

Хрипач Елизавета Аркадьевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТЕРАПИИ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО АТРОФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

**Научный руководитель:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии МИ РУДН,  
доктор медицинских наук

**Оразов  
Мекан Рахимбердыевич**

**Официальные оппоненты:**

руководитель поликлинического отделения  
МОНИИАГ, доктор медицинских наук,  
профессор

**Балан  
Вера Ефимовна**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

**Гречканев  
Геннадий Олегович**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1).

Защита диссертации состоится « » августа 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В постменопаузе, в состоянии гипоестрогении, женщины проводят более трети своей жизни (Nappi R.E., 2019). Дефицит эстрогенов ассоциирован с патологическими симптомами, влияющими на показатели здоровья, и новым физиологическим состоянием, к которому невозможно подготовиться заранее (Monteleone P., 2018; Merlino L., 2023). Происходящие изменения сказываются на качестве жизни пациенток, перешагнувших менопаузу, и наиболее ярко в этот период манифестируют вазомоторные и урогенитальные симптомы, которые буквально подчиняют себе жизнь женщины и ее судьбу.

Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия (ПМВА) — одно из самых распространенных нарушений, связанных с депривацией эстрогеновых влияний. По разным данным, урогенитальная атрофия в пери- и постменопаузе развивается у 36–90% женщин, тогда как в пременопаузе этот показатель не превышает 19% (Kingsber S.A., 2017; Alvisi S., 2019). В период от 50 до 79 лет хотя бы один симптом ПМВА имеет место у 41% женщин, в постменопаузе 66,3% женщин испытывают тяжелые вагинальные симптомы, 30,5% - вульварные, 11,2% - мочевые симптомы. При объективном исследовании ПМВА диагностируют более чем у 90% пациенток (Nappi R.E., 2019).

Описанные изменения крайне негативно влияют на сексуальную сферу жизни женщины, показатели ее здоровья, работоспособность и социальные связи (Nappi R.E., 2016; Alvisi S., 2019; Merlino L., 2023). По данным субанализа исследования Европейского эпидемиологического обзора по вульвовагиниту, качество жизни значимо отрицательно коррелирует с выраженностью симптомов ПМВА (Nappi R.E., 2019).

В отличие от вазомоторных симптомов, которые со временем проходят самостоятельно даже в отсутствие терапии, симптоматика ПМВА всегда продолжительна. Урогенитальные расстройства не только не исчезают, но без специального лечения продолжают прогрессировать в течение многих лет после наступления менопаузы (Оразов М.Р., 2022; Merlino L., 2023). При этом большинство пациенток стесняются обсуждать свои проблемы с врачом и терпят симптомы ПМВА молча, считая их неизбежным атрибутом процесса «увядания». Гиподиагностика и отсутствие своевременного начала терапии ПМВА остаются важной медико-социальной проблемой, далекой от своего решения (Nappi R.E., 2019). Исследователи Women's EMPOWER (Kingsber S.A. et al., 2020) пришли к выводу, что в рутинной практике лечение ПМВА назначают недопустимо редко (Merlino L., 2023). Разрыв между реальной частотой встречаемости ПМВА и редким ее выявлением на ранних стадиях создает предпосылки к тяжелому течению заболевания, нередко приводит к необратимым последствиям и неизбежно — к «катастрофическому» угнетению качества жизни (Оразов М.Р., 2022).

Диагноз ПМВА устанавливают на основании жалоб (или данных активного опроса), анамнестических сведений, результатов специального гинекологического исследования и рН-метрии, данных молекулярно-биологического исследования вагинального отделяемого на микроорганизмы – маркеры бактериального вагиноза или микробиологического исследования отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища (Клинические рекомендации МЗ РФ «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021). Для анализа влияния мочеполовых симптомов на качество жизни используют специальные опросники (Mension E., 2021; Benini V., 2022).

«Золотым стандартом» лечения ПМВА в России и мире признана локальная терапия эстрогенами. Этот метод лечения не имеет ограничений по возрасту и может быть назначен вплоть до самой старости (Клинические рекомендации МЗ РФ «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021; Naumova I., 2018). Несмотря на доказанную безопасность локальной эстрогенотерапии, глобальная гормонофобия и опасения женщин по поводу менопаузальной гормонотерапии (МГТ) как таковой приводят к отказу от лечения или снижают его комплаентность, что негативно влияет на результат (Phillips N.A., 2018).

Особого подхода требуют пациентки со злокачественным заболеванием молочной железы. Поскольку любые гормональные методы (и локальная эстрогенотерапия, и системная МГТ) им противопоказаны, а эффективность симптоматических средств ограничена периодом применения, лечение не приводит к долговременным результатам. Все это требует продолжения поиска эффективных научно обоснованных альтернативных методов терапии ПМВА, способных противостоять урогенитальному старению.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время наибольший интерес в аспекте патогенеза ПМВА представляют изменения свойств соединительной ткани и ее компонентов. Так, генетически детерминированное снижение соотношения коллагена типа I к коллагену типа III влечет за собой ухудшение прочности эпителиальной ткани (Bretas T.L.V., 2022). Коллаген IV типа - основное составное звено базальных мембран слизистых оболочек и сосудов. Он участвует в поддержании структуры ткани, в процессах ее регенерации и ремоделирования (Karsdal M.A., 2016; Bretas T.L.V., 2022) В исследованиях последних лет показано, что развитию стрессового недержания мочи могут предшествовать процессы разрушения эластина и снижение количества специфического коллагена IV типа (Павлов В.Н., 2017).

