречаемости (%), доли единицы). Для оценки значимости межгрупповых различий применялся критерий χ^2 , а также точный критерий Фишера (F) для небольших выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми количественными показателями также оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона и последующим установлением их значимости по критерию t . Для оценки качества математических моделей использовали метод ROC анализа и количественной интерпретации показателя AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой). Качество модели в зависимости AUC определялось исходя из следующей градации: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка факторов риска развития вульвовагинальной атрофии и клинико-anamнестическая характеристика женщин с ВВА в разных регионах РФ.

Нами было проведено проспективное 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 (Таблица 3.1). Была разработана специальная анкета (Приложение 1) для субъективной оценки тяжести симптомов ВВА самой женщиной (без дополнительного осмотра врачом).

Таблица 3.1 - Количественная характеристика распределения испытуемых по группам и степени тяжести ВВА.

Параметр	Москва	Чечня	Дагестан	КЧР
n=1688	309	414	468	497
Тяжесть ВВА (баллы)				
11-15	-	14	21	17
7-10	-	42	47	46
5-6	28	31	46	72
4	63	12	34	35
2-3	178	31	76	54
0-1	40	222	244	273

Согласно полученным данным, 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 (Рисунок 3.1).

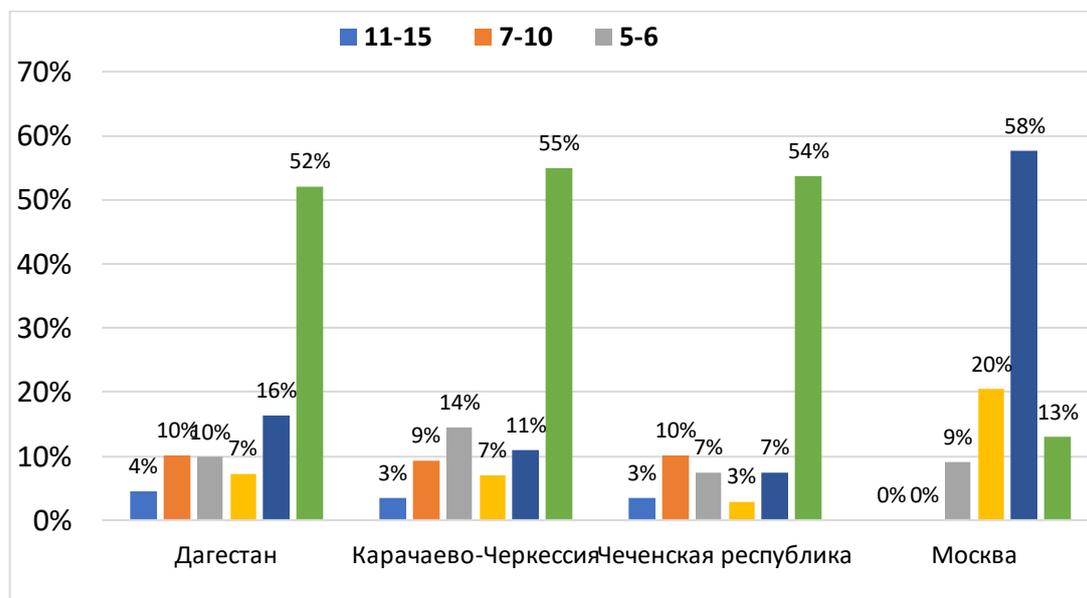
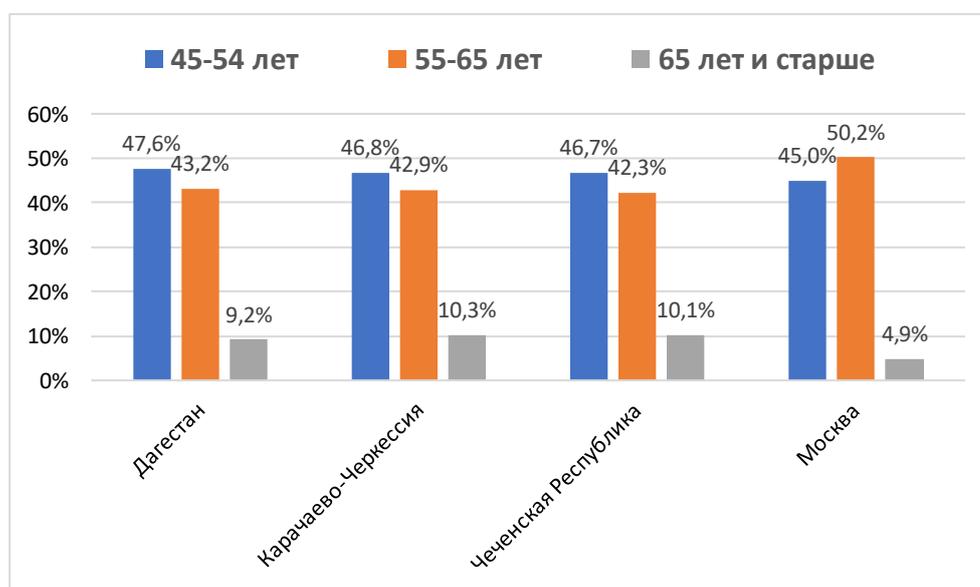


Рисунок 3.1 - Распределение тяжести ВВА по группам, n=1688

В исследовании согласились участвовать преимущественно женщины 45-54 лет, также в каждом регионе были небольшие группы женщин в возрасте от 65 лет и старше – 4,9% в Москве и по 10% в каждом регионе соответственно (Рисунок



3.2).

Рисунок 3.2 - Возраст женщин, принявших участие в опросе, n=1688.

Наибольший вес тела имели женщины, проживающие, в Центральном регионе (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 (**Рисунок 3.3**).

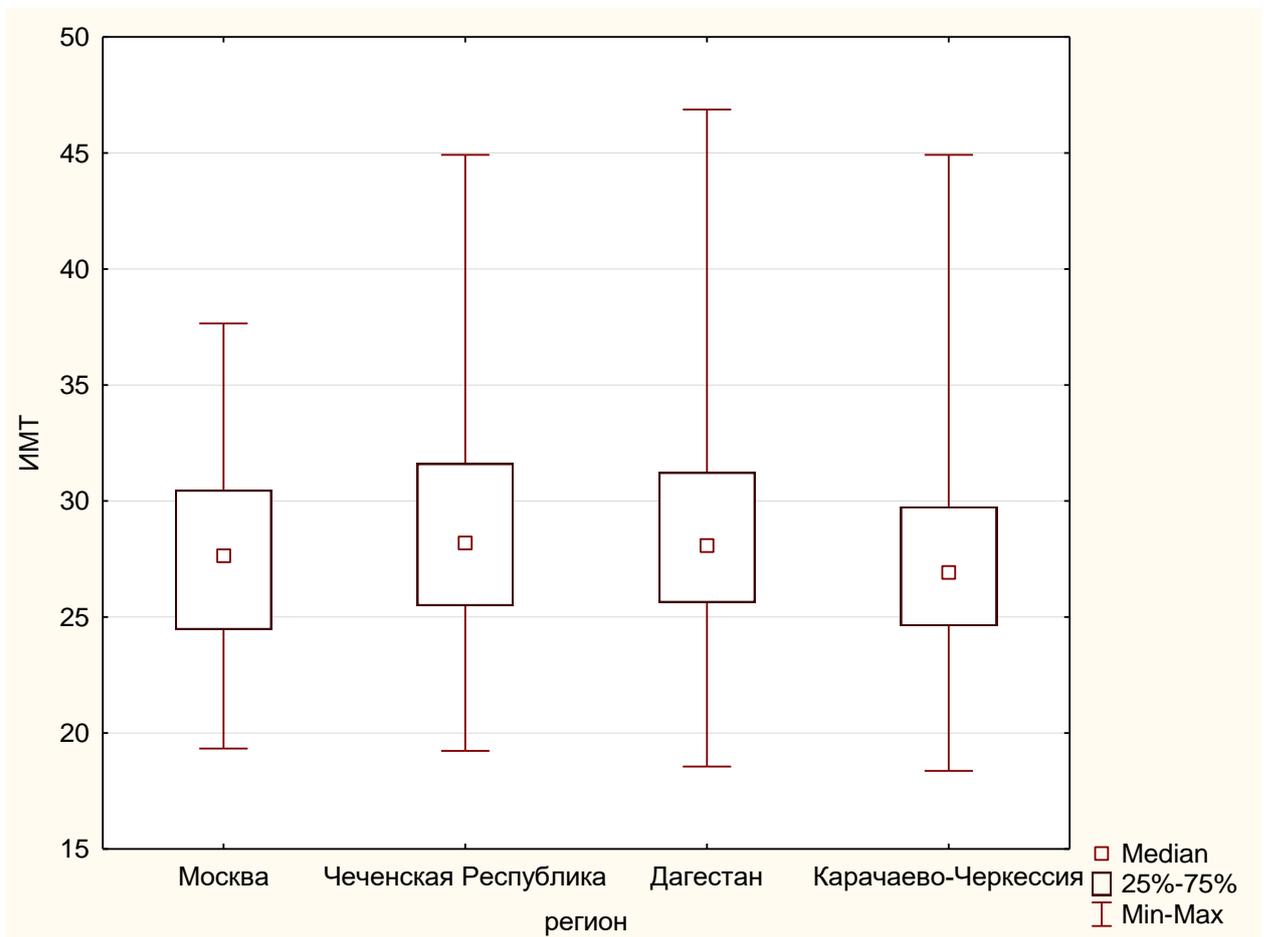


Рисунок 3.3 - Значения ИМТ у женщин в различных регионах РФ, n=1688.

При оценке длительности менопаузы - во всех регионах более половины женщин отметили продолжительность этого периода от года до 5 лет (**Рисунок 3.4**).

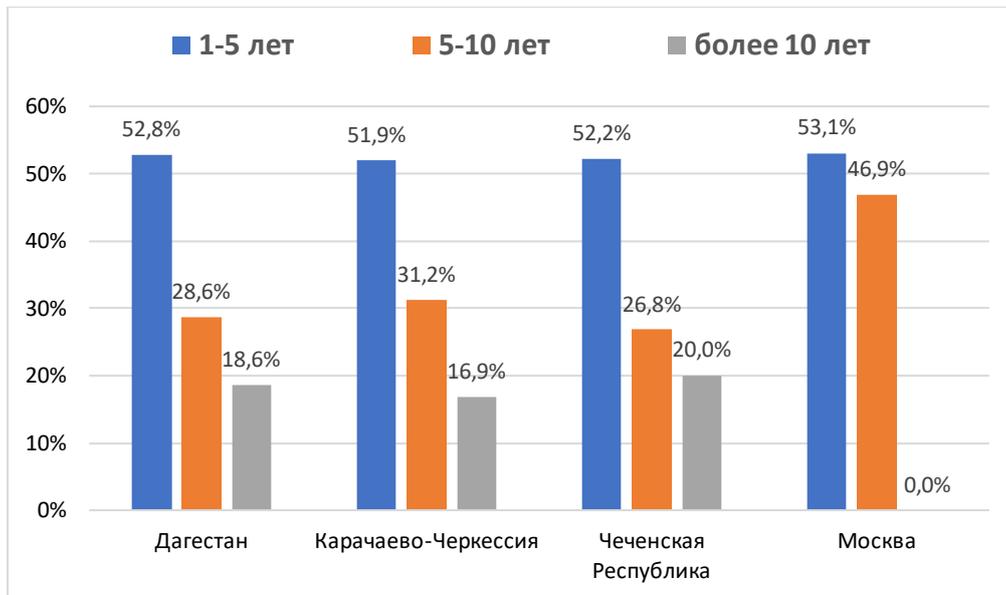


Рисунок 3.4 - Длительность постменопаузы в разных регионах РФ, n=1688.

При этом на вопрос «Вам известно о наличии у вас вульвовагинальной атрофии в настоящее время?» ответили «да» половина женщин из Москвы, и около 18% женщин из Южных регионов. При этом в Южных регионах почти треть женщин не знают - есть ли у них ВВА, несмотря на длительность менопаузы более 5 лет, а большинство в Южных регионах ответили, что у них нет ВВА, хотя при более детальном опросе симптомов ВВА выяснилось, что проявления ВВА у них есть, но они не считают это заболеванием, связывая их с естественными возрастными изменениями при старении (**Рисунок 3.5**).

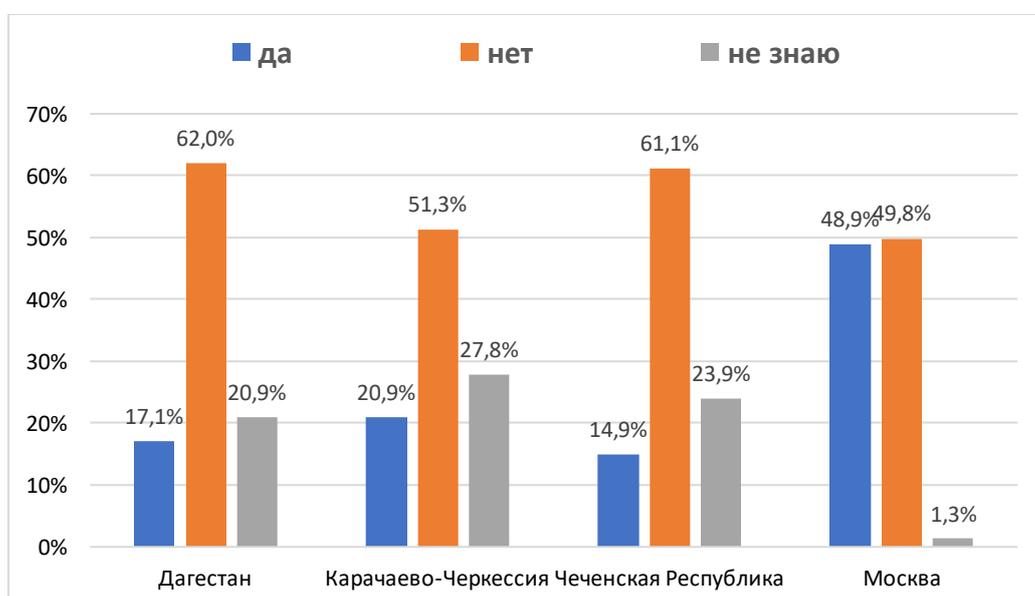


Рисунок 3.5 - Осведомленность женщин в различных регионах РФ о наличии у них ВВА в постменопаузе, n=1688.

На вопрос «Испытываете ли вы сухость в области вульвы и влагалища?» большинство ответивших «нет» - были женщины из Центрального региона, которые чаще обращаются с проблемой ВВА к врачу и используют актуальные способы устранения её проявлений, в то время как примерно 15% женщин из Южных регионов отмечали умеренные проявления данного симптома у себя (**Рисунок 3.6**).

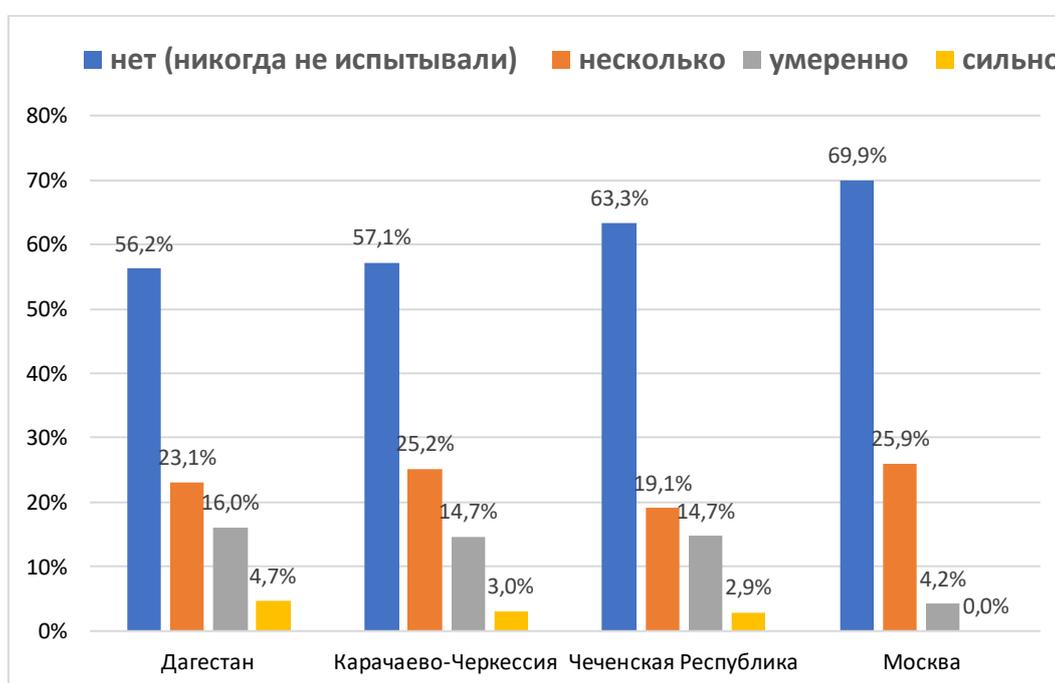


Рисунок 3.6 - Субъективная оценка женщинами степени выраженности сухости в области вульвы и влагалища, n=1688.

На вопрос «Испытываете ли вы чувство жжения в области вульвы и влагалища?» около трети женщин во всех регионах отметили ответ «умеренно», но большинство единодушно ответили «нет» (**Рисунок 3.7**).

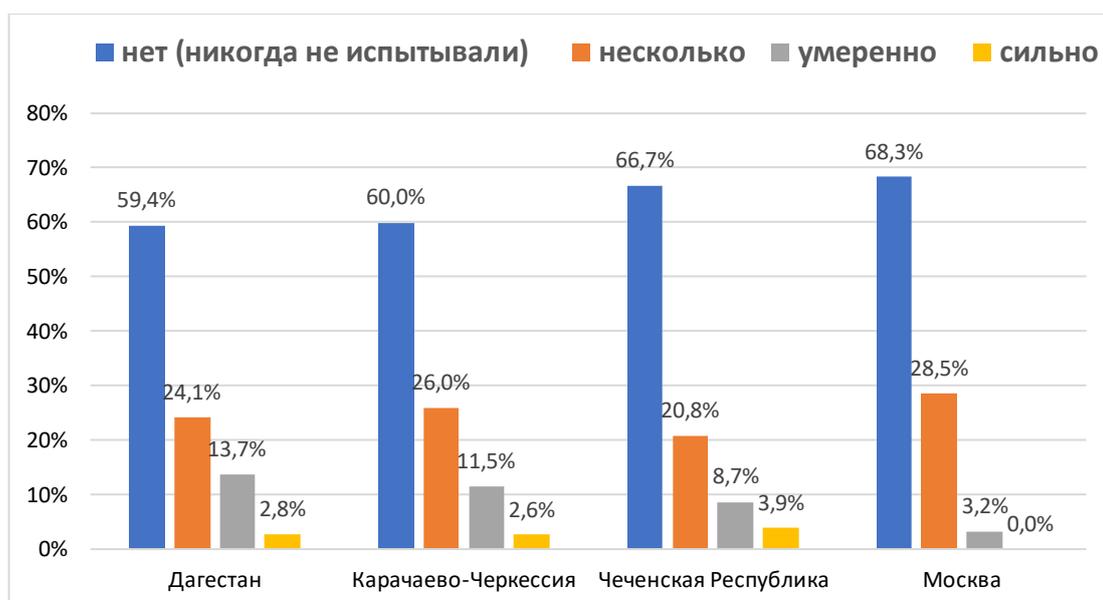


Рисунок 3.7 - Субъективная оценка степени выраженности чувства жжения в области вульвы и влагалища, n=1688.

На вопрос «Испытываете ли вы зуд в области вульвы и влагалища?» около 30% женщин во всех регионах отметили ответ «несколько», но большинство единодушно также ответили «нет» (**Рисунок 3.8**).