Большой интерес для исследователей в аспекте ПМВА представляют промежуточные филаменты тканей, имеющих мезодермальное происхождение (в том числе соединительной). Промежуточные филаменты (в частности, виментин) участвуют в формировании цитоскелета и содержатся во всех клетках животных и бактерий. Белок виментин придает прочность и

целостность клеткам, обеспечивая устойчивость к механическому стрессу. При утрате виментина клетки становятся особо уязвимыми перед механическими повреждениями. Еще один белок промежуточных филаментов - десмин - образует связи между миофибриллами, десмосомами, ядерной оболочкой и сарколеммой в скелетных, сердечных и гладких мышцах. Мышечные волокна, лишенные десмина, быстро повреждаются (Phillips N.A., 2018).

Кровоснабжение - определяющее условие для функционирования всех без исключения органов и тканей, включая эпителий органов мочевыделительной и репродуктивной систем. Ухудшение микроциркуляции и ангиогенеза - факторы, влияющие на процессы старения кожи, слизистых и любых других органов и тканей (Гунин А.Г., 2014; Melincovici C.S., 2018). Маркером ангиогенной активности принято считать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который индуцирует ангиогенез. Связываясь с собственным рецептором (VEGFR), фактор роста эндотелия сосудов, среди прочих влияний, оказывает митогенное и проапоптотическое действие (Melincovici C.S., 2018).

Важно отметить значение про- и противовоспалительных цитокинов в развитии ПМВА. Провоспалительные цитокины оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов и лейкоциты, частично за счет усиления экспрессии молекул клеточной адгезии, которые облегчают миграцию последних в ткани. Повышение и активация молекул адгезии на эндотелиальных клетках способствуют прочной фиксации лейкоцитов к эндотелию сосудов, потенцируя их трансмиграцию и последующее повреждение тканей (Оразов М.Р., 2022).

Перспективный метод лечения ПМВА - лазерная модулирующая терапия, потенциально способная «обратить вспять» урогенитальное старение. К настоящему времени проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности использования у пациенток с вульвовагинальной атрофией (ВВА) лазеров, которые продемонстрировали улучшение показателей индекса вагинального здоровья (ИВЗ) вкуче с высокой удовлетворенностью пациенток результатами терапии (Weber M.A., 2015; Paraiso M.F.R., 2020).

Лазерная модулирующая терапия нивелирует симптоматику ПМВА — уменьшает сухость, жжение, зуд, диспареунию и явления дизурии, улучшает качество сексуальной жизни (Оразов М.Р., 2022; Salvatore S., 2015). В рандомизированных клинических исследованиях отмечено, что монотерапия СО<sub>2</sub>-лазером или ее сочетание с местным лечением эстрогенами позволяет более значимо уменьшить диспареунию, жжение и сухость в сравнении с результатами лечения исключительно эстрогенами (Paraiso M.F.R., 2020). Гистологическими и иммуногистохимическими (ИГХ) исследованиями с использованием лазера доказано ремоделирование вагинальной стенки у пациенток с ПМВА (Оразов М.Р., 2022), в клинических исследованиях подтверждены повышение плотности и эластичности тканей влагалища, результативное купирование симптомов ВВА (Paraiso M.F.R., 2020).

Однако не во всех работах доказана эффективность лазеротерапии по сравнению с плацебо, хотя последнее, как и любая тактика, дает некоторый результат (Cruff J., 2021; Li F.G., 2021; Quick A.M., 2022). Так, в исследовании Li F.G. et al. (2021) результаты модулирующей аблятивной лазеротерапии через год не отличались от плацебо. Среди побочных эффектов лазеротерапии ПМВА отмечаются незначительная болезненность и жжение во время сеанса, но в ходе лечения, на фоне уменьшения выраженности генитальной атрофии, интенсивность дискомфортных ощущений снижается (Pitsouni E., 2017; Vecorpi A., 2018; Pagano T., 2018).

Столь широкое разнообразие способов терапии ПМВА свидетельствует, что универсальный, «идеальный» способ ее лечения пока не разработан. Лазерная ремоделирующая терапия с помощью углекислого газа — один из многообещающих альтернативных способов борьбы с урогенитальным старением. В доступных литературных источниках описано позитивное влияние лазеротерапии на ремоделирование слизистой оболочки нижних половых путей, что, несомненно, улучшает показатели здоровья и качества жизни пациенток с ПМВА. Тем не менее, вопросы долговременной безопасности и результативности лечения требуют дальнейшего подтверждения.

Все вышеизложенное определило выбор темы и актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** улучшить исходы лечения и качество жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом.