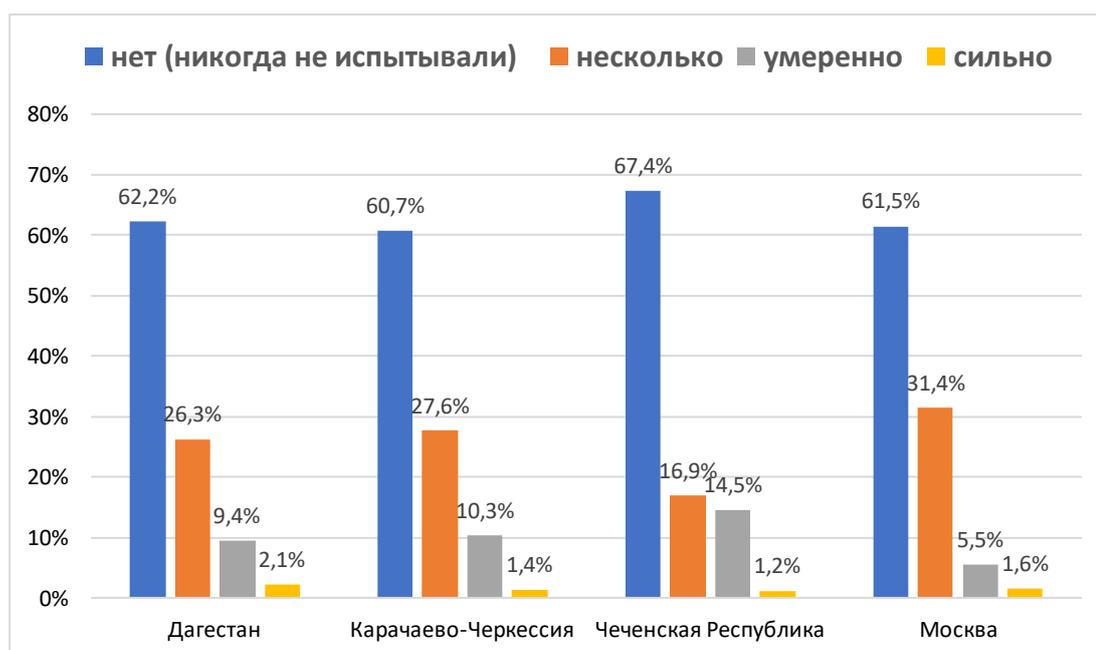


Рисунок 3.8 - Субъективная оценка степени выраженности зуда в области вульвы и влагалища, n=1688.

Одним из неприятных симптомов ГУМС является диспареуния. Она тесно связана с сексуальной функцией и может сопровождаться вторичным вагинизмом, а также провоцировать уклонение женщин от сексуальных контактов и потерю сексуального желания. Согласно данным Kingsberg S. A. диспареунию отмечают до 44% женщин в постменопаузе [17,19,66]. На наш вопрос «Сексуальный контакт сопровождается неприятными ощущениями»? почти 70% женщин, проживающих в Южных регионах, ответили «нет», в то время как в Москве только 14,2% женщин ответили также. При этом в Центральном регионе почти половина женщин отметила небольшие проявления диспареунии, в почти 40% - умеренные. При этом сильно выраженные симптомы диспареунии обозначили у себя около 4% женщин в Южных регионах и ни одна из Центрального (Рисунок 3.9).

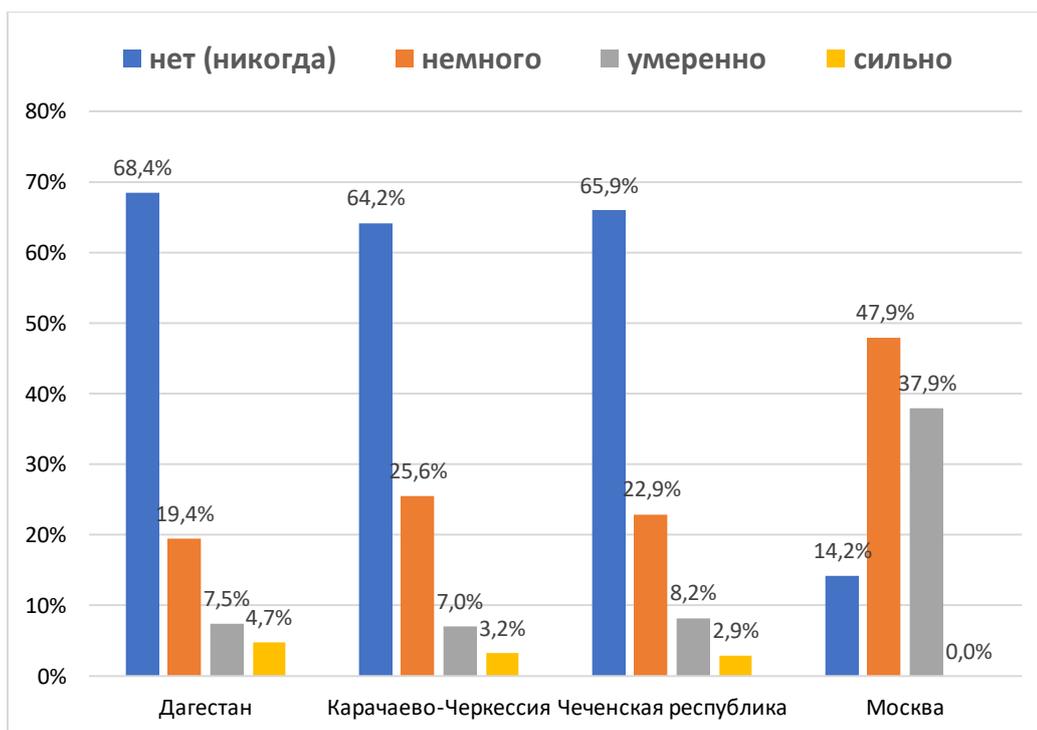


Рисунок 3.9 - Субъективная оценка степени выраженности диспареунии, n=1688.

На вопрос «Как часто вы испытывали боль после введения полового члена во влагалище за последние 4 недели»? выбрали ответ «никогда» 70% женщин из

Южных регионов и 56% из Москвы, также, почти половина женщин из Центрального региона отметила ответ «несколько» (**Рисунок 3.10**).

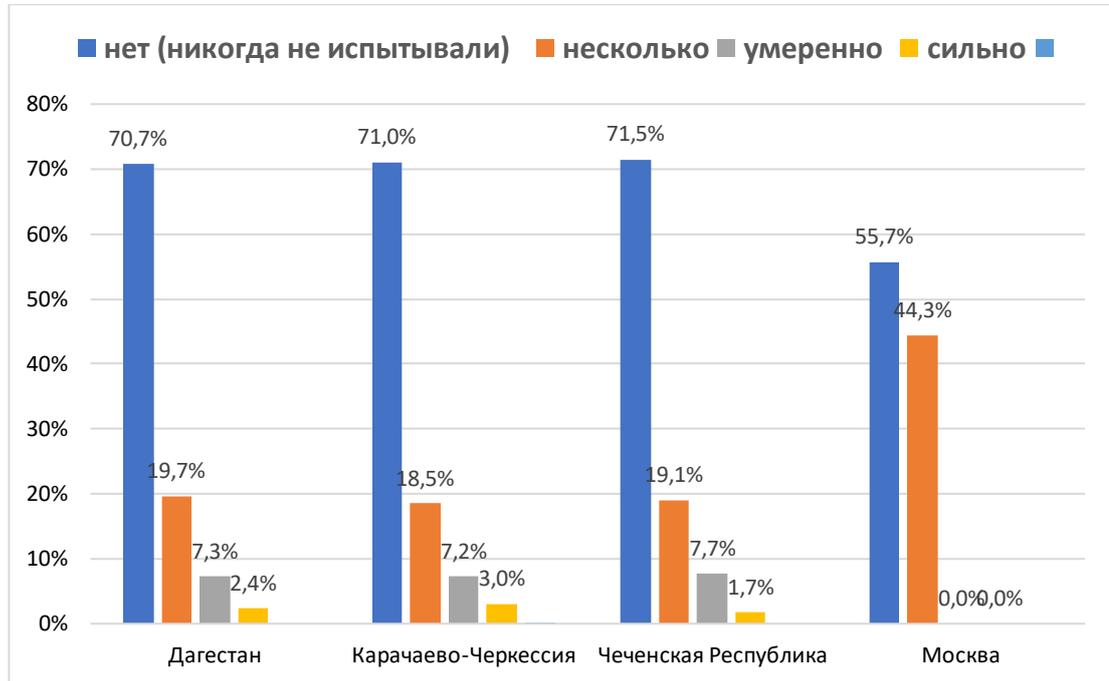


Рисунок 3.10 - Субъективная оценка частоты выраженности диспареунии за последние 4 недели.

Что касается лечения симптомов ВВА, то на вопрос о применении лекарственных препаратов для её лечения практически 90% женщин во всех регионах ответили отрицательно. Вероятнее, это связано как с широко распространенной гормонофобией, так и с незнанием, что симптомы ВВА, несмотря на очевидную связь с возрастными изменениями, являются проявлением болезни и могут эффективно и безопасно устраняться с помощью современных методов лечения (**Рисунок 3.11**).

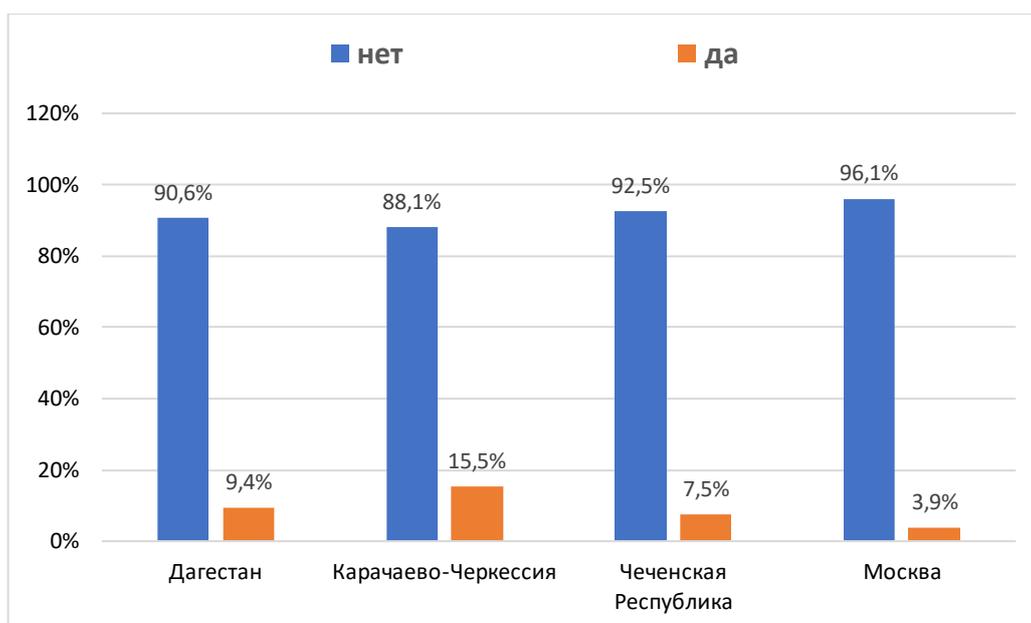


Рисунок 3.11 – Использование женщинами лекарственных препаратов для лечения симптомов ВВА, включая диспареунию, n=1688.

Соответственно, на вопрос «Обращались ли вы с этой проблемой к врачу?» подавляющее большинство женщин из Южных регионов ответили отрицательно, в то время как в Москве чуть меньше половины женщин также ответили отрицательно, но большая половина выбрала положительный ответ (**Рисунок 3.12**), что коррелирует с ответами об осведомленности относительно наличия у себя признаков ВВА (**Рисунок 3.5**).

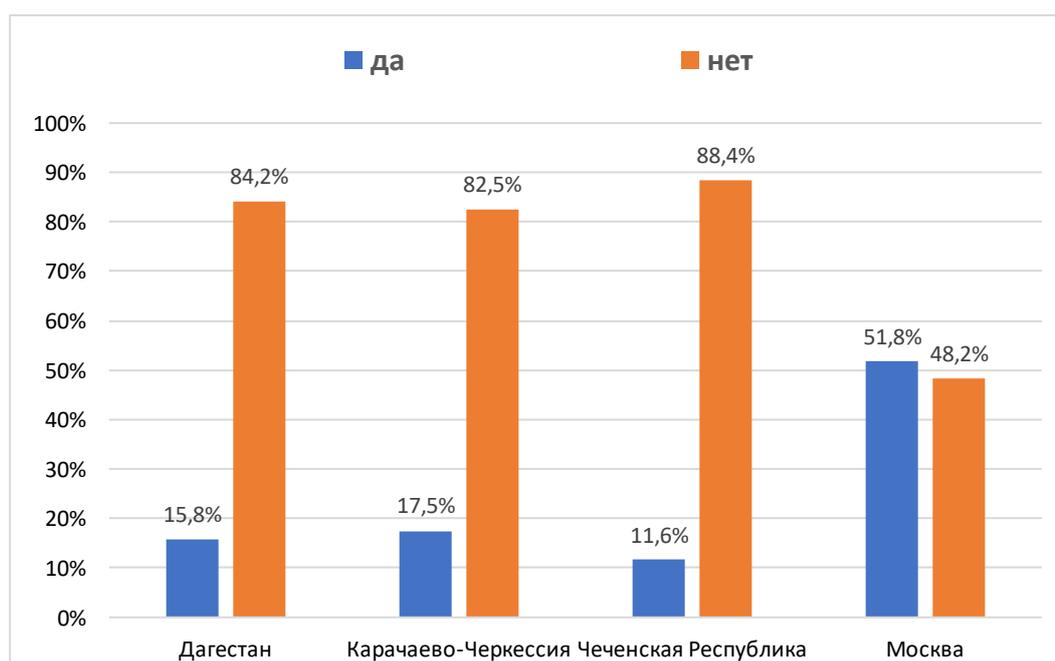


Рисунок 3.12 – Обращение женщин к врачу за лечением по поводу симптомов ВВА, n=1688.

Учитывая наличие традиционно многодетных семей в Южных регионах РФ было важно оценить – а влияет ли паритет родов на степень проявления вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе и диспареунию в менопаузе? По данным исследования количество родов среди женщин Центрального и Южных регионов: в Москве в среднем у женщин было 1-2 родов, в Южных регионах - 2-4 родов. Не было родов совсем - примерно у 13% женщин в Южных регионах, и у 19,7% в Москве (**Рисунок 3.13**).

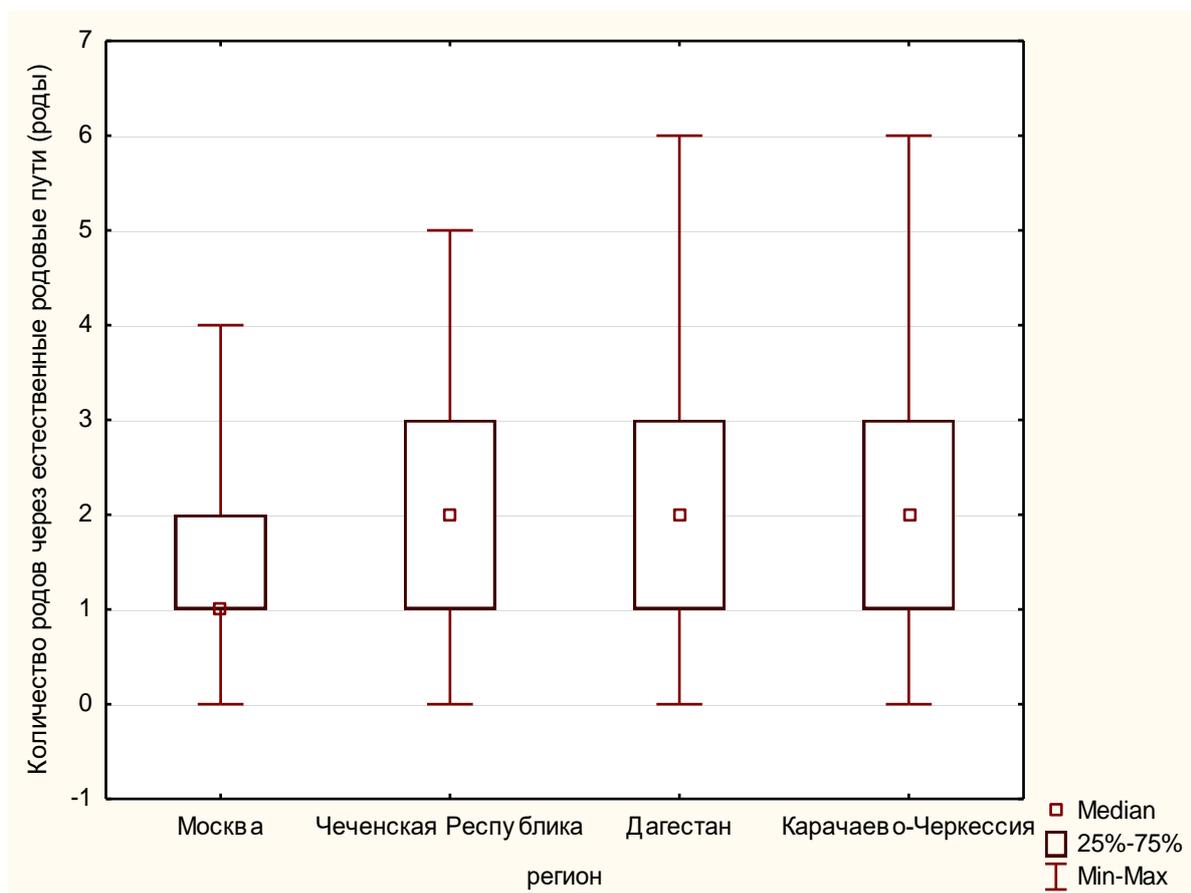


Рисунок 3.13 - Количество родов через естественные родовые пути.

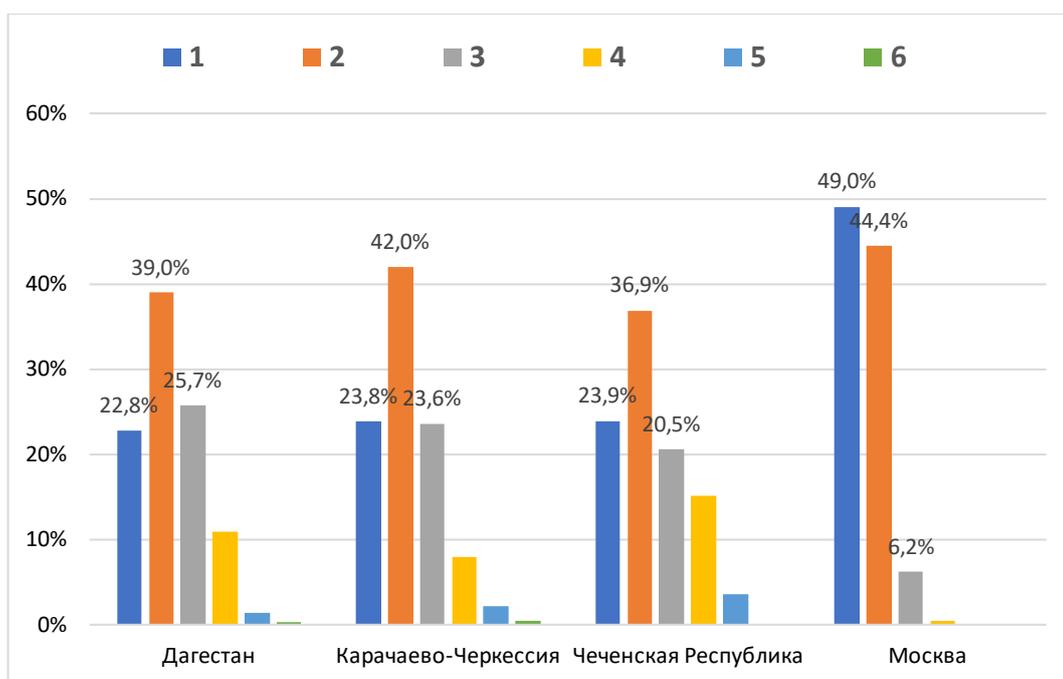


Рисунок 3.14 - Количество детей в семье

Таким образом, мы сделали вывод о том, что количество родов не оказывает влияния на степень и выраженность симптомом ВВА у женщин в постменопаузе. Лишь возрастной дефицит эстрогенов влияет на степень проявления ВВА и не зависит от паритета и региона проживания женщины. Кроме того, более выраженные симптомы ВВА скорее связаны с отказом от соответствующей медицинской помощи.

Что касается диспареунии, то она практически отсутствовала у женщин, которые имели 3 и больше родов в анамнезе. Кроме того, женщины, проживающие в Южных областях России, при появлении дискомфорта при половой жизни предпринимали меры для устранения этих симптомов. В то время, как женщины, имеющие в анамнезе 1 или 2 родов, с наступлением менопаузы чаще отмечали диспареунию и появление умеренно выраженных неприятных ощущений при половом контакте.

Также нами была создана математическая модель, с целью диагностики ВВА по данным разработанного нами опросника.

Выборка из 1688 пациентов, где как здоровые были определены пациентки без симптомов ВВА (611 человек), а как с наличием ВВА (1077 человек) – с хотя бы одним симптомом, была случайным образом разбита в отношении 70/30, при этом размер тренировочной выборки составил 1181 человек (427 здоровых и 753 больных), а тестовой – 506 человек (183 здоровых и 323 больных).

Для создания модели в формат факторных переменных были переведены параметры возрастной группы, группы длительности менопаузы, факт курения, применение и тип вспомогательных инструментов, наличие операций над органами малого таза. В качестве непрерывных параметров в модель были включены индекс массы тела (ИМТ), число родов естественным путём и продолжительность лактации.

Для разработки модели, использующей метод экстремального градиентного спуска, использовался язык R версии 4.3.1 с подключённой библиотекой xgboost версии 1.7.6.1. Калибровка параметров модели на тестовой выборке осуществлялась по результатам 10-кратной кросс-валидации, опираясь на максимизацию значения площади под операционной кривой, вычисленной с использованием библиотеки pROC версии 1.18.5. В качестве рабочих параметров были выбраны высота дерева 6, скорость обучения 0,1, число деревьев в ансамбле и функция для обучения – логистическая регрессия. По результатам кросс-валидации был определён порог отсечки в 0,645. Пример дерева решений, вошедшего в ансамбль, приведён на рисунке 3.15.

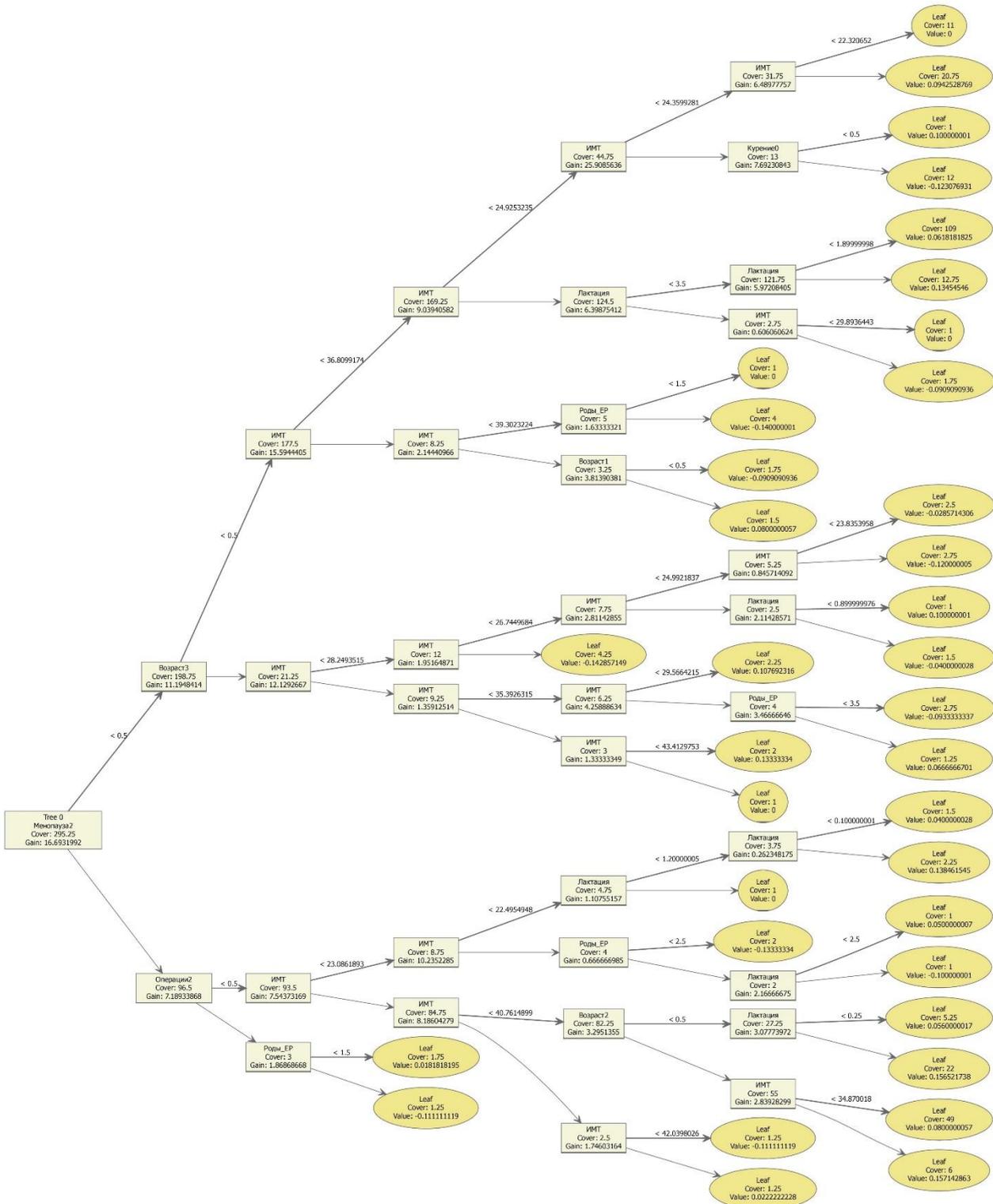


Рисунок 3.15. Дерево решений, вошедшее в состав итоговой модели для диагностики ВВА. Cover – гессиян (сумма градиентов второй степени, вычисленных при тренировке модели), gain – информационный вес разбиения,

value – значение листа, задействованное в расчёте значения зависимой переменной по всему ансамблю.

При тестировании модели на тестовой выборке диагностика была проведена с чувствительностью 78% и специфичностью 79% при ранее определённом пороге в 0,645 (таблица 3.2, рисунок 3.15).

Таблица 3.2 Таблица сопряжения диагнозов в тестовой выборке и результатами, определёнными моделью.

		Поставленный диагноз	
		Норма	ВВА
Диагноз по модели	Норма	145	72
	ВВА	38	251

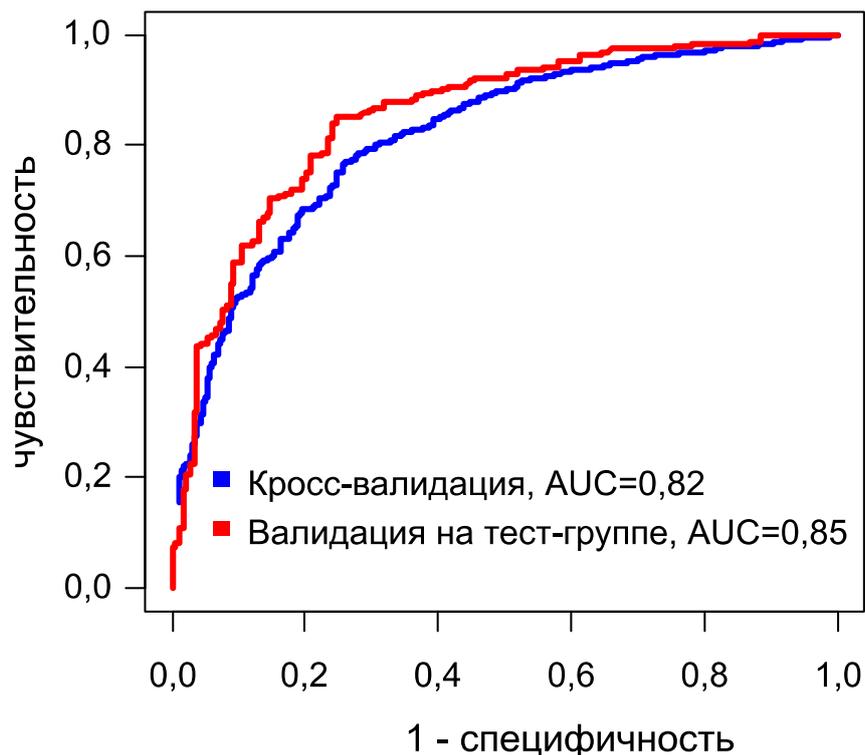


Рисунок 3.16. Операционные кривые валидации модели.

Итоговая модель, экспортированная в формате двоичного файла, может быть использована как плагин, требующий предустановленного языка R и пакета xgboost, для диагностики ВВА по результатам анкеты.

В настоящее время в Российской Федерации нет валидированного опросника, оценивающего субъективные симптомы ВВА. В рамках нашей работы мы провели валидацию и культурную адаптацию опросника VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire) среди пациенток с вульвовагинальной атрофией. Опросник вульвовагинальных симптомов Vulvovaginal Symptoms Questionnaire (VSQ), разработанный в 2013 г. E. Erekson и соавт. в Йельском университете (США), предназначен для изучения вульвовагинальных симптомов (зуда, боли, жжения, сухости), их влияния на эмоциональное состояние женщины, качество жизни и сексуальные отношения. Максимальное количество баллов по VSQ – 20, что соответствует выраженному атрофическому процессу, который непосредственно влияет на качество жизни пациентки. Женщины самостоятельно заполняют анкету, которая состоит из 21 вопроса.

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в 2020–2021 гг. Для валидации опросника использованы международные критерии, описанные в 1993 г. F. Guillemin и соавт. Исследование разделили на четыре этапа:

- языковая и культурная адаптация оригинальной англоязычной версии VSQ на русский язык;
- тестирование пробной версии опросника на 20 пациентках;
- коррекция перевода;
- сбор данных с последующей статистической обработкой и интерпретацией полученных результатов.

Русскоязычная версия VSQ Оригинальная англоязычная версия VSQ переведена двумя носителями русского языка: профессиональным переводчиком и врачом с уровнем владения английским языком Advanced. Затем два англоговорящих участника (native speaker) перевели русскоязычную версию на английский язык, независимо друг от друга. После сравнения с оригинальной

версией оба варианта перевода обсуждали с переводчиками и коллективом авторов. В результате была выработана версия, в наибольшей степени соответствующая смыслу и лингвистическим нормам оригинала. Для оценки корректности формулировок русскоязычной версии опросника проведена апробация на 20 пациентках с симптомами ВВА. После пробного тестирования внесены незначительные изменения в формулировки. В результате данной процедуры авторы утвердили финальную версию опросника. В исследуемую группу включили 120 пациенток с симптомами ВВА. Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании. Женщины ранее не получали лечения по поводу симптомов ВВА. Средний возраст составил $53 \pm 3,7$ года. Наиболее распространенными жалобами являлись выраженная сухость, зуд вульвы и влагалища, диспареуния. Пациентки заполняли русскоязычную версию опросника VSQ дважды с интервалом в 10–14 дней для определения ретестовой надежности (test-retest). Такой интервал выбран для исключения запоминания вопросов. Статистическую обработку полученных данных производили при помощи программы StatSoft Statistica 10.0.1011 Enterprise (IBM, США). Пациентки заполняли опросник с интервалом в 10–14 дней для оценки ретестовой надежности путем определения коэффициента внутриклассовой корреляции (Intraclass Correlation Coefficient – ICC), а также коэффициента альфа Кронбаха, отражающего внутреннюю согласованность характеристик.

После анкетирования исследуемой группы ($n=120$) средний показатель оценки тяжести ВВА составил $12,81 \pm 2,16$ (от 8 до 18), медиана и интерквартильный разброс – $Me=13$; $Q1-3$ (12–14) балла, при повторном анкетировании – $13,06 \pm 2,21$ (от 8 до 18), $Me=13$; $Q1-3$ (12–14,5) балла (табл. 3.3).

Таблица 3.3 Оценка средних показателей тяжести ВВА по данным опросника VSQ.

	n	Среднее значение	95% доверительный интервал		Медиана	Мин. знач	Макс. знач	Квартиль		Станд. откл.
			от	до				Нижний	Верхний	
			Сумма тест	120				12,81	12,43	
Сумма ретест	120	13,06	12,67	13,47	13,0	8,0	18,0	12,0	14,5	2,21

Статистический анализ данных (альфа Кронбаха – 0,983) доказывает значительную степень внутреннего постоянства выборки. В пользу данного вывода также свидетельствуют высокие показатели ретестовой надежности (ICC>0,9) опросника (табл. 3.4).

Таблица 3.4 Статистика надежности

	Внутриклассовая корреляция	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
ICC	0,980	0,966	0,988

Показатель критериальной валидности альфа Кронбаха, вычисленный для дихотомий или переменных, принимающих только два значения (например, для ответов истинно/ложно), идентичен так называемой формуле Кьюдера–Ричардсона-20 для надежности суммарных шкал. И в том и в другом случае, поскольку надежность вычисляется, исходя из непротиворечивости всех вопросов в суммарной шкале, коэффициент надежности, вычисленный по формуле, также относится к внутренне непротиворечивой надежности.

Симптомы ВВА являются одной из самых распространенных жалоб у женщин в постменопаузе. Опросник VSQ, прошедший соответствующую всем стандартам авторскую валидацию, показал себя как надежный и эффективный инструмент оценки выраженности симптомов ВВА. Надежность – это способность опросника давать постоянные и точные показатели. Выделяют два вида надежности: внутреннее постоянство и воспроизводимость. В нашем исследовании альфа Кронбаха – больше 0,9, что соответствует высокому уровню внутреннего постоянства. Повторное анкетирование пациенток через 10–14 дней позволило дать оценку степени воспроизводимости и определить надежность русскоязычной версии опросника VSQ. Таким образом, полученные в исследовании данные ICC и ретестовой надежности русскоязычной версии опросника VSQ свидетельствуют о том, что он является надежным и валидным инструментом для оценки степени тяжести симптомов ВВА, а также для оценки эффективности лечения. Его целесообразно использовать как в ходе научных работ, исследований, так и в повседневной практике гинекологов, в том числе для оценки эффективности проводимой терапии.

3.2 Оценка эффективности терапии ВВА при воздействии квадрупольной динамической радиочастоты

Проспективное интервенционное исследование проводилось на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в период с декабря 2019г. по январь 2022г. Все пациентки дали добровольное письменное информированное согласие на их участие в исследовании.

Группы наблюдения составили женщины в постменопаузе, обратившиеся для терапии симптомов ВВА, прошедшие обследование и соответствующие критериям включения/исключения.

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: режим «Вульво-вагинальная атрофия», 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: режим «Вульво-вагинальная атрофия», время 15 минут, температура нагрева тканей 38-42°C, частота 1-1,3 МГц. 3 группа – 62 женщины, применявшие вагинально крем с эстриолом 0,5 мг по схеме ежедневно 2 недели, далее 2 раза в неделю до 8 недель. Всем пациенткам были взяты смывы цервико-вагинальной жидкости из влагалища до и через 1 месяц после курса проводимого лечения.

Показатели пациенток в группах до лечения указаны в таблице 3.5.

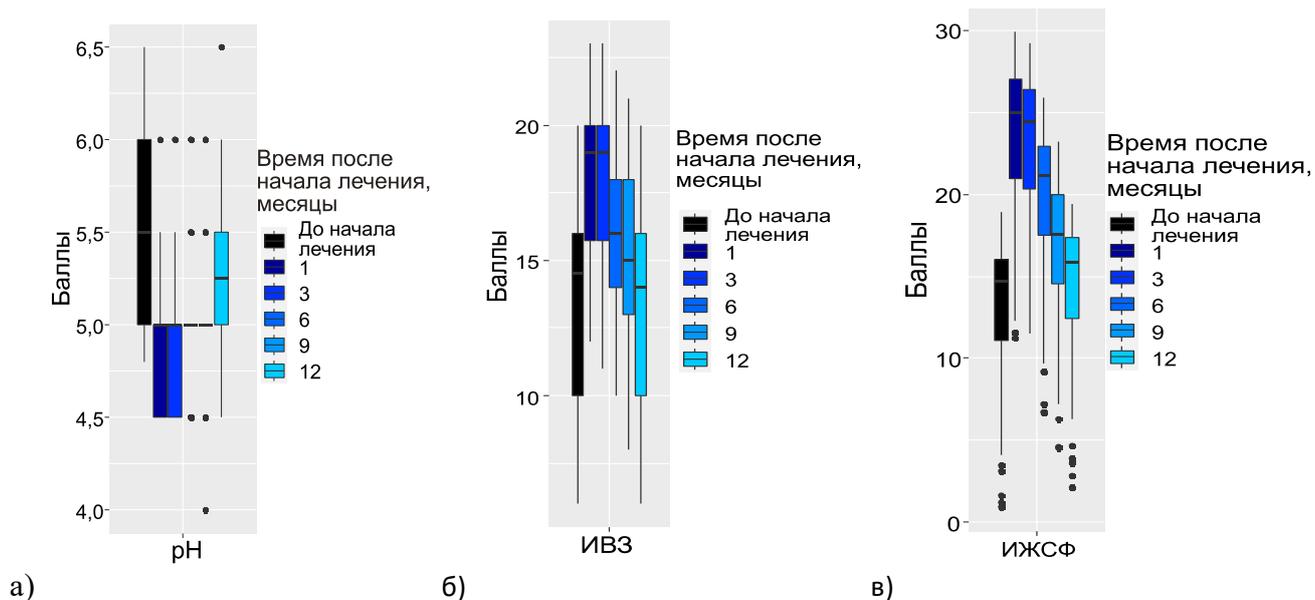
Таб. 3.5 Параметры пациенток в группах до лечения

Параметр	Величина параметра			Р-величина по тесту Манна-Уитни		
	Радиоч (Группа 1)	Радиоч + эстриол (Группа 2)	Эстриол (Группа 3)	1 vs 3	2 vs 3	1 vs 2
рН (Ед)	5,5 (5,0;6,0)	6,0 (5,5;6,5)	5,5 (5,0;6,0)	0,76	<0,001	<0,001
ИВЗ (баллы)	14,5 (10,0;16,0)	13 (10;14)	14,7 (11,8;15,0)	0,41	0,05	0,03
ИЖСФ (баллы)	13,6 (11,1;16,0)	16,0 (9,9;18,2)	14,7 (10,5;18,4)	0,36	0,99	0,19
Влечение	3,0 (1,8;3,6)	3,0 (1,2;3,6)	3,0 (1,8;3,6)	0,72	0,35	0,57
Возбуждение	3,0 (2,7;3,3)	2,7 (1,8;3,6)	2,9 (2,0;3,3)	0,22	0,23	0,007
Лубрикация	3,0 (2,3;3,3)	2,7 (1,2;3,1)	2,4 (1,5;3,3)	0,16	0,79	0,14
Оргазм	1,6 (1,1;2,0)	2,0 (1,2;2,4)	1,6 (1,2;2,0)	0,9	0,32	0,24
Удовлетворение	2,4 (2,3;2,8)	2,4 (1,6;2,8)	2,0 (1,5;2,4)	<0,001	0,13	0,04
Боль	3,0 (1,6;2,4)	3,2 (2,4;3,3)	2,8 (2,3;3,2)	<0,001	0,23	<0,001
Опросник VSQ (баллы)	16 (14;17)	16 (15;17)	16 (14;17)	0,44	0,54	0,15

Полученные данные были обработаны в программе StatSoft STATISTICA 10.0.1011 Enterprise (IBM, США). Для клинических данных каждой из групп было произведено сравнение параметров после лечения (каждая из 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 $p < 0,05$.

После 12 месяцев наблюдения за пациентками 3-х групп был проведен углубленный анализ полученных результатов. Во всех группах были получены статистически значимые результаты, указывающие на успешность проводимой терапии для коррекции симптомов ВВА (Рисунок 3.17, 3.18, 3.19, таблица 3.6, 3.7, 3.8). Оценка эффективности выполненного лечения проводилась на основании оценки индекса вагинального здоровья, рН-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 и 12 месяцев после проведенного лечения.