**Задачи исследования:**

1. Выявить клинико-anamнестические факторы риска постменопаузального атрофического вагинита.
2. Установить основные клинические проявления постменопаузального атрофического вагинита, выявить структуру сексуальных дисфункций и оценить качество жизни пациенток изучаемой когорты.
3. Определить вклад нарушений ангиогенеза в патогенез постменопаузального атрофического вагинита.
4. Исследовать маркеры ремоделирования стенки влагалища (альфа-актин гладких миоцитов, виментин, десмин и коллаген IV типа) у пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом.
5. Определить механизм воздействия CO<sub>2</sub>-лазера на влагалищный эпителий при постменопаузальном атрофическом вагините.
6. Сравнить эффективность CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия и локальной гормонотерапии эстриолом в купировании симптомов постменопаузального атрофического вагинита.
7. Обосновать дифференцированный подход к выбору персонализированной терапии постменопаузального атрофического вагинита.

**Научная новизна исследования.** Расширены имеющиеся сведения о патогенезе постменопаузального атрофического вагинита. Получены приоритетные данные о факторах риска ПМВА. Установлена высокая распространенность сексуальных нарушений у пациенток изучаемой когорты, уточнена структура ассоциированных с ПМВА сексуальных дисфункций, подтверждена их связь со снижением качества жизни женщин.

Доказано, что морфофункциональным триггером постменопаузального атрофического вагинита служит снижение пролиферативной активности эпителиоцитов на фоне нарушений ангиогенеза. Выявлены закономерности, дополняющие современную парадигму патогенетической роли дефектной экспрессии промежуточных миофиламентов десмина, виментина, гладкомышечного миозина и коллагена IV типа в условиях выраженного воспалительного процесса в эпителии влагалища у пациенток с ПМВА.

На основании обобщения уникального клинического опыта доказаны преимущества использования лазерной ремодулирующей терапии у пациенток с преобладанием сексуальных дисфункций на фоне постменопаузального атрофического вагинита.

**Теоретическая и практическая значимость.** В результате проведенного исследования углублены современные представления о механизмах формирования постменопаузального атрофического вагинита. Научно обоснована перспективность использования лазерной ремодулирующей терапии в коррекции симптомов ПМВА и ассоциированных с ней сексуальных дисфункций.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования (клинические, морфологические, ИГХ) и терапии (СО<sub>2</sub>-лазерное воздействие).

Практическому здравоохранению предложена персонафицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с постменопаузальным атрофическим вагинитом с учетом наличия сексуальных дисфункций. Его использование на практике позволяет через 6 месяцев значимо снизить ( $p < 0,05$ ) частоту возврата субъективных симптомов после отмены курсовой терапии (вагинальных - в 2,2 раза, сексологических в 2,5 раза, мочевых в 5,4 раза), а также уменьшить ( $p < 0,001$ ) интенсивность проявлений атрофического вагинита (по шкале D. Barlow – в 2,7 раза, по шкале G. Bachmann - в 1,4 раза) за счет приоритетного выбора в пользу СО<sub>2</sub>-лазерного воздействия.

**Методология и методы исследования.** Настоящее открытое, сравнительное, независимое, проспективное клинко-морфологическое исследование было проведено в период 2020–2023 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) НУЗ «Дорожная клиническая больница имени Н.А. Семашко на

станции Люблино ОАО «РЖД» (гл. врач – А.М. Явися) и в клинике DEKA MEDICAL (ООО «Эстетические технологии» (гл. врач – В.Ю. Евдокимов).

Критериями включения в исследуемую группу послужили: верифицированный диагноз N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит; период ранней постменопаузы по шкале STRAW+10 (стадии +1a и +1b); отрицательные PAP и ВПЧ-тесты; отсутствие противопоказаний для использования локальной гормонотерапии и лазерного термолиза; наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: репродуктивный период по шкале STRAW+10 (стадии -4, -3a и -3b); отсутствие признаков ВВА; воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения; злокачественные опухоли органов репродуктивной системы; ВПЧ-индуцированные заболевания вульвы, шейки матки и влагалища (ЦИН, ВИН, ВАИН); аномальные кольпоскопические картины (наличие ацетобелого эпителия); верифицированный генитальный пролапс II и более степени выраженности по классификации POP-Q; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Всего было рандомизировано 190 пациенток в ранней постменопаузе (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Не соответствовали критериям включения 25 пациенток, 32 женщины не следовали рекомендациям лечащего врача, еще 19 отказались от участия в исследовании в связи со сменой места жительства. В общей сложности в исследовании приняли участие 114 пациенток (средний возраст  $52,04 \pm 1,48$  лет) с установленным диагнозом N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит, давших добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании



и использование в нем своих персональных данных. Исследование было одобрено этическим комитетом РУДН.

Общая когорта пациенток в зависимости от вида терапии была стратифицирована на две исследуемые группы. У пациенток I группы (n=59) в качестве терапии ПМВА использовали интравагинальное введение эстриола в дозе 0,5 мг (по 1 суппозиторию в сутки 4 недели, затем по 1 суппозиторию 2 раза в неделю в течение 8 недель). Во II группе (n=55) всем пациенткам проводили процедуру лазерного ремоделирования вульвовагинальной зоны на аппарате SmartXide2 V2LR Monalisa Touch; DEKA (Флоренция, Италия) в режиме 40/1000/1000/1 ST/DP. Оценку эффективности терапии осуществляли в динамике сразу по окончании курса лечения и через 6 месяцев после отмены терапии. Суммарная длительность периода наблюдения составила 9 месяцев. В группу клинического и морфологического контроля (n=30) вошли женщины в ранней постменопаузе без верифицированного диагноза N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит (после обследования согласно действующим клиническим рекомендациям), которым производили реконструктивные операции на тазовом дне.