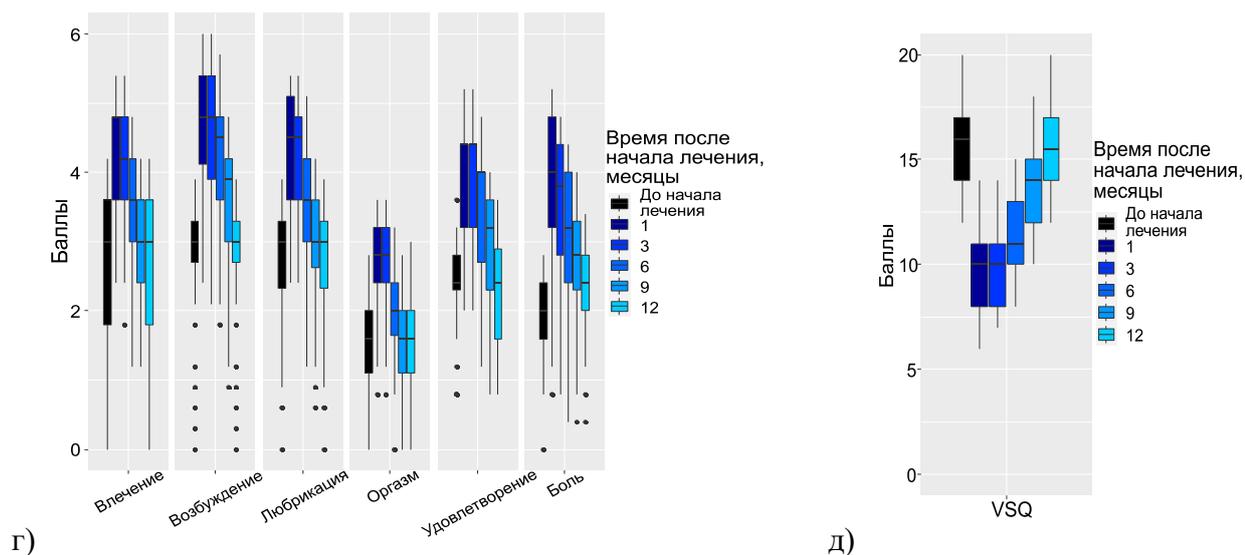


Рисунок 3.17 - Результаты проведенного лечения в 1 группе пациенток за период 12 месяцев - а) оценка рН; б) оценка индекса вагинального здоровья; в,г) оценка индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ); д) оценка вульвовагинальных симптомов по данным опросника VSQ.

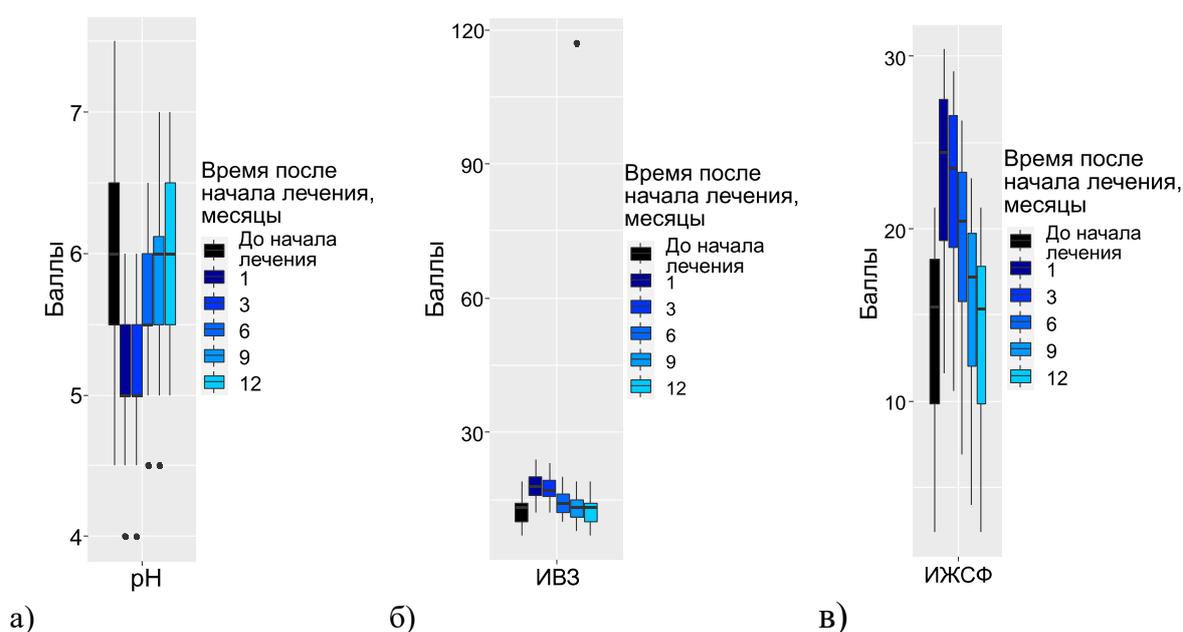
Таблица 3.6 - Результаты анкетирования 1 группы женщин, полученные до и через 12 месяцев после лечения.

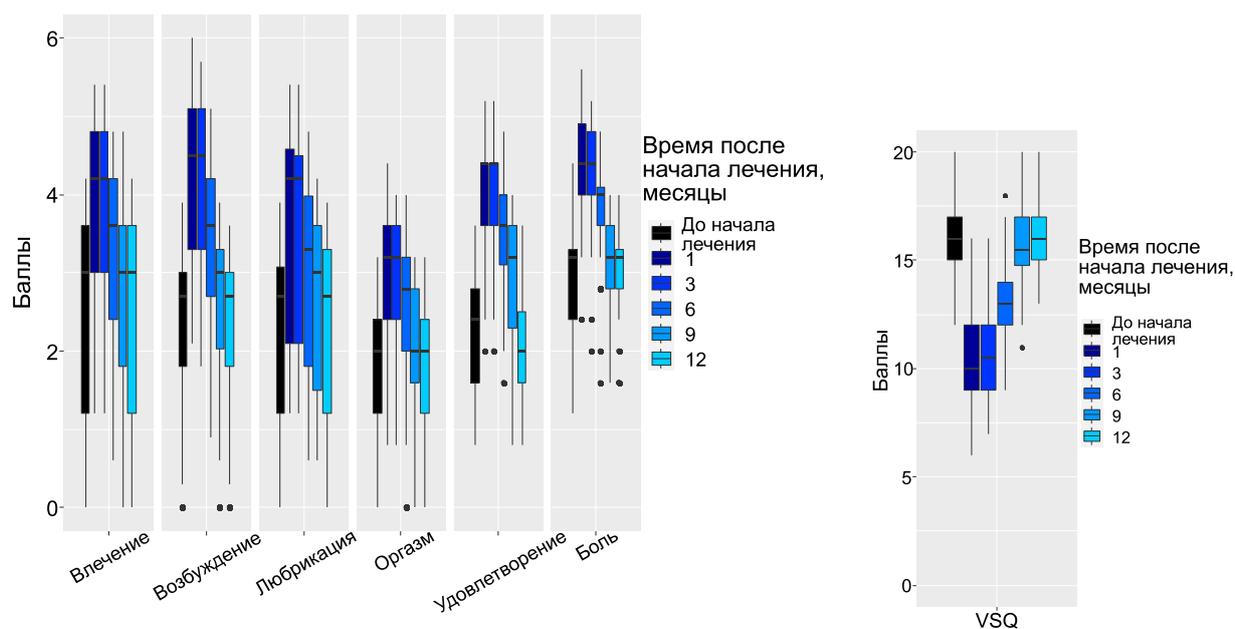
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
рН (Ед)	5,5 (5,0;6,0)	5,0 (4,5;5,0)	5,0 (4,5;5,0)	5,0 (5,0;5,0)	5,0 (5,0;5,0)	5,3 (5,0;5,5)
ИВЗ (баллы)	14,5 (10,0;16,0)	19,0 (15,75;20,0)	19,0 (15,8;20,0)	16,0 (14,0;18,0)	15,0 (13,0;18,0)	14,0 (10,0;16,0)
ИЖСФ (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)
Любрикация	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)

Удовлетворенность	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)

При анализе результатов исследования было выявлено статистически значимое снижение степени тяжести симптомов ВВА через 1 месяц после лечения во всех группах женщин.

В 1-й группе (монотерапия ДКРЧ) отмечено повышение среднего индекса вагинального здоровья у 40 женщин (67%) от 14,5 до 19 баллов ($p < 0,001$); снижение среднего значения pH влагалища у 39 женщин (65%) от 6,8 до 4,9 ($p < 0,001$); увеличение средних значений удовлетворенностью внешним видом вульвы у 48 (80%) пациенток по ВАШ от 6,5 до 9,2 ($p < 0,001$). По данным анкетирования увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI) по следующим показателям: влечение на 13% ($p < 0,001$), возбуждение на 23% ($p < 0,001$), лубрикация на 30% ($p < 0,001$), оргазмичность на 25% ($p < 0,001$), удовлетворенность на 39% ($p < 0,001$), снижение диспареунии на 25% ($p < 0,001$). Результаты отображены на рисунке 3.17 и в таблице 3.6.





г)

д)

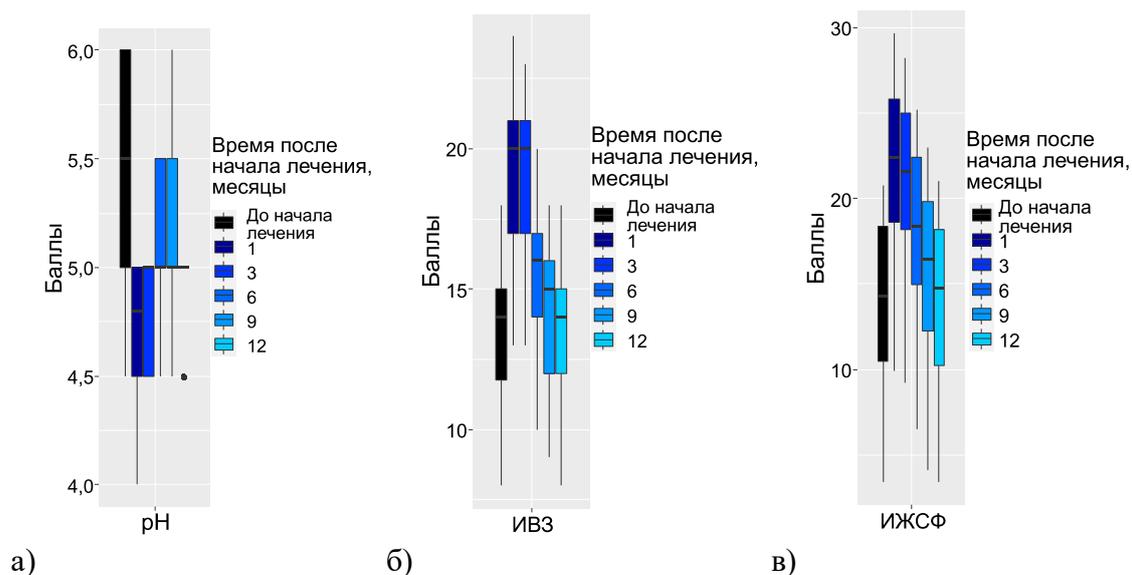
Рисунок 3.18 - Результаты проведенного лечения во 2 группе пациенток за период 12 месяцев - а) оценка рН; б) оценка индекса вагинального здоровья; в,г) оценка индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ); д) оценка вульвовагинальных симптомов по данным опросника VSQ.

Таблица 3.7 - Результаты анкетирования 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)
Любрикация	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	10	10,5	13	15,5	16

	(15;17)	(9;12)	(9,0;12,0)	(12;14)	(14,8;17,0)	(15;17)
--	---------	--------	------------	---------	-------------	---------

Во 2-й группе (ДКРЧ и радиопорация с эстриолом) отмечалось повышение среднего индекса вагинального здоровья у 50 (87%) женщин от 13 до 18 баллов ($p < 0,001$); снижение среднего значения pH влагалища у 49 женщин (85%) от 7,0 до 4,5 ($p < 0,001$); увеличение средних значений удовлетворенностью внешним видом вульвы у 48 (83%) пациенток по ВАШ от 5,5 до 9,0 ($p < 0,001$). По данным анкетирования увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI) по следующим показателям: влечение на 10% ($p < 0,001$), возбуждение на 33% ($p < 0,001$), лубрикация на 35% ($p < 0,001$), оргазмичность на 30% ($p < 0,001$), удовлетворенность на 45% ($p < 0,001$), снижение диспареунии на 35% ($p < 0,001$). Результаты отображены на рисунке 3.18 и в таблице 3.7.



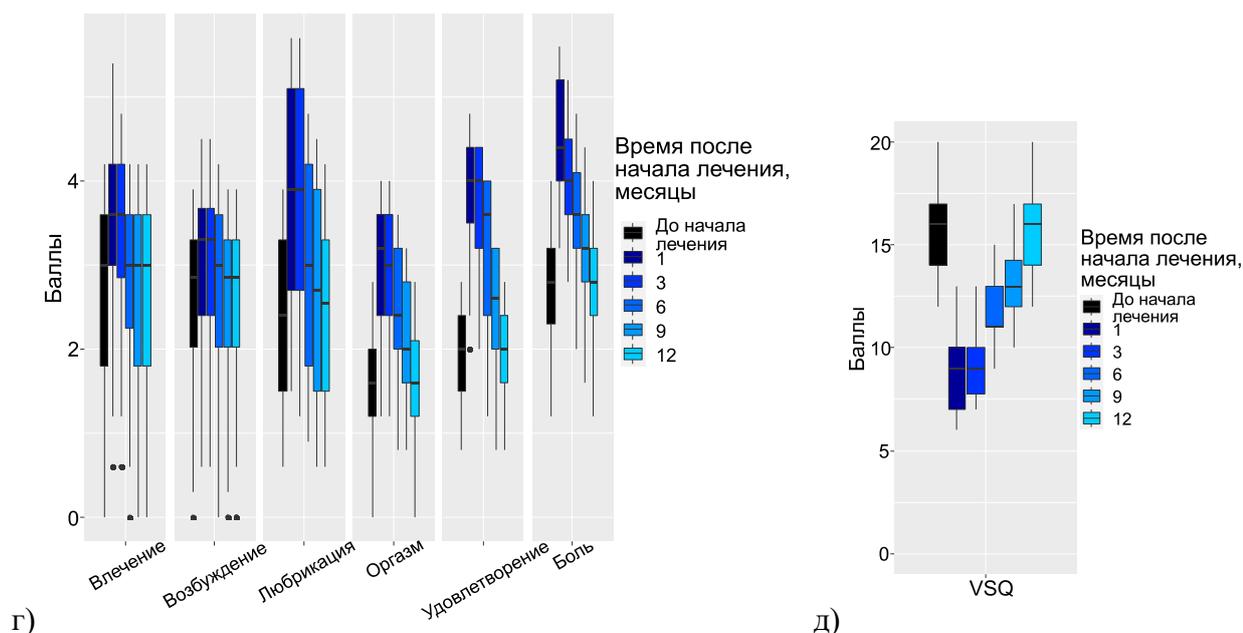


Рисунок 3.19 - Результаты проведенного лечения в 3 группе пациенток за период 12 месяцев - а) оценка рН; б) оценка индекса вагинального здоровья; в,г) оценка индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ); д) оценка вульвовагинальных симптомов по данным опросника VSQ.

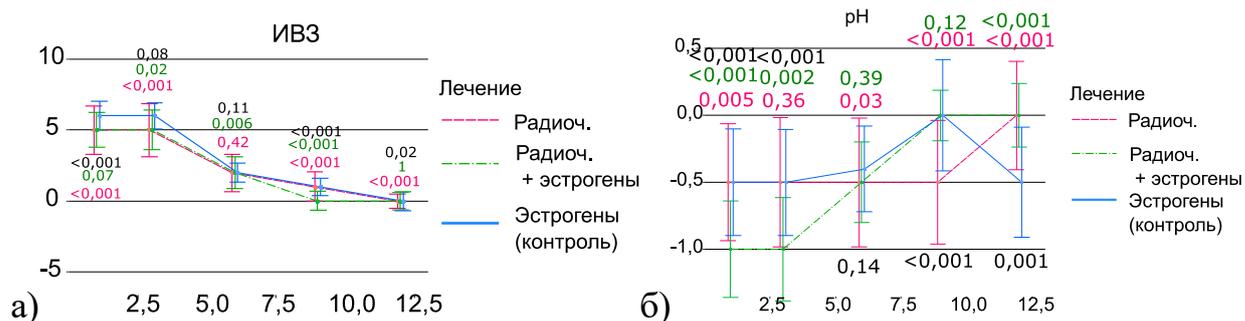
Таблица 3.8 - Результаты анкетирования пациенток 3-й группы, полученные до и через 12 месяцев после лечения.

	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)
Любрикация	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)

Удовлетворение	2,0 (1,5;2,4)	4,0 (3,2;4,4)	4,0 (3,2;4,4)	3,6 (2,4;4,0)	2,6 (2,0;3,2)	2,0 (1,6;2,4)
Боль	2,8 (2,3;3,2)	4,4 (4,0;5,2)	4,0 (3,6;4,5)	3,6 (3,2;4,1)	3,2 (2,8;3,6)	2,8 (2,4;3,2)
VSQ (баллы)	16 (14;17)	9 (7;10)	9,0 (7,75;10,0)	11 (11;13)	13 (12;14,3)	16 (14;17)

Анализ результатов 3-й группы (только локально эстриол) выявил повышение среднего индекса вагинального здоровья у 56 (90%) женщин от 14,7 до 20 баллов ($p < 0,001$); снижение среднего значения pH влагалища у 53 (87%) от 7,0 до 4,3 ($p < 0,001$); увеличение средних значений удовлетворенностью внешним видом вульвы у 12 (20 %) пациенток по ВАШ от 5,5 до 7,0 ($p < 0,001$). По данным анкетирования увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI) по следующим показателям: влечение на 25% ($p < 0,001$), возбуждение на 40% ($p < 0,001$), лубрикация на 38% ($p < 0,001$), удовлетворенность на 47% ($p < 0,001$), оргазмичность на 15% ($p < 0,001$); снижение диспареунии на 45% ($p < 0,001$). Результаты отображены на **рисунке 3.19** и в **таблице 3.8**.

Во всех группах отмечалось снижение показателей клинической эффективности после проведенной терапии через 9-12 месяцев – pH, ИВЗ, ИЖСФ, VSQ. Однако особый интерес вызывает сравнение трех стратегий терапии и выявление наиболее эффективной (**Рисунок 3.20**, **таблица 3.9**).



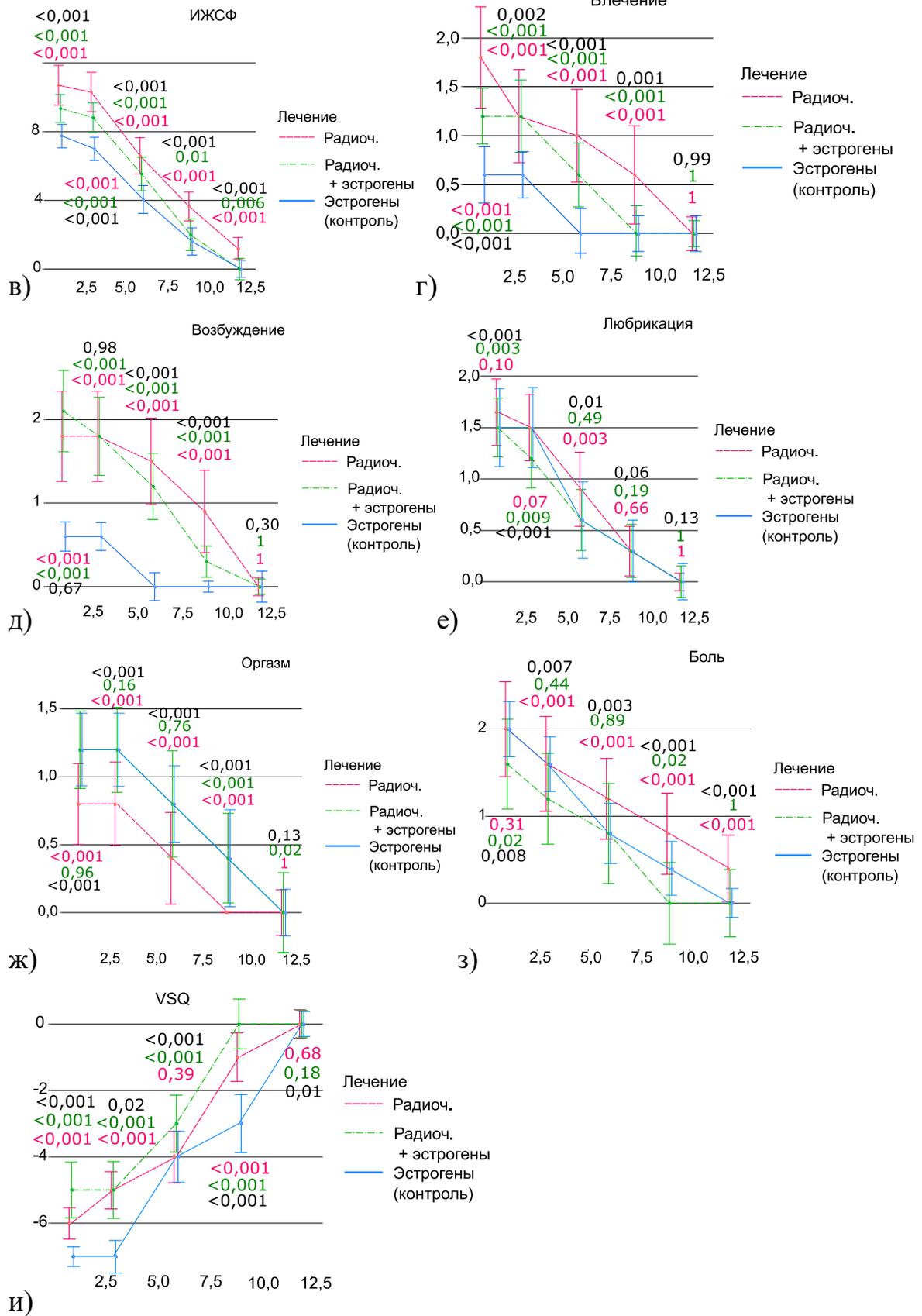


Рисунок 3.20 - Динамика результатов опроса исследуемых женщин до и через 12 мес. после лечения. Красными цифрами обозначены значения p по Манна-Уитни при сравнении динамики при лечении ДКРЧ и лечении эстрогенами, зелёными –

сравнение динамики при лечении ДКРЧ + эстрогены и лечении эстрогенами, чёрными – сравнение динамики при лечении ДКРЧ + эстрогены и лечении ДКРЧ.

Таблица 3.9 - Динамика результатов опроса исследуемых женщин до и через 12 мес. после в период после лечения по сравнению с группой контроля (3 группа)

Параметр	Мес.	1 группа (ДКРЧ)		2 группа (ДКРЧ+эстриол)		3 группа сравнения (эстриол)	Сравнение изменений в 1 группе и во 2 группе
		Изменение	p 1	Изменение	p 2	Изменение	p 3
рН (Ед)	1	-0,5(-1,0;-0,3)	0,005	-1(-1;-0,9)	<0,001	-0,5(-1,0;-0,5)	<0,001
	3	-0,5(-1,0;-0,3)	0,36	-1(-1;-0,5)	0,002	-0,5(-1,0;-0,5)	<0,001
	6	-0,5(-1,0;0)	0,03	-0,5(-0,5;0)	0,39	-0,4(-0,5;0)	0,14
	9	-0,5(-1,0;0)	<0,001	0(0;0)	0,12	0(0;0)	<0,001
	12	0(-0,5;0)	<0,001	0(0;0)	<0,001	-0,5(-1;-0,5)	0,001
ИВЗ (баллы)	1	5(3;6)	<0,001	5(5;6)	0,07	6(5;6)	<0,001
	3	5,0(3,0;5,3)	<0,001	5(4;6)	0,02	6(5;6)	0,08
	6	2(1;3)	0,42	2,0(1;2,3)	0,006	2(2;3)	0,11
	9	1(1;2)	<0,001	0(0;0)	<0,001	1(0;1)	<0,001
	12	0(-1;0)	<0,001	0(0;0)	1	0(0;1)	0,02
ИЖСФ (баллы)	1	10,7(9,7;11,1)	<0,001	9,4(8,8;9,9)	<0,001	7,8(7,2;-8,2)	<0,001
	3	10,3(9,4;10,7)	<0,001	8,8(8,2;9,3)	<0,001	7(6,5;7,4)	<0,001
	6	6,6(6,6;7,3)	<0,001	5,6(4,9;6,1)	<0,001	4,1(3,3;4,5)	<0,001
	9	3,7(3,1;4,3)	<0,001	2,0(1,4;2,5)	0,01	1,6(1,1;2,2)	<0,001
	12	1,2(0,8;1,6)	<0,001	0(-0,4;0,1)	0,006	0(0,0;0,4)	<0,001
Влечение	1	1,8(1,2;1,8)	<0,001	1,2(1,2;1,8)	<0,001	0,6(0,6;1,2)	<0,001
	3	1,2(1,2;1,8)	<0,001	1,2(1,2;1,2)	<0,001	0,6(0,6;0,6)	0,002
	6	1(0,6;1,2)	<0,001	0,6(0,6;0,6)	<0,001	0(0;0)	<0,001

	9	0,6(0;0,6)	<0,0 01	0(0;0,6)	<0,001	0(0;0)	0,001
	12	0(0;0)	1	0(0;0)	1	0(0;0)	0,99
Возбужде ние	1	1,8(1,5;2,4)	<0,0 01	2,1(1,5;2,2)	<0,001	0,6(0,3;0,6)	0,67
	3	1,8(1,5;2,1)	<0,0 01	1,8(1,5;2,1)	<0,001	0,6(0,3;0,6)	0,98
	6	1,5(0,9;1,8)	<0,0 01	1,2(0,6;1,5)	<0,001	0(0;0,3)	<0,001
	9	0,9(0,3;1,2)	<0,0 01	0,3(0,3;0,3)	<0,001	0(0;0)	<0,001
	12	0(0;0)	1	0(0;0)	1	0(0;0)	0,30
	Лубрикац ия	1	1,7(1,5;1,8)	0,10	1,5(1,1;1,5)	0,003	1,5(1,2;1,8)
3		1,5(1,5;1,8)	0,07	1,2(1,1;1,5)	0,009	1,5(1,2;1,8)	<0,001
6		0,9(0,6;1,2)	0,00 3	0,6(0,6;0,9)	0,49	0,6(0,3;0,9)	0,01
9		0,3(0;0,3)	0,66	0,3(0,3;0,6)	0,19	0,3(0,0;0,6)	0,06
12		0(0;0)	1	0(0;0)	1	0(0;0,3)	0,13
Оргазм		1	0,8(0,8;1,2)	<0,0 01	1,2(1,2;1,3)	0,91	1,2(1,2;1,6)
	3	0,8(0,8;1,2)	<0,0 01	1,2(0,8;1,2)	0,16	1,2(1,2;1,6)	<0,001
	6	0,4(0,4;0,4)	<0,0 01	0,8(0,8;0,9)	0,76	0,8(0,8;0,8)	<0,001
	9	0(0;0)	<0,0 01	0,4(0;0,4)	<0,001	0,4(0,4;0,8)	<0,001
	12	0(0;0)	1	0(-0,4;0)	0,02	0(0;0)	0,03
	Удовлетв орение	1	1,6(1,2;1,7)	<0,0 01	2,0(1,6;2,0)	0,92	2,0(1,6;2,0)
3		1,6(1,2;1,7)	<0,0 01	2,0(1,6;2,0)	0,67	1,8(1,6;2,0)	<0,001
6		1,2(0,8;1,2)	<0,0 01	1,2(1,2;1,6)	0,94	1,2(1,2;1,6)	<0,001
9		0,8(0,4;0,8)	0,43	0,8(0,4;0,9)	0,01	0,8(0,4;0,8)	0,08
12		0(0;0,4)	0,75	0(0;0)	0,001	0(0;0)	0,05
Боль		1	2,0(1,6;2,4)	0,31	1,6(1,2;2,0)	0,02	2,0(1,6;2,0)
	3	1,6(1,2;2,0)	<0,0 01	1,2(1,2;2,0)	0,44	1,6(1,2;1,6)	0,007
	6	1,2(0,8;1,6)	<0,0 01	0,8(0,4;1,6)	0,89	0,8(0,8;1,2)	0,003
	9	0,8(0,4;1,2)	<0,0 01	0(0;0,4)	0,02	0,4(0,3;0,5)	<0,001
	12	0,4(0;0,8)	<0,0 01	0(0;0)	1	0(0;0)	<0,001
	VSQ (баллы)	1	-6(-6;-5)	<0,0 01	-5(-6;-5)	<0,001	-7(-7;-7)
3		-5(-6;-5)	<0,0 01	-5(-6;-4)	<0,001	-7(-7;-7)	0,02
6		-4(-5;-3)	0,39	-3(-3;-2)	<0,001	-4(-4;-4)	<0,001

	9	-1(-2;-1)	<0,0 01	0(-1;0)	<0,001	-3(-3;-2)	<0,001
	12	0(0;0)	0,68	0(0;0)	0,18	0(0;0)	0,10

Все запланированные сеансы ДКРЧ хорошо переносились в 1-й и 2-й группах исследования, нежелательных явлений не отмечалось (боли, термических повреждений) в течение всего периода наблюдения. Все обследованные женщины завершили запланированные сеансы лечения ДКРЧ в обеих группах исследования. Отсева участников не было, лишь несколько случайных пропущенных посещений в течение 12-месячного периода наблюдения. Отмечалось быстрое субъективное улучшение таких симптомов, как неудовлетворительные половые отношения, диспареуния и аноргазмичность. Участвующие женщины сообщали врачу о сильных клинических улучшениях к концу запланированных сеансов ДКРЧ. Клинические улучшения оставались стабильными в течение всего периода наблюдения.

Достоверно значимо наиболее выраженный эффект от проведенной терапии наблюдался в группах с применением ДКРЧ. Так, увеличение индекса женского здоровья по данным FSFI по всем показателям, кроме лубрикации, сохранялось до 9 месяцев. Лубрикация достоверно значимо снижалась уже после 6 месяцев от проведенной терапии. Тогда как эффективность терапии по оцениваемому показателю рН в группах с применением ДКРЧ сохранялась все 12 месяцев. По результатам фотофиксации был отмечен выраженный эстетический эффект в виде лифтинга, повышения тургора кожи промежности у пациенток с липодистрофией больших половых губ. Эстетический эффект также сохранялся до 9-12 месяцев (**Рисунок 3.21, 3.22, 3.23**).



Рисунок 3.21 - До лечения (левое фото), через 2 месяца после лечения (среднее фото), через 12 месяцев после лечения (правое фото). Пациентка Т., 54 года. Диагноз: Постменопауза. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Липодистрофия больших половых губ.



Рисунок 3.22 - До лечения (левое фото), через 2 месяца после лечения (правое фото). Пациентка Н., 59 лет. Диагноз: Постменопауза. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Липодистрофия больших половых губ.



Рисунок 3.23 - До лечения (верхнее левое фото), через 2 месяца после лечения (верхнее правое фото), через 9 месяцев после лечения (нижнее левое фото), через 12 месяцев после лечения (нижнее правое фото). Пациентка Н., 52 года. Диагноз: Постменопауза. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Липодистрофия больших половых губ.

3.3 Результаты метаболомного анализа смывов из влагалища методом масс-спектрометрии

В работе были задействованы образцы ЦВЖ от 60 пациентов, из которых в лечении 20 применялось радиочастотное воздействие, в лечении 20 – комбинация радиочастотного воздействия с эстрогенами, в лечении оставшихся 20 – эстрогены.

При радиочастотном воздействии наблюдали различия в уровне 1 соединения в режиме положительных ионов (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Изменение липидного профиля ЦВЖ при радиочастотном воздействии 1 группы в режиме положительных ионов.

Липид	До лечения	Через 1 месяц после	P	AUC
PG 12:0/18:4(6Z,9Z,12Z,15 Z)	4.22E5(3.76E5;4.5 7E5)	4.61E05(4.06E5;5.2 7E5)	0.02	0.66

При комбинации радиочастотного воздействия с эстрогенами наблюдали различия в уровне 4 соединений в режиме положительных ионов (**Таблица 3.11**) и для одного соединения в режиме отрицательных ионов (**Таблица 3.12**).

Таблица 3.11 - Изменение липидного профиля ЦВЖ при радиочастотном воздействии в комбинации с эстрогенами 2 группы в режиме положительных ионов.

Липид	До лечения	Через 1 месяц после	p	AUC
Анандамид(18:2, n-6)	4.79E5(2.27E5;6.52E5)	2.63E5(2.34E5;2.84E5)	0.03	0.66
ЛТВ4 диметиламид	1.85E6(1.26E6;2.76E6)	1.23E6(1.17E6;1.39E6)	0.00 5	0.73
N-гидрокси арахидоноиламин	1.54E6(8.72E5;2.53E6)	9.05E5(8.55E05;9.78E 05)	0.00 6	0.64

Виродамин	1.36E06(1.00E6;2.95E06)	9.85E5(9.38E05;1.08E06)	0.005	0.71
-----------	-------------------------	-------------------------	-------	------

Таблица 3.12 - Изменение липидного профиля ЦВЖ при радиочастотном воздействии в комбинации с эстрогенами 2 группы в режиме отрицательных ионов.

Липид	До лечения	Через 1 месяц после	P	AU C
13E,15E,18Z,20Z-пентакозатетраен-11-инил ацетат	1.34E4(1.00E2;3.12E4)	(3.26E4;1.00E2;3.19E5)	0.04	0.61

При этом в контрольной группе, на которую воздействовали только эстрогенами, различия были в уровне ЛТВ4-диметиламида, уровень которого также уменьшался в группе 2 (**Таблица 3.11**).

Таблица 3.13 - Изменение липидного профиля ЦВЖ при воздействии эстрогенов 3 группы в режиме положительных ионов.

Липид	До лечения	Через 1 месяц после	p	AU C
ЛТВ4-диметиламид	1.37E6(1.34E06;1.5E6)	1.34E6(1.24E6;1.43E6)	0.04	0.76

При сравнении второй точки от первой группы и от контрольной группы в режиме положительных ионов было выделено 8 соединений, уровни которых были статистически значимо ниже в контрольной группе (**Таблица 3.14**), при этом ранее для PG(12:0/18:4(6Z,9Z,12Z,15Z)) было отмечено повышение уровня в первой группе в ходе лечения, а уровень ЛТВ4-диметиламида статистически значимо падал в группе контроля при лечении. В режиме отрицательных ионов было зарегистрировано 1 соединение, статистически значимо различающееся между группами 1 и 3 (**Таблица 3.15**).

Таблица 3.14 - Уровни липидов, которые статистически значимо различались между группами 1 и 3 после лечения в режиме положительных ионов.

Липиды	Группа 1	Группа 3	P	AU C
PG 12:0/18:4(6Z,9Z,12Z,15 Z)	4.61E5(4.06E5;5.27 E5)	2.81E5(1.72E5;4.79 E5)	0.04	0.70
PS 14:0/12:0	3.94E5(2.95E5;5.33 E5)	2.35E5(1.45E5;3.5 E5)	0.008	0.75
Анандамид(18:2, n-6)	4.91E5(2.53E5;7.6 E5)	2.25E5(2.14E5;2.38 E5)	0.001	0.80
DG 18:0/18:0/0:0	4.01E5(3.06E5;7.08 E5)	2.88E5(2.84E5;2.92 E5)	<0.001	0.91
DG 18:0/16:0/0:0	5.2E5(3.76E5;7.84 E5)	3.59E5(3.51E5;3.65 E5)	<0.001	0.91
LTV4-диметиламид	1.88E6(1.31E6;2.6 E6)	1.24E6(1.21E6;1.3 E6)	0.004	0.77
PC 12:0/14:1(9Z)	3.16E7(2.86E7;4.97 E7)	1.95E7(1.62E7;2.8 E7)	0.007	0.76
N-гидрокси арахидоноиламин	1.83E6(9.51E5;2.39 E6)	9.36E5(9.11E5;9.56 E5)	0.02	0.73

Таблица 3.15 - Уровни липидов, которые статистически значимо различались между группами 1 и 3 после лечения в режиме отрицательных ионов.

Липиды	Группа 1	Группа 3	P	RO C
8,12-дигидро-9-хлоро- 5Z,10Z,14Z,17Z- эйкозатетраеновая кислота	1.35E4(1.00E2;4. 46E4)	1.00E02(1.00E2;1 .00E2)	0.03	0.69

При сравнении второй точки у групп 1 и 2 в режиме положительных ионов было выделено 6 соединений (**Таблица 3.16**), уровень которых был статистически значимо выше в группе 1. Для Анандамида (18:2, n-6), ЛТВ4-диметиламида, N-гидрокси арахидоноиламина и Виродамина было характерно статистически значимое падение уровней при радиочастотном воздействии в комбинации с эстрогенами при лечении.

Таблица 3.16 - Уровни липидов, которые статистически значимо различались между группами 1 и 2 после лечения в режиме положительных ионов.

Липиды	Группа 1	Группа 2	p	AUC
Анандамид(18:2, n-6)	4.91E5(2.53E5;7.6E5)	2.63E5(2.34E5;2.84E5)	0.02	0.73
DG 18:0/18:0/0:0	4.01E5(3.06E5;7.08E5)	3.09E5(2.95E5;3.24E5)	0.005	0.74
DG 18:0/16:0/0:0	5.2E5(3.76E5;7.84E5)	3.69E5(3.58E5;3.77E5)	<0.001	0.80
ЛТВ4-диметиламид	1.88E6(1.31E6;2.6E6)	1.23E6(1.17E6;1.39E6)	0.01	0.75
N-гидрокси арахидоноиламин	1.83E6(9.51E5;2.39E6)	9.05E5(8.55E5;9.78E5)	0.04	0.70
Виродамин	1.79E6(9.71E5;3.34E6)	9.85E5(9.38E5;1.08E6)	0.04	0.70

На диаграммах размаха (**Рисунок 3.24, 3.25**) видно, что метаболомный профиль точки 2 первой группы отличается от профилей точки 2 второй и третьей группы.

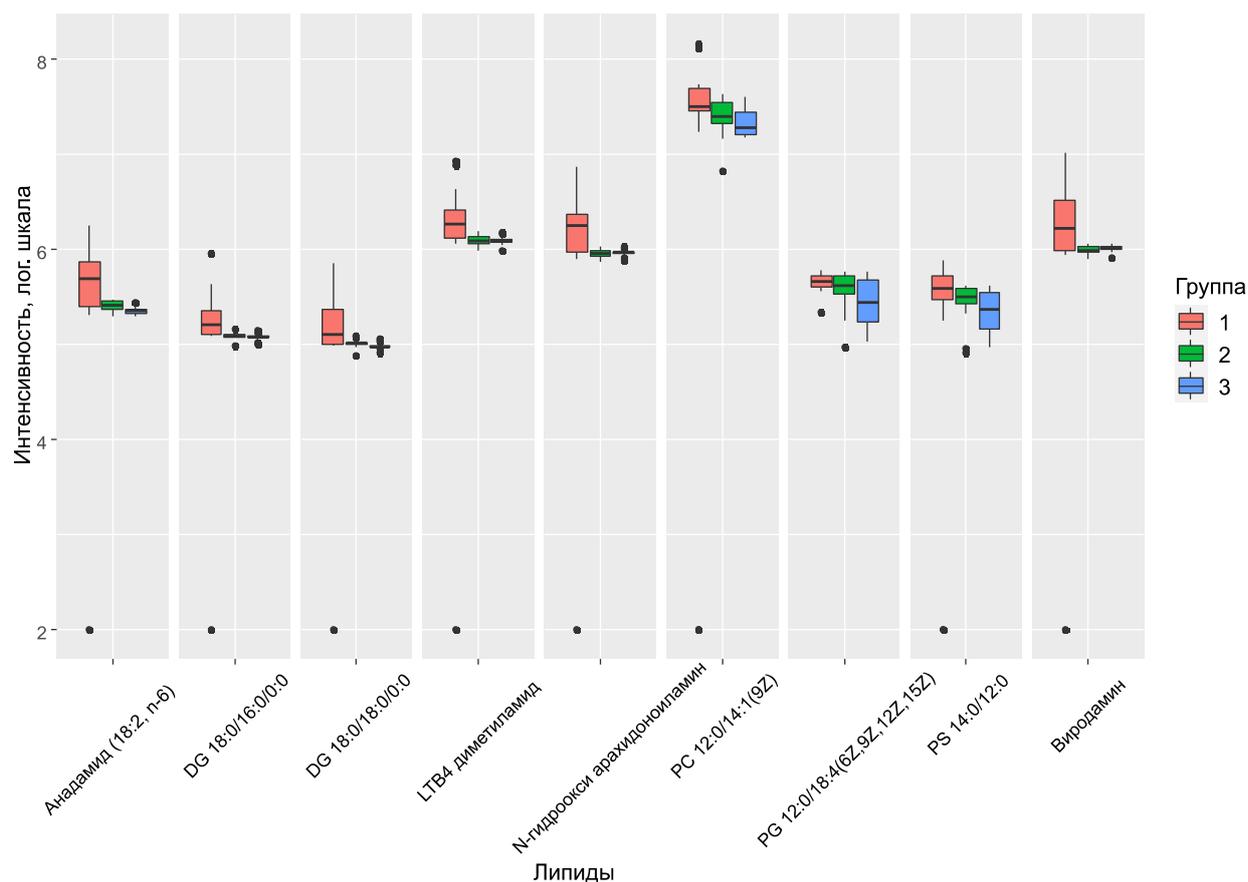


Рисунок 3.24 - Диаграмма размаха уровней липидов в ЦВЖ, характеризующих различия между группами во второй точке, режим положительных ионов. На диаграмме обозначены Q1- 1.5 IQR (межквартильное расстояние), Q1, Me, Q3, Q3 + 1.5 IQR.