Объективизацию клинических проявлений ПМВА у пациенток изучаемой когорты проводили с использованием 5-балльной шкалы D. Barlow, где 1 балл характеризует ПМВА как «незначительную проблему, не оказывающую влияния на повседневную жизнь», а 5 баллов - как «очень выраженную проблему, мешающую жить». Стандартное гинекологическое обследование подразумевало тщательный осмотр наружных и внутренних половых органов с детальным обследованием слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Всем пациенткам выполняли рН-метрию с использованием цветовой шкалы, а также подсчитывали ИВЗ (Bachmann G., 1995), где 1 балл соответствует высшей степени атрофии, 2, 3 и 4 балла - соответственно выраженной, умеренной и незначительной атрофии, а 5 баллов - норме.

Оценку качества жизни у всех пациенток проводили путем подсчета индекса женской сексуальности (ИЖС), показателей в баллах по 5-балльной шкале Лайкерта, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику качества жизни SF-36 (Nappi R.E., 2016; Pitsouni E., 2017; Весорі А., 2018). После подсчета общего количества баллов, набранных в каждом домене, производили расчет по специальной формуле, позволяющей получить конечный результат. Максимальный балл по шкале составляет 100, что соответствует полной удовлетворенности качеством жизни. Поскольку четких критерии градации баллов, позволяющих подразделить показатели в зависимости от удовлетворенности качеством жизни, отсутствуют, общую оценку отслеживали в динамике, с учетом повышения суммы баллов по шкале SF-36.

Для морфологического исследования у всех пациенток брали биопсийный материал методом панч-биопсии (до 3 мм в диаметре) до лечения и через 3 месяца. Исследование проводили с помощью световой микроскопии, которой предшествовала стандартная подготовка

биоптатов (фиксация в нейтральном формалине, гистологическая проводка, окрашивание гематоксилином и эозином, заключение). У каждой пациентки в два этапа (до начала терапии ПМВА и сразу после ее окончания) получали два образца ткани влагалища - из передней и задней стенок. В общей сложности было произведено 516 исследований гистоструктуры стенки влагалища (114 пациенток \* 2 биоптата \* 2 этапа + 30 \* 2 биоптата из группы морфологического контроля). Биоптаты пациенток из группы морфологического контроля (n=30) без признаков ВВА были получены в ходе реконструктивных операций на тазовом дне.

Морфологическое исследование с использованием методов световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином) и ИГХ выполняли на базе ФГБНУ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына (директор, зав. лабораторией клинической морфологии – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Группу риска постменопаузального атрофического вагинита формируют женщины с нерегулярными половыми контактами (ОШ=31,6; 95% ДИ: 7,13-140,03), страдающие ожирением (ОШ=11,2; 95% ДИ: 14,17-30,05), с хирургической менопаузой (ОШ=6,1; 95% ДИ: 0,79-47,98), потребляющие алкоголь более 3 раз в неделю (ОШ=2,1; 95% ДИ: 0,59-7,74), не имеющие вагинальных родов в анамнезе (ОШ=1,5; 95% ДИ: 0,33-7,52) и курящие (ОШ=1,3; 95% ДИ: 0,28-6,44).

2. В основе патогенеза постменопаузального атрофического вагинита лежит нарушение ангиогенеза на фоне снижения пролиферативной активности клеток эпителия влагалища. Об этом свидетельствует значимое ( $p < 0,05$ ) в сравнении с биоптатами пациенток группы контроля снижение экспрессии VEGF-A (в 1,4 раза), проангиогенного маркера CD-31 (в 2,3 раза) и Ki-67 (в 2,7 раза).

3. Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита, основанный на результатах клинко-сексологического тестирования, позволяет выделить пациенток, нуждающихся в лечении CO<sub>2</sub>-лазером. Это способствует снижению через 6 месяцев после отмены курсовой терапии частоты ( $p < 0,05$ ) возврата симптомов (вагинальных - в 2,2 раза, сексуальных - в 2,5 раза, мочевых - в 5,4 раза), а также уменьшению ( $p < 0,001$ ) интенсивности клинических проявлений атрофического вагинита (в 2,7 раза - по шкале D. Barlow, в 1,4 раза - по шкале G. Bachmann).

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Статистический анализ проводили путем обработки массива полученных данных с помощью программ IBM SPSS v.23.0 и StatTech. Рассчитывали средние арифметические величины, их среднеквадратичные отклонения и ошибки средних. Для оценки статистической значимости различий между показателями использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Н-

критерий Краскалла-Уоллеса). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями при нормальном распределении оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при уровне  $p < 0,05$  (Реброва О. Ю., 2003).

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН (протокол №16 от 05 июня 2023 года).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику НУЗ «Дорожная клиническая больница имени Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД» и в работу клиники DEKA MEDICAL (ООО «Эстетические технологии», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автор лично отвечала за достоверность всех первичных данных, осуществляла их анализ, а также интерпретировала полученные результаты. Все выводы и научные положения диссертации автором получены лично.

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на: XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2022); на XXIX Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023); на IX Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023).

По материалам диссертационной работы подготовлено 15 публикаций, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 8 - в цитируемых в международной базе SCOPUS.

Диссертация изложена на 204 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы состоит из 188 источников (22 – отечественных авторов и 166 – иностранных). Работа иллюстрирована 68 рисунками и 52 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты работы и их обсуждение.** Анализ возрастного ценза пациенток изучаемой когорты (n=114) показал, что их средний возраст составил  $52,04 \pm 1,48$  лет (в группах леченных эстриолом и после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера - соответственно  $51,85 \pm 1,37$  и  $52,1 \pm 1,26$  лет). Значимых различий с группой контроля выявлено не было ( $51,17 \pm 1,62$  лет,  $p=0,212$ ).

Анализ стратификации данных в зависимости от показателя индекса массы тела позволил установить, что 32,2% и 20,0% пациенток I и II исследуемых групп соответственно были нормовесны, ожирение I степени было выявлено у 27,1% и 38,2% женщин, ожирение II степени - у 23,7% и 25,4%, III степени - у 17% и 16,4% пациенток. В группе контроля женщин, страдающих 2 и 3 степенью ожирения, не было.

В ходе исследования были определены значимые клиничко-анамнестические факторы риска постменопаузального атрофического вагинита (Таблица 1).

Таблица 1 — Клиничко-анамнестические факторы риска ПМВА

Факторы риска	Отношение шансов	95% ДИ
Нерегулярные половые контакты	31,6	7,13-140,03
Ожирение	11,2	14,17-30,05
Хирургическая менопауза	6,1	0,79-47,98
Потребление алкоголя более 3 раз в неделю	2,1	0,59-7,74
Отсутствие в анамнезе вагинальных родов	1,5	0,33-7,52
Курение	1,3	0,28-6,44

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших факторы риска постменопаузального атрофического вагинита (Farrell A.E., 2017; Angelou K., 2020).

Проведенное исследование позволило выявить значимые различия между исследуемой группой в целом и группой контроля по частоте жалоб на вагинальные (100% против 6,7%,  $p<0,001$ ) и мочевые симптомы (46,5% против 13,3%,  $p=0,005$ ). Установлено, что у половины пациенток (соответственно в I и II - 50,8% и 52,7%, в контроле – 16,7%,  $p<0,001$ ) имели место проявления сексуальных дисфункций. Полученные результаты закономерно коррелировали со снижением сексуальной функции (средний балл FSFI в исследуемой группе в целом –  $20,4 \pm 6,76$  против  $34,4 \pm 2,4$  в контроле,  $p<0,001$ ) и качества жизни (средний балл по шкале Лайкерта – соответственно  $2,68 \pm 0,87$  против  $0,13 \pm 0,51$ ,  $p<0,001$ ; по шкале SF-36 -  $50,2 \pm 21,1$  против  $94,93 \pm 16,76$ ,  $p<0,001$ ). В работах зарубежных коллег представлены похожие данные (Li F.G., 2021; Rosner-Tenerowicz A., 2021).

В результате ИГХ исследования установлено, что в биоптатах пациенток с ПМВА имеет место значимое ( $p < 0,001$ ) в сравнении с биоптатами группы морфологического контроля снижение экспрессии VEGF-A ( $2,19 \pm 0,57$  усл.ед. против  $3,0 \pm 0,35$ ). Это свидетельствует о нарушении механизмов ангиогенеза, поскольку VEGF-A, связываясь с VEGFR-2 рецептором, реализует ряд важных биологических эффектов, таких как повышение проницаемости сосудистой стенки, активация пролиферации эндотелиоцитов, а также усиление их резистентности к активным формам кислорода, обладающим выраженным цитотоксическим действием (Reach C.J., 2018). Установлено, что после курсовой терапии экспрессия этого маркера значимо возросла - в 1,2 раза ( $2,19 \pm 0,57$  усл.ед. против  $2,61 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и в 1,14 раза ( $2,29 \pm 0,63$  усл.ед. против  $2,6 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно в I и II исследуемых группах (Рисунки 2, 3).

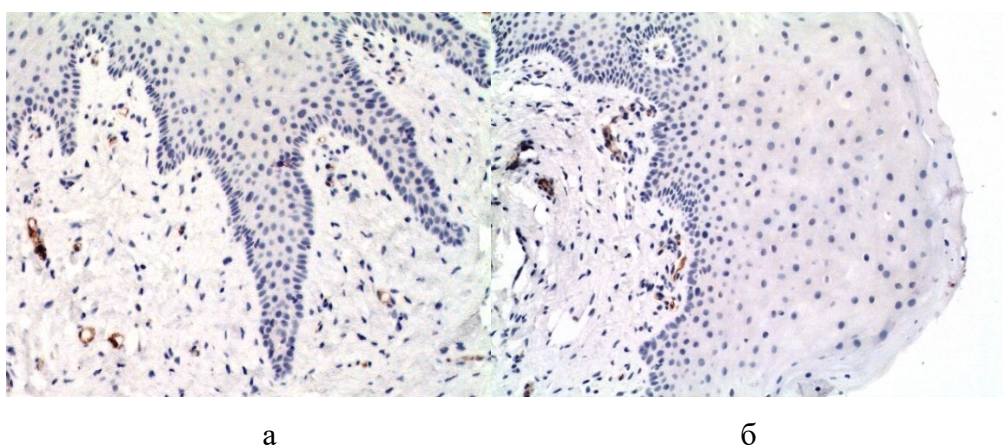


Рисунок 2 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к VEGF-A, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии, б – после локальной гормональной терапии