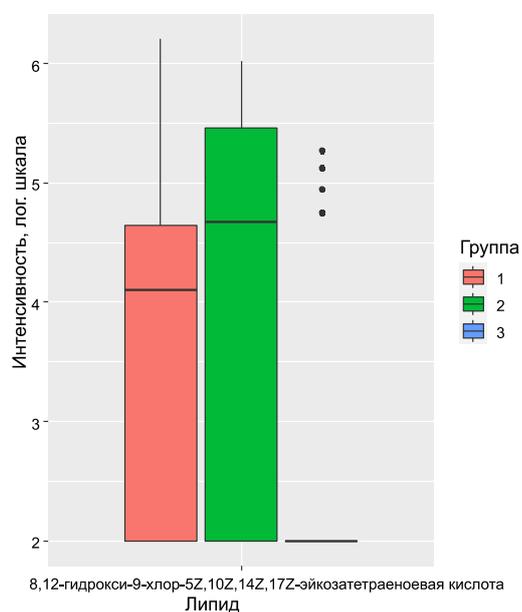


Рисунок 3.25 - Диаграмма размаха уровней липидов в ЦВЖ, характеризующих различия между группами во второй точке, режим отрицательных ионов. На диаграмме обозначены Q1- 1.5 IQR (межквартильное расстояние), Q1, Me, Q3, Q3 + 1.5 IQR.

Были идентифицированы 69 липидов. Липиды, статистически значимо отличающиеся в 1-3 группах представлены в **таблицах 3.17-3.19** [133].

Таблица 3.17 - 1-я группа, статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками.

Липид	Точка 1	Точка 2	P
PG(12:0/18:4(6Z,9Z,12Z,15Z))	4,22E5(3,76E5;4,57E5)	4,61E05(4,06E5;5,27E5)	0,02
N-гексаноил гомосеринлактон	9,52E3(4,98E3; 2,03E4)	9,74E3(5,16E3;2,55E4)	0.04

Таблица 3.18 - 2-я группа, статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками.

Липид	Точка 1	Точка 2	p
LTV4-диметиламид	1,85E6(1,26E6;2,76E6)	1,23E6(1,17E6;1,39E6)	0,005
N-гидрокси арахидоноламин	1,54E6(8,72E5;2,53E6)	9,05E5(8,55E05;9,78E05)	0,006

Таблица 3.19 - 3-я группа, статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками.

Липид	Точка 1	Точка 2	p
DG 18:0/16:0	1,17E5(1,04E5; 1,24E5)	1,28E5(1,24E5;1,36E5)	0,01
PC 12:0/14:1	2,94E7(2,23E7;3,42E7)	2,49E7(1,92E7;2,85E7)	0,02
PC 12:0/18:2	3,08E3(1,22E3; 8,89E3)	1,10E4(5,93E3;6,91E4)	0,01

8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислота	6,47E3(1,00E2;1,02E5)	1,00E2(1,00E2;8,84E4)	0,01
--	-----------------------	-----------------------	------

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 3.26**).

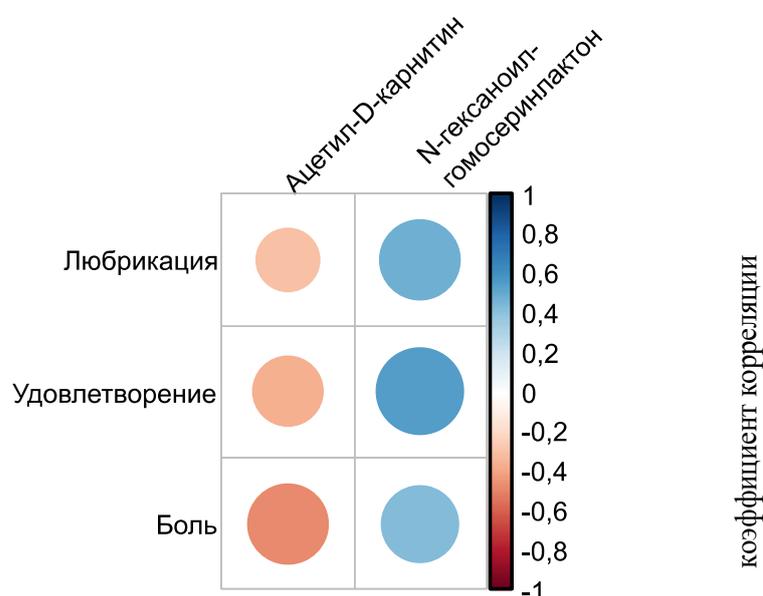


Рисунок 3.26 - Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик группы 1.

Во второй группе сильная прямая корреляционная связь была выявлена для рН и FАNFA 18:0/5-O-18:0, средняя – для LPS O-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 3.27**).

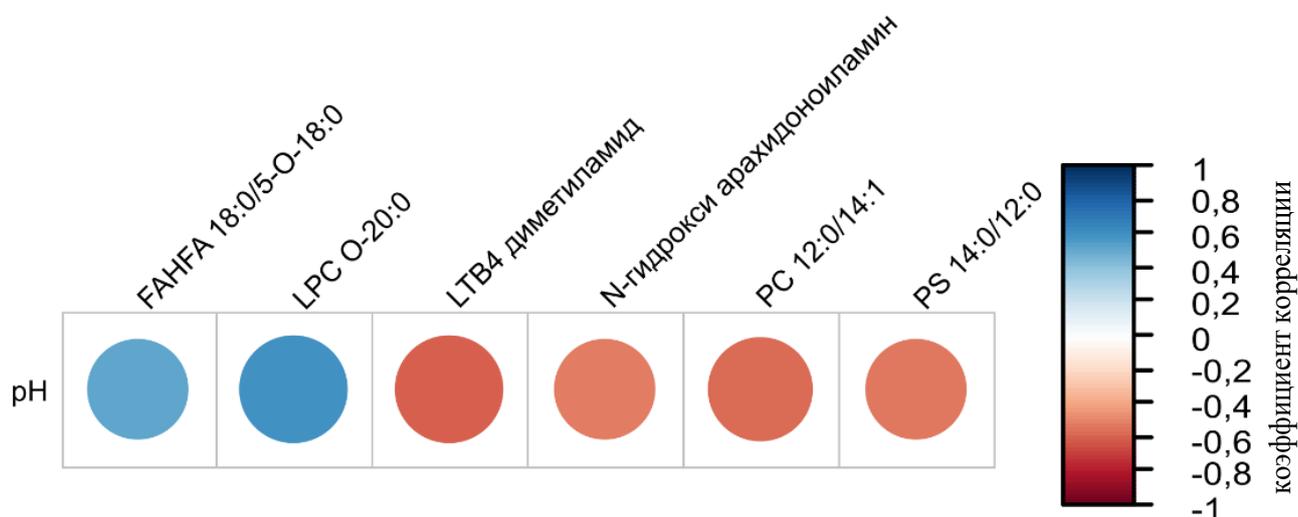


Рисунок 3.27 - Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик группы 2.

В третьей группе корреляционная связь была выявлена для индекса вагинального здоровья (ИВЗ), ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и боли с рядом соединений, представленных на рисунке 3.25, 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 3.28**).

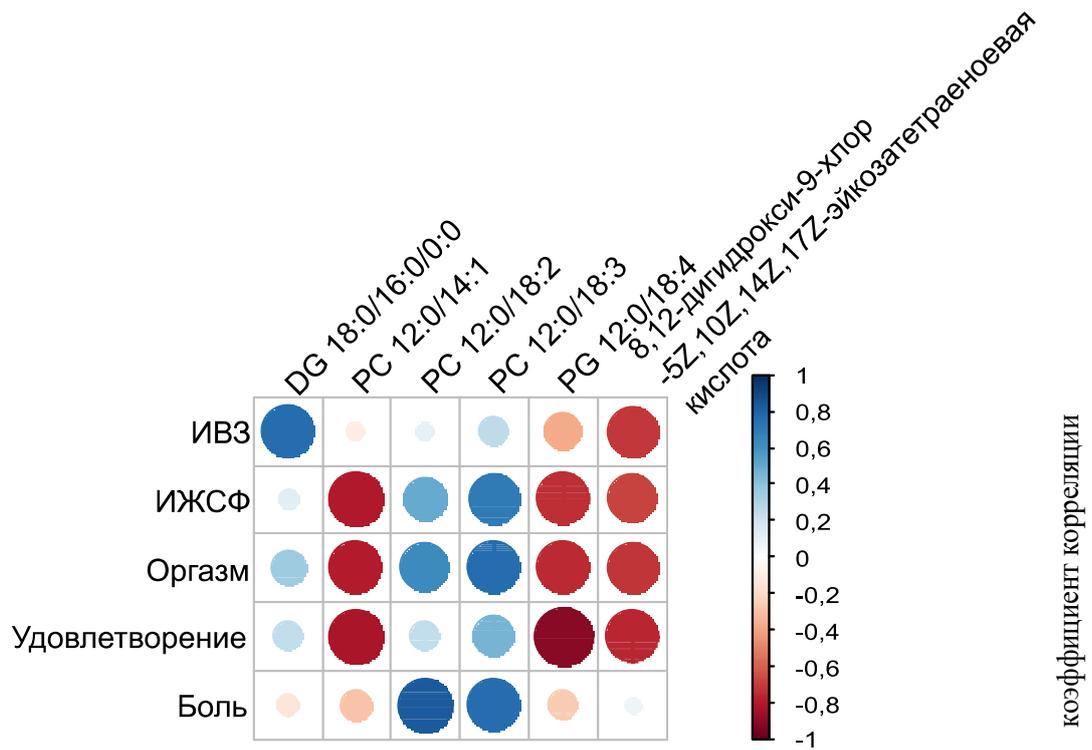


Рисунок 3.28 - Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик группы 3.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование показало, что вагинальные симптомы часто беспокоят женщин в период постменопаузы. В связи с чем необходимо их активное выявление для своевременного лечения и поддержания полноценного качества жизни и сексуальной функции в период климактерия. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит не только к появлению вагинальных симптомов, но и к изменениям в структуре и функции половых путей. Изменения включают в себя истончение эпителия влагалища, вульвы, снижение секреции, повышению pH.

Одним из вагинальных симптомов является диспареуния, которая тесно связана с сексуальной функцией. Диспареуния может сопровождаться посткоитальными кровотечениями и вторичным вагинизмом, что может повлечь за собой уклонение от сексуальных контактов, беспокойство и потерю сексуального желания из-за ожидания боли при половом акте [102,103]. Согласно данным Kingsberg S. A. диспареунию отмечают до 44% женщин в постменопаузе [11]. В нашем исследовании, суммировав ответы по симптомам сухость, жжение, боль во время полового акта, зуд (вопросы 1-5) и условно оценив тяжесть ВВА, видим, что структура популяции довольно сильно отличается по этому показателю в Москве и на Кавказе. Так, в Московском регионе нет пациенток с баллами выше 6, в то время как в Северо-Кавказских регионах их 12, 7% (КЧР), 14,5% (Дагестан) и 13,5% (Чечня). В то же время доля женщин, не испытывающих или почти не испытывающих симптомы ВВА на Кавказе составляет 54,9%, 52,1% и 53,6% соответственно, а в Москве всего 12,9%.

Основными факторами риска развития ВВА по данным литературы считаются злоупотребление алкоголем, двусторонняя овариэктомия, снижение частоты половых контактов и воздержания, курение [20], [21]. Интересно, что индекс массы тела не коррелирует с возникновением ГУМС по данным одних исследователей [102] и, напротив, напрямую коррелирует по данным других [103]. 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 (0-1 балл), 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. Разница в родоразрешении – естественные или оперативные роды – не коррелирует со степенью атрофии, соотношение одинаковое у женщин с легкой степенью атрофии (1-2 балла), и с высокой (7-14 баллов). По данным ИМТ – также не получено статистически значимой корреляции с тяжестью симптомов ВВА. ВВА является серьезной проблемой в гинекологической практике из-за ее очень широкого распространения и значительного негативного влияния на качество жизни женщин. Учитывая, что это хроническое и прогрессирующее заболевание, легко понять, насколько принципиально важным является поиск эффективных терапевтических альтернатив для этих пациентов. Важно найти инновационные инструменты, которые могут быть полезны в этой области. Признаки и симптомы ВВА, включая диспареунию, сухость, раздражение слизистых оболочек, зуд и дизурию, как правило, ухудшаются в течение 4–5 лет после менопаузы. В ряде работ посредством онлайн-опросов было проанализировано 56000 женщин с симптомами ВВА, и обнаружено, что сухость (55% участников), диспареуния (44%) и раздражение (37%) являются наиболее частыми симптомами [17, 18].

Местное гормональное лечение считается стандартом терапии постменопаузальных вагинальных симптомов, способствуя восстановлению целостности эпителия, вагинальной флоры и улучшению симптомов ВВА. Также было показано, что низкие дозы вагинального эстрогена превосходят системную терапию в улучшении вульвовагинальных симптомов [19]. Это лечение, однако, связано с плохой комплаентностью из-за многократного и неудобного самостоятельного применения и увеличения выделений из влагалища, а также частым отказом пациенток от длительной терапии в связи с гормонофобией. Также противопоказано назначение местных эстрогенов женщинам с раком молочной

железы, эстроген-чувствительными опухолями и тромбоэмболиями в анамнезе, подчеркивая необходимость альтернативных методов лечения.

В контексте персонифицированной терапии симптомов ВВА использование физических методов лечения, основанных на использовании таких энергий, как динамическая квадрупольная радиочастота и фракционное лазерное лечение стало альтернативными вариантами в борьбе с вульвовагинальными симптомами [16, 20]. Данные эффекты достигнуты путем ремоделирования коллагена, усиления васкуляризации [20] и восстановления вагинальной флоры до пременопаузального состояния с преобладанием лактобацилл [21]. Rafaella Rêgo Maia и соавт. в 2022 году на когорте из 30 женщин в постменопаузе провели оценку клинических и гистологических изменений, вызванных фракционным радиочастотным воздействием (FRF) и микронидлингом тканей вульвы, выполненном с помощью системы дермароллеров. Авторы путем гистологического анализа биопсийного материала больших половых губ доказали высокую эффективность физических методов воздействия при ВВА. В образцах ткани, полученных от женщин группы FRF, отмечалось значительное увеличение количества фибробластов, кровеносных сосудов и жировой ткани ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, образцы ткани групп FRF и микронидлинга показали более высокую экспрессию коллагена III типа и виментина при иммуногистохимическом анализе ($p < 0,05$) [22].

Вагинальное радиочастотное воздействие с помощью аппарата EVA (Novaclinical, Италия) влагалищной насадкой с использованием технологии ДКРЧ представляет собой инновационную и минимально инвазивную терапию для лечения симптомов вульвовагинальной атрофии. Проведенное нами исследование продемонстрировало эффективность и полную безопасность данного терапевтического подхода. В современных исследованиях отмечается статистически значимое улучшение всех вульвовагинальных симптомов и половой функции пациенток, прошедших курс ДКРЧ. Это заключение делается сразу после лечения, а также имеет тенденцию оставаться в силе при длительном наблюдении. Так Franco Vicariotto и соавт. в своем исследовании достигли хорошей

эффективности при использовании ДКРЧ, сохраняющейся до 12 месяцев, на фоне отсутствия побочных эффектов [16].

Таким образом, полученные в результате нашей работы данные подтверждают эффективность вагинального ДКРЧ, и может быть использовано не только для женщин с атрофией половых органов, связанной с менопаузой, но и для женщин, перенесших рак молочной железы, для которых ряд ограничений в возможностях применения гормональной терапии затрудняют лечение.

Ни одно исследование на данном этапе не смогло определить прогностические характеристики ответа на динамическую квадриполярную радиочастотную терапию. В проведенном исследовании нам удалось не только продемонстрировать высокую эффективность метода ДКРЧ по сравнению с применением гормональной местной терапии, но и обозначить статистически значимые сроки для проведения повторного курса терапии для пациенток с ВВА. Таким образом, повторные курсы рекомендованы к повторению через 6-9 мес.

Стратегия, основанная на своевременном повторении сеансов терапии ДКРЧ у данного контингента пациенток, позволит добиться стойкой ремиссии заболевания и качества жизни, а также снизить гормональную нагрузку и связанные с ней риски. Это может быть важно для более индивидуальной терапии вульвовагинальной атрофии и будет являться следующим шагом на пути решения данной проблемы.

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. При использовании ДКРЧ мы обнаружили схожие процессы, вызванные воздействием радиочастотной волны

на коллаген, входящий в состав соединительной ткани влагалищной стенки. 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 [133].

Нами была обнаружена важная роль 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислоты в смывах влагалища. Этот эйкозаноид, полученный в результате метаболизма арахидоновой кислоты может играть роль в регуляции воспаления и иммунных реакций в тканях влагалища. В целом известно, что эйкозаноиды, такие как простагландины и лейкотриены, играют решающую роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов в женской репродуктивной системе, включая овуляцию, имплантацию, беременность и роды. Например, простагландины, продуцируемые телом и шейкой матки, участвуют в иницировании и течении родов, а лейкотриены вовлечены в патогенез эндометриоза и других гинекологических заболеваний. В то время как конкретная роль 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислоты в физиологии и патологии влагалища еще предстоит определить, ее потенциальное участие в регуляции воспаления и иммунных реакций позволяет предположить, что это может быть релевантной молекулой для изучения в контексте вагинального здоровья [134]. Влагалище представляет собой сложный и динамичный орган, который подвергается циклическим изменениям в ответ на гормональные колебания и населен разнообразными микробными сообществами [14]. Состав и активность этой микробиоты могут влиять на здоровье и заболевания влагалища, а дисбактериоз или дисбаланс в этих сообществах связаны с такими состояниями, как бактериальный вагиноз и вагинальные дрожжевые инфекции. Учитывая известную роль арахидоновой кислоты и ее метаболитов в воспалении и иммунной регуляции, возможно, что, 12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислота

может играть роль в модуляции иммунных реакций или микробных сообществ во влагалище.

Кроме того, еще одно статистически значимое соединение - диметиламид LTB₄ (LTB₄-DM) представляет собой синтетическое производное лейкотриена B₄ (LTB₄), мощного провоспалительного эйкозаноида, который участвует в различных физиологических и патологических процессах, включая иммуномодуляцию, воспаление и инфекцию [135]. LTB₄-DM может оказывать противомикробное и иммуномодулирующее действие на влагалище, что может сделать его перспективным кандидатом для разработки новых методов лечения гинекологических инфекций [136].

Статистически значимое соединение PG 12:0/18:4 относится к простагландину E₁ (PGE₁), который представляет собой эйкозаноид, полученный в результате метаболизма арахидоновой кислоты, и играет критическую роль в регуляции различных физиологических процессов в женских половых путях [17]. В матке PGE₁ участвует в регуляции менструального цикла, имплантации и родах. Во время менструального цикла PGE₁ действует совместно с другими гормонами, чтобы подготовить матку к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Во влагалище PGE₁ участвует в регуляции вагинальной смазки и предотвращении сухости влагалища, которая является распространенным симптомом менопаузы, что и показывают наши данные. Было высказано предположение, что PGE₁ может быть полезным терапевтическим средством для лечения сухости влагалища и других симптомов менопаузы. В целом, PGE₁ играет критическую роль в регуляции различных физиологических процессов в женских половых путях, и его нарушение регуляции связано с различными гинекологическими расстройствами, включая бесплодие, эндометриоз и преждевременные роды [137].

Статистически значимый липид PC 12:0/14:1 относится к классу фосфатидилхолинов, типу фосфолипидов, являющихся основным компонентом клеточных мембран. Фосфатидилхолин присутствует во всех тканях, включая женские половые пути, и исследования показывают, что они могут играть большую

роль в различных процессах, связанных с репродуктивным здоровьем женщин [138].

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, способствует этим увеличению количества фибробластов, росту кровеносных сосудов (неоангиогенезу) 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 настороженностью.

Очень важным отличием группы ДКРЧ от группы местного лечения эстрогенами явилось выделение у нее двух специфических липидов: Ацетил – Д – карнитин и N-гексаноил-гомосеринлактон.

N-гексаноилгомосеринлактон (C6-HSL) представляет собой тип молекулы-аутоиндуктора, который играет важную роль в регуляции экспрессии генов у некоторых бактерий, особенно у грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*. Аутоиндукторы — это небольшие сигнальные молекулы, которые вырабатываются и высвобождаются бактериями для связи с другими бактериями в их популяции посредством процесса, называемого чувством кворума [139]. Чувство кворума позволяет бактериям отслеживать плотность своей популяции и координировать свое поведение в ответ на изменения в окружающей среде. Когда концентрация молекул-аутоиндукторов, таких как C6-HSL, достигает определенного порога, это вызывает изменения в экспрессии генов и поведении, которые координируются во всей популяции бактерий.

Исследования показали, что *G. vaginalis* и другие бактерии, связанные с БВ, продуцируют аутоиндукторы, в том числе N-ацилгомосеринлактоны, которые могут модулировать экспрессию факторов вирулентности и образование биопленок [140]. Было высказано предположение, что чувство кворума может играть роль в переходе от здорового микробиома влагалища к дисбиотическому, а также в сохранении БВ.

Кроме того, воспаление вагинального эпителия может влиять на чувство кворума в вагинальной микробиоте. Например, исследование, опубликованное в *Journal of Infectious Diseases*, показало, что вагинальные эпителиальные клетки могут продуцировать сигнальные молекулы, которые могут модулировать чувство кворума у *G. vaginalis*, потенциально влияя на его поведение во вагинальной среде [141]. В целом, хотя роль чувства кворума во влагалище все еще является областью активных исследований, есть основания полагать, что оно может играть роль в патогенезе бактериального вагиноза и регуляции вагинальной микробиоты.

Таким образом можно предположить, что терапия ДКРЧ путем регуляции местного воспалительного ответа способствует нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по данному терапевтическому эффекту с применением эстрогенов. Прямая корреляционная зависимость таких субъективных характеристик, как лубрикация и чувство удовлетворения и метаболита С6-HSL, наглядно отображают нормализацию вагинального биотопа в результате терапии ДКРЧ.

Ацетил-D-карнитин (ALCAR) представляет собой природное производное аминокислоты, которое участвует в энергетическом обмене и транспорте липидов в организме. Он синтезируется в митохондриях, клеточных органеллах, ответственных за выработку энергии, и играет роль в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану. ALCAR изучали на предмет его потенциальной роли в лечении женской сексуальной дисфункции. Исследование, опубликованное в *Журнале женского здоровья*, показало, что добавки ALCAR улучшают сексуальную функцию, включая возбуждение и лубрикацию, у женщин

с гипоактивным расстройством полового влечения [142]. Было показано, что ALCAR может усиливать функцию нервов и кровеносных сосудов, участвующих в сексуальной реакции, он может иметь потенциальное терапевтическое применение при лечении вульводинии, хронического болевого расстройства, поражающего вульву или наружные половые органы у женщин [143].

Интерес представляет результат корреляционного анализа второй группы, включающей как терапевтическое воздействие ДКРЧ, так и местное применение эстрогенов. Данная стратегия лечения отображает совокупность патогенетических механизмов радиоволнового и гормонального воздействия. 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 отображают позитивный вклад воспалительного ответа, описанного нами выше. Сильная же прямая корреляционная связь рН и FАНFA 18:0/5-O-18:0 и средняя для LPC 0-20:0 – отображают воздействие проводимой комбинированной терапии на микробиом влагалища.

Лизофосфатидилхолин (LPC) представляет собой тип фосфолипидов, который играет решающую роль в различных физиологических и патологических процессах в организме человека. Было показано, что LPC участвует в регуляции воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза, помимо других функций. В женской репродуктивной системе LPC был определен как важный игрок в вагинальном микробиоме, который играет решающую роль в поддержании здоровья влагалища. LPC 0-20:0 представляет собой специфическую форму LPC, которая, как было обнаружено, присутствует в значительных количествах во вагинальных выделениях здоровых женщин. Исследования показали, что уровни LPC 0-20:0 в вагинальных выделениях значительно выше у женщин со здоровым микробиомом влагалища по сравнению с женщинами с дисбактериозом или другими вагинальными инфекциями. Это говорит о том, что LPC 0-20:0 может играть роль в поддержании здорового микробиома влагалища [144].

Вагинальный микробиом состоит из сложного сообщества микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы. Эти микроорганизмы играют решающую роль в поддержании здоровья влагалища, регулируя pH, предотвращая колонизацию патогенными организмами и модулируя иммунный ответ. Нарушения вагинального микробиома, например, вызванные приемом антибиотиков или гормональными изменениями, могут привести к чрезмерному росту патогенных бактерий и повышенному риску вагинальных инфекций и других проблем с репродуктивным здоровьем [145]. Наличие корреляционной связи LPC 0-20:0 с pH в нашем исследовании подтверждает значимость лизофосфатидилхолинов в вагинальном микробиоме и его зависимость от воздействия ДКРЧ.

Эфиры жирных кислот и гидроксигирных кислот (FANFA) представляют собой недавно открытый класс липидов, которые, как было показано, играют важную роль в метаболизме и воспалении. Среди различных типов FANFA FANFA 18:0/5-0-18:0 является уникальным липидом, который, как было установлено, играет решающую роль в репродуктивном здоровье женщин. FANFA 18:0/5-0-18:0 вырабатывается жировой тканью и, как было установлено, играет роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также чувствительности к инсулину. Недавние исследования также показали, что FANFA 18:0/5-0-18:0 может играть роль в регулировании женской репродуктивной функции, включая функцию яичников, фертильность и исходы беременности. FANFA 18:0/5-0-18:0 присутствует во влагалище и может играть роль в регуляции вагинального микробиома [146–149].

Таким образом липидом группы комбинированного лечения (ДКРЧ и эстрогены) отображает те же процессы, которые описаны отдельно в группах изолированного радиоволнового лечения ДКРЧ и местной монотерапии эстрогенами, а именно увеличение воспалительного компонента, необходимого для достижения целей лечения ВВА и стабилизации микробиома влагалища.

Опираясь на полученные данные, можно предполагать, что ДКРЧ помимо терапевтических эффектов, опосредованных реализацией местного воспаления, оказывает влияние и на микробиом влагалища. Данное наблюдение доказывает, что

эффективность лечения ДКРЧ может быть сопоставима с применением эстрогенов, но исключает побочное воздействие последних.

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 каких-либо побочных эффектов и выявить основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп 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 рН 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, LTB4-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 СОКРАЩЕНИЙ

ВВА – вульвовагинальная атрофия

ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром

ДКРЧ – динамическая кадриполярная радиочастота

ИВЗ – Индекс вагинального здоровья

ИЖСФ (FSFI) – Индекс женской сексуальной функции

VSQ – Опросник вульвовагинальных симптомов

МС – Масс-спектрометрия

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хромаграфия

ГХ – газовая хроматография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тихомирова Е.В. Б.В.Е., Ф.-Н.О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе // Медицинский совет. 2020. Vol. 13. P. 91–96.
2. Lobo R.A. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects, Third Edition // Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects, Third Edition. 2007. P. 691
3. Аполихина И.А. Г.Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии // Медицинский совет. 2014. Vol. 9. P. 110–117.
4. Palma F. et al. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study // Maturitas. 2016 Jan;83:40-4.
5. Palacios S. et al. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region // Climacteric. 2010 Oct;13(5):419-28.
6. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Официальный сайт Росстата [Electronic resource].
7. Palacios S. et al. Impact Of Vulvovaginal Atrophy Of Menopause In Spanish Women: Prevalence And Symptoms According To The EVES Study // Sex Med. 2019 Jun;7(2):207-216.
8. Nappi R.E. et al. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study // Gynecological Endocrinology. 2019 May;35(5):453-459.
9. Levine K.B., Williams R.E., Hartmann K.E. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women // Menopause. 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):661-6.

10. Dennerstein L. et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition // *Fertility and Sterility*. 2002 Apr;77 Suppl 4:S42-8.
11. Nappi R.E. et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women // *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Aug 21;10:561.
12. Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. // *Climacteric*. 2012 Feb;15(1):36-44.
13. Vanaman Wilson M.J. et al. Histologic and Clinical Changes in Vulvovaginal Tissue After Treatment With a Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Device // *Dermatologic Surgery*. 2018 May;44(5):705-713.
14. Kingsberg S.A. et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: Findings from the REVIVE (REal women's VIEWS of treatment options for menopausal vaginal changEs) survey // *Journal of Sexual Medicine*. 2013 Jul;10(7):1790-9.
15. Kim H.-K. et al. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause // *J Menopausal Med*. 2015 Aug;21(2):65-71.
16. Mehta A., Bachmann G. Vulvovaginal complaints // *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Sep;51(3):549-55.
17. Portman D.J. et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society // *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063-8.
18. Nappi R.E. et al. The effect of vulvovaginal atrophy on women's quality of life from an Italian cohort of the EVES study // *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2020 May;40(4):512-519.

19. Kingsberg S.A. et al. WISDOM survey: Attitudes and behaviors of physicians toward vulvar and vaginal atrophy (VVA) treatment in women including those with breast cancer history // *Menopause*. 2019 Feb;26(2):124-131.
20. Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause –dawn of a new era? // *Climacteric*. 2015;18 Suppl 1:13-7.
21. Gandhi J. et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Dec;215(6):704-711.
22. Bachman G., Santen R.J. Genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy): Clinical manifestations and diagnosis // *Up To Date*. 2020.
23. Karakoç H., Uçtu A.K., Özerdoğan N. Genitourinary syndrome of menopause: Effects on related factors, quality of life, and self-care power // *Przegląd Menopauzalny*. 2019 Apr;18(1):15-22.
24. Wańczyk-Baszak J. et al. Genitourinary syndrome of menopause treatment using lasers and temperature-controlled radiofrequency // *Przegląd Menopauzalny*. 2018 Dec;17(4):180-184.
25. Biglia N. et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: Are we facing new and safe hopes? // *Clinical Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):413-20.
26. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women // *Journal of Women's Health*. 2010 Mar;19(3):425-32.
27. Gold E.B. et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age // *Am J Epidemiol*. 2000 Sep 1;152(5):463-73.
28. Weidlinger S. et al. Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause—a systematic review // *Climacteric*. 2021 Dec;24(6):551-559.

29. Sun X. et al. Association Between Parity and the Age at Menopause and Menopausal Syndrome in Northwest China // *Asia Pac J Public Health*. 2021 Jan;33(1):60-66.
30. Yaralizadeh M., Abedi P., Salehinejad P. Relationship between delivery modes and genitourinary syndrome among postmenopausal women // *Climacteric*. 2017 Aug;20(4):362-366.
31. Griffiths A. et al. Female genital tract morbidity and sexual function following vaginal delivery or lower segment caesarean section // *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2006 Oct;26(7):645-9.
32. Willhite L.A., O'Connell M.B. Urogenital atrophy: Prevention and treatment // *Pharmacotherapy*. 2001 Apr;21(4):464-80.
33. Erekson E.A. et al. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: A questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women // *Menopause*. 2013 Sep;20(9):973-9.
34. <https://www.menopause.org/publications/clinical-practice-materials/menopause-health-questionnaire>. сайт North American Menopause Society [Electronic resource].
35. <https://euroqol.org/euroqol/>. сайт рабочей группы EuroQoL [Electronic resource].
36. Hilditch J.R. et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: Development and psychometric properties // *Maturitas*. 1996 Jul;24(3):161-75.
37. Jenabi E. et al. Assessment of questionnaire measuring quality of life in menopausal women: A systematic review // *Oman Medical Journal*. 2015 May;30(3):151-6.
38. Alshiek J. et al. Vaginal Energy-Based Devices // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020 May;26(5):287-298.
39. Shin H., Shin H.S. Measurement of Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review // *West J Nurs Res*. 2012 Jun;34(4):475-503.

40. Paszkowski T. et al. Menopausal hormone therapy in questions and answers - A manual for physicians of various specialties // *Przegląd Menopauzalny*. 2019 Apr;18(1):1-8.
41. Kim J.E. et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases // *Sci Rep*. 2020 Nov 26;10(1):20631.
42. Maki P.M. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: Effects of age at initiation and progestin use // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005 Jun;1052:182-97.
43. Beauchamp P.J. Estrogen replacement therapy. Universal remedy for the postmenopausal woman? // *Postgrad Med*. 1984 May 15;75(7):42-9, 52-3.
44. Rossouw J. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
45. Ravnikar V.A. Compliance with hormone therapy // *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1332-4.
46. Доброхотова Ю.Э. Х.С.А. Использование лубрикантов при вульвовагинальной атрофии. // *Мать и дитя*. 2018. Vol. 1, № 2. P. 163–167.
47. Krychman M.L. Vaginal Laxity Issues, Answers and Implications for Female Sexual Function // *Journal of Sexual Medicine*. 2016 Oct;13(10):1445-7.
48. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. 2021.
49. Labrie F. et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women // *Menopause*. Jan-Feb;16(1):30-6.

50. LeBlanc E.S. et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms // *Menopause*. 2014 Nov;21(11):1197-203.
51. Franco O.H. et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Jun 21;315(23):2554-63.
52. Мазитова М.И. М.Р.Р. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современный подход к лечению // *Гинекология*. 2022. Vol. 22, № 5. P. 16–20.
53. Tanna N. et al. Specialist menopause care for breast cancer survivors // 6th Amsterdam Menopause and Women's Health Symposium. 2010.
54. Sokol E.R., Karram M.M. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy // *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1102-7.
55. Cruz V.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO 2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women // *Menopause*. 2018 Jan;25(1):21-28.
56. Tadir Y. et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies // *Lasers Surg Med*. 2017 Feb;49(2):137-159.
57. Paraiso M.F.R. et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial // *Menopause*. 2020 Jan;27(1):50-56.
58. Siliquini G.P. et al. Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women // *Climacteric*. 2017 Aug;20(4):379-384.
59. Оразов М.Р. Д.Г.А., Т.Л.Р. Ремоделирующая лазерная терапия влагалища при генитоуринарном менопаузальном синдр // *Хирургическая практика*. 2018. Vol. 1. P. 22–37.

60. Alexiades M. Device-based treatment for vaginal wellness // *Semin Cutan Med Surg.* 2018 Dec;37(4):226-232.
61. Alexiades M.R. Fractional Co2 Laser Treatment of the Vulva and Vagina and the Effect of Postmenopausal Duration on Efficacy // *Lasers Surg Med.* 2021 Feb;53(2):185-198.
62. Digesu G.A. et al. The energy based devices for vaginal “rejuvenation,” urinary incontinence, vaginal cosmetic procedures, and other vulvo-vaginal disorders: An international multidisciplinary expert panel opinion // *Neurourology and Urodynamics.* 2019 Mar;38(3):1005-1008.
63. Ahluwalia J., Avram M.M., Ortiz A.E. Lasers and energy-based devices marketed for vaginal rejuvenation: A cross-sectional analysis of the MAUDE database // *Lasers Surg Med.* 2019 Oct;51(8):671-677.
64. Buttini M.J., Maher C. The first published randomised controlled trial of laser treatment for vaginal atrophy raises serious questions // *Medical Journal of Australia.* 2018 Nov 5;209(9):376-377.
65. Malerich S.A. et al. Radiofrequency: An update on latest innovations // *Journal of Drugs in Dermatology.* 2014 Nov;13(11):1331-5.
66. Sekiguchi Y. et al. Laxity of the vaginal introitus after childbirth: Nonsurgical outpatient procedure for vaginal tissue restoration and improved sexual satisfaction using low-energy radiofrequency thermal therapy // *J Womens Health.* 2013 Sep;22(9):775-81.
67. Dillon B., Dmochowski R. Radiofrequency for the treatment of stress urinary incontinence in women. // *Curr Urol Rep.* 2009 Sep;10(5):369-74.
68. Appell R.A. et al. Transurethral radiofrequency energy collagen micro-remodeling for the treatment of female stress urinary incontinence // *Neurourol Urodyn.* 2006;25(4):331-6.

69. Leibaschoff G. et al. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TTCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms // *Surg Technol Int*. 2016 Oct 26;29:149-159.
70. Lalji S., Lozanova P. Evaluation of the safety and efficacy of a monopolar nonablative radiofrequency device for the improvement of vulvo-vaginal laxity and urinary incontinence // *J Cosmet Dermatol*. 2017 Jun;16(2):230-234.
71. Millheiser L.S. et al. Radiofrequency Treatment of Vaginal Laxity after Vaginal Delivery: Nonsurgical Vaginal Tightening // *Journal of Sexual Medicine*. 2010 Sep;7(9):3088-95.
72. Desai S.A., Kroumpouzou G., Sadick N. Vaginal rejuvenation: From scalpel to wands (Figure presented.) // *Int J Womens Dermatol*. 2019 Mar 7;5(2):79-84.
73. Hamori C.A. Aesthetic surgery of the female Genitalia: Labiaplasty and beyond // *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct;134(4):661-673.
74. Alinsod R. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency for Atrophic Vaginitis and Dyspareunia // *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Nov-Dec;22(6S):S226-S227.
75. Alinsod R.M. Temperature Controlled Radiofrequency for Vulvovaginal Laxity: A Pilot Study. // *Dermatology Times*. 2016. Vol. 37, № 6.
76. Foley S.A. et al. Non-invasive labial correction: improvement of labial skin laxity and texture using Viora's V-ST handpiece // *Viora*. 2014. № 14.
77. Caruth J.C. Evaluation of the Safety and Efficacy of a Novel Radiofrequency Device for Vaginal Treatment // *Surg Technol Int*. 2018 Jun 1;32:145-149.
78. Magon N., Alinsod R. ThermiVa: The Revolutionary Technology for Vulvovaginal Rejuvenation and Noninvasive Management of Female SUI // *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2016 Aug;66(4):300-2.

79. Vicariotto F., Raichi M. Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvo-vaginal atrophy and other genitourinary symptoms: First experiences with a novel dynamic quadripolar device // *Minerva Ginecol.* 2016 Jun;68(3):225-36.
80. Vicariotto F. et al. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety // *Minerva Ginecol.* 2017 Aug;69(4):342-349.
81. Kamilos M.F., Borrelli C.L. New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency // *Einstein (Sao Paulo).* 2017 Oct-Dec;15(4):445-451.
82. Krychman M. et al. Effect of Single-Treatment, Surface-Cooled Radiofrequency Therapy on Vaginal Laxity and Female Sexual Function: The VIVEVE I Randomized Controlled Trial // *Journal of Sexual Medicine.* 2017 Feb;14(2):215-225.
83. Kolodchenko Y. Nonablative, Noncoagulative Multipolar Radiofrequency and Pulsed Electromagnetic Field Treatment Improves Vaginal Laxity and Sexual Function // *Women's Health Reports.* 2021 Jul 27;2(1):285-294.
84. Sarmiento A.C. et al. Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women // *Clinics.* 2020. Vol. 75.
85. Kent D.E., Bernardy J. Safety and mechanism of action of noninvasive radiofrequency treatment for vaginal laxity: Histological study in the swine vaginal model // *J Cosmet Dermatol.* 2020 Jun;19(6):1361-1366.
86. Kinney B.M., Kanakov D., Yonkova P. Histological examination of skin tissue in the porcine animal model after simultaneous and consecutive application of monopolar radiofrequency and targeted pressure energy // *J Cosmet Dermatol.* 2020 Jan;19(1):93-101.