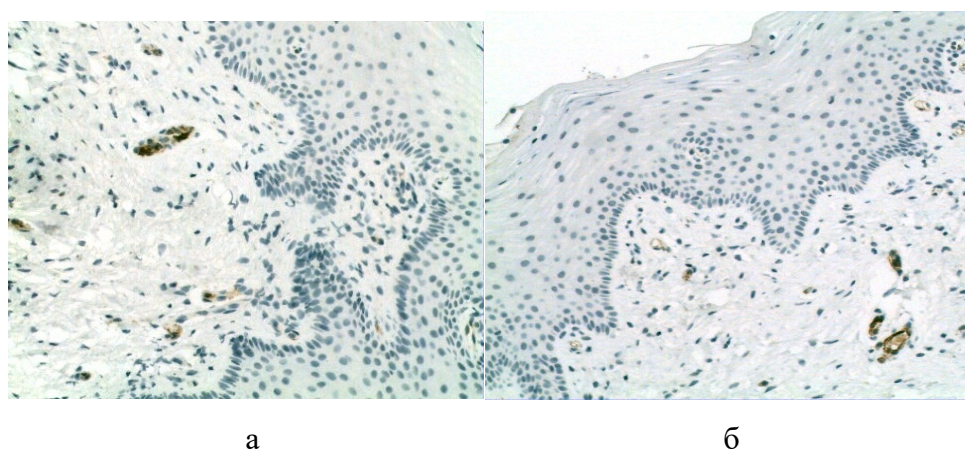
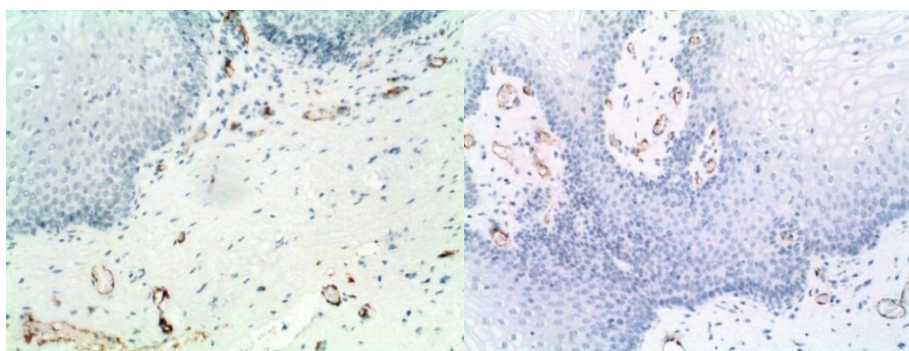


Рисунок 3 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к VEGF-A, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до воздействия CO<sub>2</sub>-лазером, б – после воздействия CO<sub>2</sub>-лазером

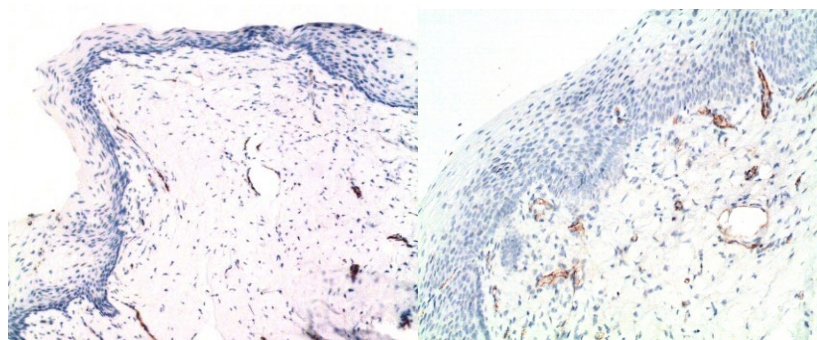
В биоптатах стенки влагалища пациенток с ПМВА была выявлена дефектная экспрессия проангиогенного маркера CD-31 – ее снижение в 2,3 раза в сравнении с морфологическим контролем ( $13,6 \pm 3,8$  усл.ед. против  $27,67 \pm 1,95$ ,  $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о нарушении механизмов васкулогенеза, ибо CD-31 является рецептором плазматической мембраны эндотелиоцитов, молекулярно-специфичным предиктором, отражающим состояние перфузии тканей урогенитальной зоны (Marelli-Berg F.M., 2013; Оразов М.Р., 2022). После проведенной терапии в обеих группах (леченных эстриолом и после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера) было отмечено повышение его экспрессии (Рисунки 4, 5) соответственно в 1,2 раза ( $13,6 \pm 3,8$  усл.ед. против  $15,97 \pm 4$ ,  $p < 0,001$ ) и в 1,3 раза ( $12,75 \pm 4,26$  усл.ед. против  $16,69 \pm 4,3$ ,  $p < 0,001$ ).



а

б

Рисунок 4 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-31, докрасивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии, б – после локальной гормональной терапии



а

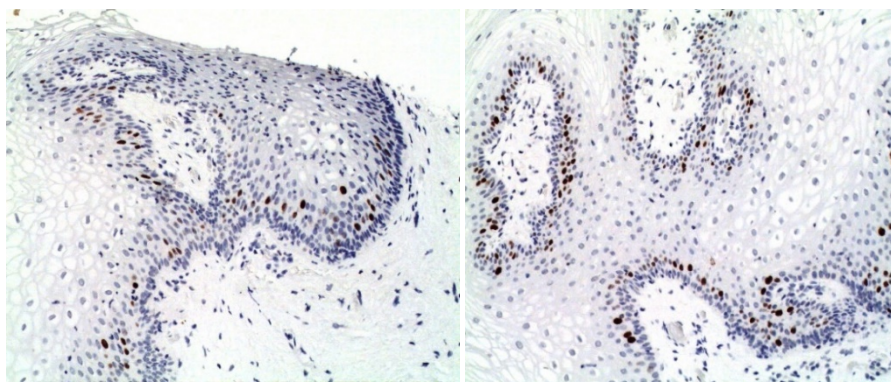
б

Рисунок 5 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-31, докрасивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до воздействия CO<sub>2</sub>-лазером, б – после воздействия CO<sub>2</sub>-лазером

В ходе исследования в биоптатах слизистой влагалища пациенток с ПМВА также было обнаружено значимое (в 2,7 раза в сравнении с группой морфологического контроля) снижение экспрессии Ki-67 ( $12,05 \pm 8$  усл.ед. против  $33 \pm 1,88$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о низкой пролиферативной активности клеток вагинального эпителия.



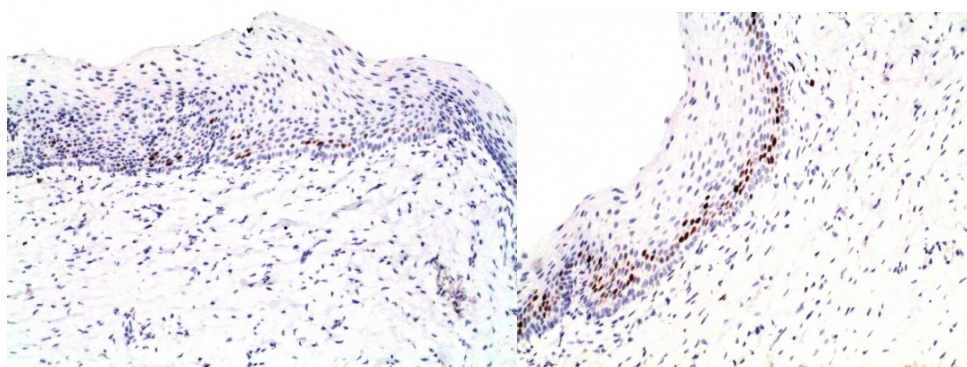
После проведенной курсовой терапии в обеих группах (леченных эстриолом и после воздействия СО<sub>2</sub>-лазера) установлено повышение (Рисунки 6, 7) пролиферативного потенциала тканей - экспрессия Ki-67 возросла соответственно в 2,7 раза ( $12,05 \pm 9$  усл.ед. против  $32,23 \pm 6,4$ ,  $p < 0,001$ ) и в 2,2 раза ( $14,43 \pm 9,63$  усл.ед. против  $31,87 \pm 6,73$ ,  $p < 0,001$ ).



а

б

Рисунок 6 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к Ki-67, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии, б – после локальной гормональной терапии



а

б

Рисунок 7 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к Ki-67, докрашивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до воздействия СО<sub>2</sub>-лазером, б – после воздействия СО<sub>2</sub>-лазером

Высокое содержание данного маркера отмечается на всех стадиях деления соматических клеток, что делает его прогностически ценным (Scholzen T., 2000; Ayuningtyas N.F., 2023).

Также в ходе настоящего исследования было установлено, что пациенток изучаемой когорты, в сравнении с женщинами без ПМВА, отличает значимо более низкая (в 1,3 раза) экспрессия в биоптатах влагалища альфа-актина гладкомышечных филаментов ( $\alpha$ -SMA) (соответственно  $2,28 \pm 0,54$  усл.ед. против  $3,0 \pm 0,3$ ,  $p = 0,001$ ). Как видно на Рисунках 8 и 9, после проведенной терапии экспрессия этого маркера в биоптатах пациенток возросла в 1,2 раза,

составив соответственно  $2,28 \pm 0,54$  усл.ед. против  $2,62 \pm 0,49$  у леченных эстриолом ( $p < 0,001$ ) и  $2,31 \pm 0,61$  усл.ед. против  $2,58 \pm 0,5$  после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера ( $p < 0,001$ ).