87. Kim J.H. et al. Pilot study of radiofrequency thermal therapy performed twice on the entire vaginal wall for vaginal laxity // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Nov;254:159-163.
88. Alexiades M., Berube D. Randomized, blinded, 3-arm clinical trial assessing optimal temperature and duration for treatment with minimally invasive fractional radiofrequency // *Dermatologic Surgery*. 2015 May;41(5):623-32.
89. Choi Y.J. et al. The safety and efficacy of a combined diode laser and bipolar radiofrequency compared with combined infrared light and bipolar radiofrequency for skin rejuvenation // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 Mar-Apr;78(2):146-52.
90. Photiou L. et al. Review of non-invasive vulvovaginal rejuvenation // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Apr;34(4):716-726.
91. Hoss E., Kollipara R., Fabi S. Noninvasive Vaginal Rejuvenation: Radiofrequency Devices // *Skinmed*. 2019 Nov 1;17(6):396-398.
92. Romero-Otero J. et al. Radiofrequency-Based Devices for Female Genito-Urinary Indications: Position Statements From the European Society of Sexual Medicine // *Journal of Sexual Medicine*. 2020 Mar;17(3):393-399.
93. Qureshi A.A., Tenenbaum M.M., Myckatyn T.M. Nonsurgical Vulvovaginal Rejuvenation with Radiofrequency and Laser Devices: A Literature Review and Comprehensive Update for Aesthetic Surgeons // *Aesthetic Surgery Journal*. 2018 Feb 15;38(3):302-311.
94. Karcher C., Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices // *International Journal of Women's Dermatology*. 2016 Jun 21;2(3):85-88.
95. Juhász M.L.W., Korta D.Z., Mesinkovska N.A. Vaginal Rejuvenation: A Retrospective Review of Lasers and Radiofrequency Devices // *Dermatologic Surgery*. 2021 Apr 1;47(4):489-494.

96. Mano N., Goto J. Biomedical and biological mass spectrometry // *Analytical Sciences*. 2003 Jan;19(1):3-14.
97. Mass spectrometry desk reference // *Choice Reviews Online*. 2001. Vol. 38, № 08.
98. Hajduk J., Matysiak J., Kokot Z.J. Challenges in biomarker discovery with MALDI-TOF MS // *Clinica Chimica Acta*. Elsevier, 2016. Vol. 458. P. 84–98.
99. Yi J. et al. Direct MALDI-TOF profiling of gingival crevicular fluid sediments for periodontitis diagnosis // *Talanta*. Elsevier B.V., 2021 Apr 1;225:121956.
100. Pujos-Guillot E. et al. Mass spectrometry-based metabolomics for the discovery of biomarkers of fruit and vegetable intake: Citrus fruit as a case study // *J Proteome Res*. 2013 Apr 5;12(4):1645-59.
101. Petricoin E.F. et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer // *The Lancet*. Elsevier, 2002. Vol. 359, № 9306. P. 572–577.
102. Patrie S.M., Roth M.J., Zhang J. Top-Down Mass Spectrometry for Protein Molecular Diagnostics and Biomarker Discovery // *Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery*. Elsevier Inc., 2013. P. 313–332.
103. Djukovic D., Nagana Gowda G.A., Raftery D. Mass Spectrometry and NMR Spectroscopy-Based Quantitative Metabolomics // *Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery*. Elsevier Inc., 2013. P. 279–297.
104. Pearce R.W., Kodger J. V., Sandler Y.I. A liquid chromatography tandem mass spectrometry method for a semiquantitative screening of cellular acyl-CoA // *Anal Biochem*. Academic Press, 2022. Vol. 640. P. 114430.
105. Buck M.D. et al. Metabolic Instruction of Immunity // *Cell*. 2017. Vol. 169, № 4.
106. Fénichel P. et al. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease // *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2210.
107. Horgan R.P., Kenny L.C. Omic technologies: proteomics and metabolomics // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011. Vol. 13.

108. Priputnevich T. V. et al. MASS-SPECTROMETRY IN MICROBIOLOGICAL PRACTICE OF SCIENTIFIC CENTRE OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY // Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2016. № 1.
109. Horgan R.P., Kenny L.C. ‘Omic’ technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics // The Obstetrician & Gynaecologist. 2011. Vol. 13, № 3.
110. Ilija G. et al. The use of mass spectrometry in obstetric and gynecology // Central European Journal of Chemistry. 2013. Vol. 11, № 5.
111. Zhang A. et al. Metabolomics for Biomarker Discovery: Moving to the Clinic // Biomed Res Int. 2015. Vol. 2015.
112. Smilowitz N.R. et al. Multiple Biomarker Approach to Risk Stratification in COVID-19 // Circulation. 2021 Mar 30;143(13):1338-1340.
113. Taylor D.R. Using biomarkers in the assessment of airways disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mosby, 2011. Vol. 128, № 5. P. 927–934.
114. Esen M. et al. Mechanisms of Staphylococcus aureus induced apoptosis of human endothelial cells // 2001 Dec;6(6):431-9.
115. Faour W.H. et al. Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies // Inflammation Research. 2022 Jan;71(1):39-56.
116. He Y. et al. Intervention mechanism of repeated oral GABA administration on anxiety-like behaviors induced by emotional stress in rats // Psychiatry Res. 2019 Jan;271:649-657.
117. Nishiga M. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives // Nature Reviews Cardiology. 2020 Sep;17(9):543-558.
118. Maffei S., Vassalle C., Guiducci L. Dyspareunia incidence in Italian women with vulvo-vaginal atrophy // Climacteric. 2016. Vol. 19.

119. Kazakova S.N. et al. LYPIDOME ANALYSIS OF CERVICOVAGIANL FLUID IN PATIENTS WITH VULVOVAGINAL ATROPHY UNDER EXPOSURE TO DYNAMIC QUADRIPOlar RADIOFREQUENCY // Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation). 2022. Vol. 2022, № 12:132-138.
120. Ke Y. et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA // Horm Mol Biol Clin Investig. 2015 Dec;24(3):117-29.
121. Putri S.P. et al. Current metabolomics: Technological advances // Journal of Bioscience and Bioengineering. 2013 Jul;116(1):9-16.
122. German J.B., Hammock B.D., Watkins S.M. Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health // Metabolomics. 2005 Mar;1(1):3-9.
123. Zhang A., Sun H., Wang X. Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for disease: A systematic review // Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2012 Sep;404(4):1239-45.
124. Han X., Gross R.W. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: A bridge to lipidomics // Journal of Lipid Research. 2003 Jun;44(6):1071-9.
125. Lagarde M. et al. Lipidomics is emerging // Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2003 Nov 15;1634(3):61.
126. Quehenberger O., Dennis E.A. The Human Plasma Lipidome // New England Journal of Medicine. 2011 Nov 10;365(19):1812-23.
127. Shevchenko A., Simons K. Lipidomics: Coming to grips with lipid diversity // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2010 Aug;11(8):593-8.
128. Orešič M., Hänninen V.A., Vidal-Puig A. Lipidomics: a new window to biomedical frontiers // Trends Biotechnol. 2008 Dec;26(12):647-52.

129. Horgan R.P. et al. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research // BJOG. 2009. Vol. 116, № 2. P. 173–181.
130. Veyrat-Durebex C. et al. Metabolomics and Lipidomics Profiling of a Combined Mitochondrial Plus Endoplasmic Reticulum Fraction of Human Fibroblasts: A Robust Tool for Clinical Studies // J Proteome Res. 2018 Jan 5;17(1):745-750.
131. Palacios S., Mejía A., Neyro J.L. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause // Climacteric. 2015;18 Suppl 1:23-9.
132. Salvatore S. et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: A pilot study // Climacteric. 2014 Aug;17(4):363-9.
133. Казакова С.Н. et al. Липидомный анализ цервикагинальной жидкости у пациенток с вульвовагинальной атрофией при воздействии динамической квадрупольной радиочастоты // Акушерство и гинекология. 2022. № 12. P. 132–139.
134. Powell W.S., Rokach J. Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-EETE // Prog Lipid Res. 2005. Vol. 44, № 2–3. P. 154–183.
135. Crooks S.W., Stockley R.A. Leukotriene B4 // Int J Biochem Cell Biol. 1998. Vol. 30. P. 173–178.
136. Borgdorff H. et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 7. P. 1–17.
137. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors // Journal of Biological Chemistry. 2007. Vol. 282, № 16. P. 11613–11617.
138. Vance D.E., Vance J.E. Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes. 5th ed. / ed. Vance D.E., Vance J.E. Amsterdam: Elsevier Science, 2008. 624 p.

139. Schauder S. et al. The LuxS family of bacterial autoinducers: Biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule // *Mol Microbiol.* 2001. Vol. 41, № 2. P. 463–476.
140. Rutherford S.T., Bassler B.L. Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012. Vol. 2, № 11. P. 1–25.
141. Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases // *Journal of Infection.* 2003. Vol. 46, № 4. P. 207–214.
142. Steiner A.Z. et al. Effect of vaginal lubricants on natural fertility // *Obstetrics and Gynecology.* 2012. Vol. 120, № 1. P. 44–51.
143. Dehpahni M.F., Chehri K., Azadbakht M. Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study // *BioImpacts.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 33–42.
144. Mitchell C., Marrazzo J. Bacterial Vaginosis and the Cervicovaginal Immune Response // *American Journal of Reproductive Immunology.* 2014. Vol. 71, № 6. P. 555–563.
145. Mirmonsef P. et al. The Effects of Commensal Bacteria on Innate Immune Responses in the Female Genital Tract // *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011. Vol. 65, № 3. P. 190–195.
146. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health // *Frontiers in Endocrinology.* 2018. Vol. 9, № SEP.
147. Amabebe E., Anumba D.O.C. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae // *Frontiers in Immunology.* 2020 Sep 10;11:2184.
148. Amabebe E., Anumba D.O.C. Mechanistic Insights into Immune Suppression and Evasion in Bacterial Vaginosis // *Current Microbiology.* 2022 Feb 7;79(3):84.

149. Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli // *Frontiers in Medicine*. 2018. Vol. 5, № JUN.
150. Erekson E.A., Yip S.O., Wedderburn T.S., Martin D.K., Li F.Y., Choi J.N. et al. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2013; 20(9): 973-9.
151. Guillemin, F., Bombardier, C. and Beaton, D. (1993) Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46, 1417-1432. doi:10.1016/0895-4356(93)90142-N
152. Meston CM, Freihart BK, Handy AB, Kilimnik CD, Rosen RC. Scoring and interpretation of the FSFI: what can be learned from 20 years of use? *J Sex Med*. 2020;17(1):17–25. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.10.007>. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31735616.
153. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of female sexual dysfunction among Premenopausal Women: a systematic review and Meta-analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev*. 2016;4(3):197–212. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27871953.

Приложение 1.

Анкета для субъективной оценки степени тяжести вульвовагинальной атрофии в постменопаузе.

<p>Заполните таблицу, выбрав наиболее подходящий ответ, и обведите его.</p> <p>При ответах на следующие вопросы воспользуйтесь ключом, представленным ниже:</p> <p>0 - нет (никогда не испытывали)</p> <p>1 - несколько</p> <p>2 - умеренно</p> <p>3 - сильно</p>		
1	Испытываете ли Вы сухость в области вульвы и влагалища?	0 1 2 3
2	Испытываете ли Вы чувство жжения в области вульвы и влагалища?	0 1 2 3
3	Испытываете ли Вы зуд в области вульвы и влагалища?	0 1 2 3
4	Сексуальный контакт сопровождается неприятными ощущениями?	0 1 2 3
5	Как часто Вы испытывали боль после введения полового члена во влагалище за последние 4 недели?	0 1 2 3
6	Используете ли вы лекарственные препараты для лечения вышеперечисленных симптомов?	Да Нет
7	Если да, то какие?	
8	Как долго их используете?	

№	<p style="text-align: center;">ВОПРОС</p> <p style="text-align: center;">138</p>	ОТВЕТ
9	<p>Ваш возраст:</p> <p>1) 45-54 лет</p> <p>2) 55-65 лет</p> <p>3) 65 лет и старше</p>	1 2 3
10	<p>Вам известно о наличии ВВА у Вас в настоящее время?</p> <p>1) Да</p> <p>2) Нет</p> <p>3) Не знаю</p>	1 2 3
11	<p>Обращались ли вы с этой проблемой к врачу?</p> <p>1) Да</p> <p>2) Нет</p>	1 2
12	<p>Длительность менопаузы:</p> <p>1) 1-5 лет</p> <p>2) 5-10 лет</p> <p>3) более 10 лет</p>	1 2 3
13	<p>Укажите Ваш</p> <p style="text-align: right;">Вес</p> <p style="text-align: right;">Рост</p>	
14	<p>В настоящее время Вы курите?</p> <p>Стаж курения</p>	<p>Да</p> <p>Нет</p>

	Сколько сигарет в день?	
15	Количество родов через естественные родовые пути	
16	Количество кесаревых сечений	
17	Ваши роды проходили с применением акушерских оперативных пособий: 1) акушерские шипцы 2) вакуум экстракция плода 3) нет	1 2 3
18	Укажите пожалуйста вес детей при рождении	
19	Длительность лактации	
20	Были ли у Вас операции по поводу: 1) Удаления матки 2) Удаления яичников 3) Нет	1 2 3

Приложение 2.

Опросник вульвовагинальных симптомов (VSQ)

Данный опросник предназначен для оценки кожных симптомов в области вульвы у женщин. Кожа, окружающая влагалище, называется вульвой. Многие женщины испытывают дискомфорт в области вульвы в виде раздражения и зуда. Эти симптомы могут быть незначительными, но иногда могут быть серьезными. Ответьте на следующие вопросы о наличии/отсутствии симптомов за последнюю неделю. Максимальное количество баллов по VSQ – 20, что соответствует выраженному атрофическому процессу, имеющему непосредственное влияние на качество жизни пациентки.

№	Параметры оценки	Ответ	
	<i>За последние 7 дней беспокоил ли Вас:</i>		
1	Зуд в области вульвы /наружных половых органов?	Нет (0)	Да (1)
2	Жжение и покалывание в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
3	Боль в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
4	Раздражение в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
5	Сухость в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
6	Выделения из влагалища или в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
7	Неприятный запах исходящий от вульвы?	Нет (0)	Да (1)
8	Беспокоят ли Вас вышеуказанные симптомы, например, возможность их распространения, усугубления, рубцевания и т.д?	Нет (0)	Да (1)
9	Беспокоит ли Вас внешний вид ваших наружных половых органов?	Нет (0)	Да (1)
10	Расстраиваетесь ли Вы из-за наличия симптомов?	Нет (0)	Да (1)
11	Испытываете ли Вы смущение из-за симптомов?	Нет (0)	Да (1)

12	Влияют ли симптомы на ваше общение с окружающими людьми?	Нет (0)	Да (1)
13	Влияют ли симптомы на ваше желание общаться с окружающими людьми?	Нет (0)	Да (1)
14	Трудно ли Вам проявлять привязанность из-за наличия данных симптомов?	Нет (0)	Да (1)
15	Влияют ли данные симптомы на вашу повседневную активность?	Нет (0)	Да (1)
16	Влияют ли данные симптомы на ваше желание интимной близости?	Нет (0)	Да (1)
17	В настоящее время Вы живёте половой жизнью?		
	Нет → Спасибо за заполнение опросника!		
	Да → Ответьте, пожалуйста, на следующие 4 вопроса:		
18	Влияют ли эти симптомы на Ваши сексуальные отношения с партнером?	Нет (0)	Да (1)
19	Бывает ли у Вас боль при половых контактах?	Нет (0)	Да (1)
20	Испытываете ли Вы сухость при половых контактах?	Нет (0)	Да (1)
21	Бывают ли у Вас кровянистые выделения при половых контактах?	Нет (0)	Да (1)

Приложение 3.

Индекс женской сексуальной функции (ИЖСф)

Эти вопросы направлены на выявление особенностей Вашей сексуальности в течение предшествующих 4 недель.

Пожалуйста, ответьте на эти вопросы честно и ясно насколько возможно.

Ваши ответы будут сохраняться полностью конфиденциальными. В опроснике применяются следующие определения:

1. Половая активность может включать ласки, мастурбацию и половой акт.
2. Половой акт определен как включающий проникновение полового члена во влагалище.
3. Половое влечение (желание) или интерес - чувство, которое включает желание иметь половой опыт, чувство восприимчивости к сексуальному интересу со стороны партнера, к сексуальным размышлениям или фантазиям.
4. Половое возбуждение - чувства или ощущения, которые включают физические и психические аспекты полового возбуждения. Оно может включать чувства теплоты или других ощущений в гениталиях (половых органах), появление выделений (смазки) и/или сокращения мышц промежности.

Половое возбуждение включает его достижение как в процессе общения в общении с партнером, так и в процессе самоудовлетворения (мастурбации), и/или сексуальных фантазий.

1. Как часто Вы испытывали половое влечение или интерес в последние 4 недели?

[5] Почти всегда или всегда.

[4] В большинстве случаев (больше, чем в половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

2. Как Вы оценили бы ваш уровень (степень) полового влечения (желания) или интереса в последние 4 недели?
- [5] Очень высокий.
 - [4] Высокий.
 - [3] Умеренный.
 - [2] Низкий.
 - [1] Очень низкий или его не было.
3. Как часто Вы чувствуете себя активно сексуально «включенными» в течение полового контакта или общения в последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было.
 - [5] Почти всегда или всегда.
 - [4] Часто (больше, чем в половине случаев).
 - [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
 - [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
 - [1] Почти никогда или никогда.
4. Как бы Вы оценили уровень полового возбуждения в течение полового контакта в последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было.
 - [5] Очень высокий.
 - [4] Высокий.
 - [3] Умеренный.
 - [2] Низкий.
 - [1] Очень низкий или отсутствовал вообще.
5. Пробуждалась ли Ваша сексуальность в течение полового контакта в последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было.
 - [5] Почти всегда или всегда.
 - [4] Больше, чем в половине случаев.
 - [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.
6. Как часто Вы были удовлетворены вашим возбуждением {волнением} в течение полового акта или общения в последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда
7. Как часто появлялось увлажнение половых органов (влагалища) в процессе полового акта, за последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было. Никаких половых действий.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.
8. Насколько трудным было достижение увлажнения половых органов (влагалища) в начале полового акта в последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудным или невозможным.
- [2] Очень трудным.
- [3] Трудным.
- [4] Относительно трудным.
- [5] Не трудным.
9. Как часто появлялась необходимость в поддержании увлажнения половых органов (влагалища) до завершения полового акта в последние 4 недели?
- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.

- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

10. Насколько трудно было сохранить увлажнение половых органов до завершения полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общениа и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудно или невозможно.
- [2] Очень трудно.
- [3] Трудно.
- [4] Относительно трудно.
- [5] Нетрудно.

11. Как часто Вы достигали оргазма при половом возбуждении за последние 4 недели?

- [0] Общениа и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

12. Насколько трудным для Вас было достижение оргазма при половом контакте прошлые 4 недели?

- [0] Общениа и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудным или невозможным.
- [2] Очень трудным.
- [3] Трудным.
- [4] Относительно трудным.
- [5] Не трудным.

13. Насколько Вас удовлетворяли приемы и усилия, необходимые для достижения оргазма, за последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно одинаково удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

14. Вы были удовлетворены эмоциональной близостью между Вами и вашим партнером в процессе полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

15. Удовлетворены ли Вы были сексуальными отношениями с вашим партнером в течение последних 4 недель?

- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

16. Насколько удовлетворены Вы были сексуальной жизнью в целом в течение прошедших 4 недель?

- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Совсем неудовлетворена.

17. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе проникновения полового члена во влагалище за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

18. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе и/или после полового акта за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

19. Как бы Вы оценили величину (степень) дискомфорта или боли в процессе и/или после полового акта за прошедшие 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Очень высокая.

[2] Высокая.

[3] Умеренная.

[4] Низкая.

[5] Очень низкая или вообще отсутствовала.

Спасибо за завершение этого анкетного опроса.