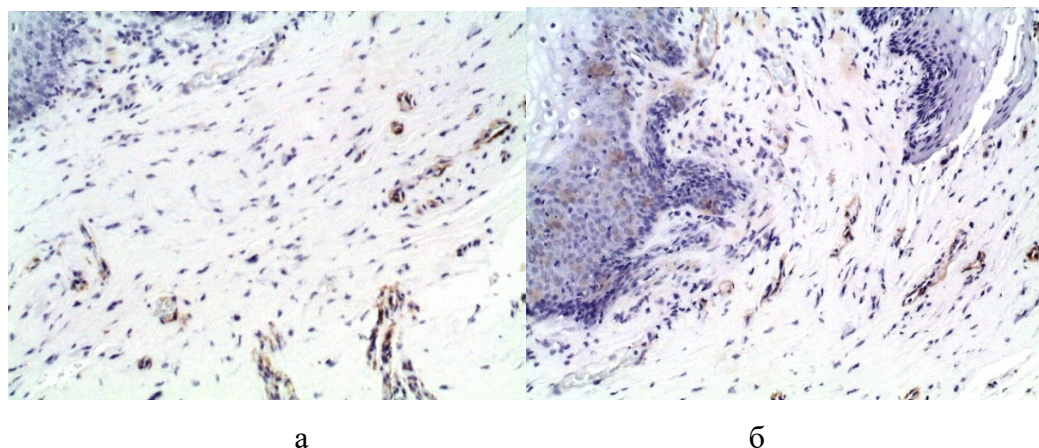


Рисунок 8 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к  $\alpha$ -SMA, докрашивание — гематоксилином,  $\times 200$ ): а — до локальной гормональной терапии, б — после локальной гормональной терапии

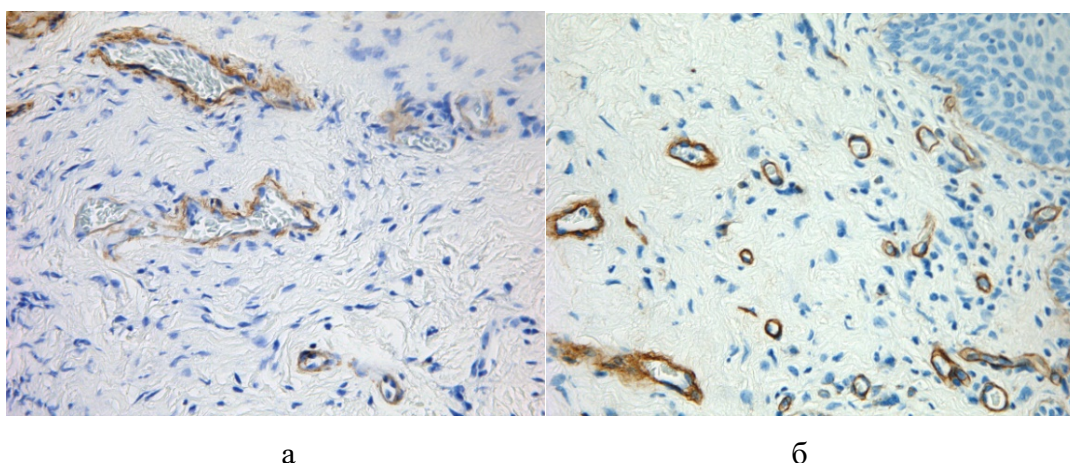


Рисунок 9 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к  $\alpha$ -SMA, докрашивание — гематоксилином,  $\times 400$ ): а — до воздействия CO<sub>2</sub>-лазером, б — после воздействия CO<sub>2</sub>-лазером

По данным ряда авторов, экспрессия  $\alpha$ -SMA существенно снижается на фоне дефицита эстрогенов, что играет немаловажную роль в развитии ПМВА (Danielsson F., 2018; Yoon B.K., 2020; Mackova K., 2021).

В результате проведенного исследования установлено, что в биоптатах слизистой влагалища пациенток изучаемой когорты, в сравнении женщинами без ПМВА, имеет место более низкая (в 1,3 раза) экспрессия промежуточного филамента виментина (соответственно  $1,69 \pm 0,66$  усл.ед. против  $2,97 \pm 0,18$ ,  $p = 0,001$ ). Как видно на Рисунках 10 и 11, после проведенной курсовой терапии в обеих группах (леченных эстриолом и после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера) выявлено



увеличение ( $p < 0,001$ ) экспрессии данного маркера, соответственно в 1,3 раза ( $1,86 \pm 0,66$  против  $2,36 \pm 0,73$ ) и в 1,4 раза ( $1,69 \pm 0,66$  против  $2,41 \pm 0,69$ ).

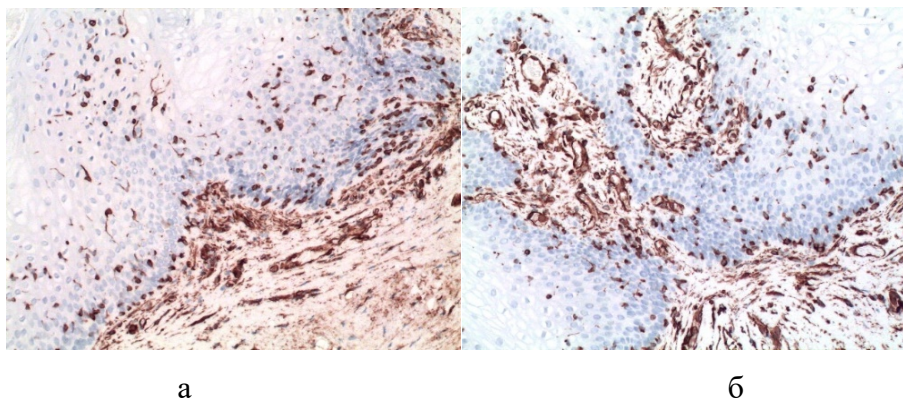


Рисунок 10 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к виментину, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии, б – после локальной гормональной терапии

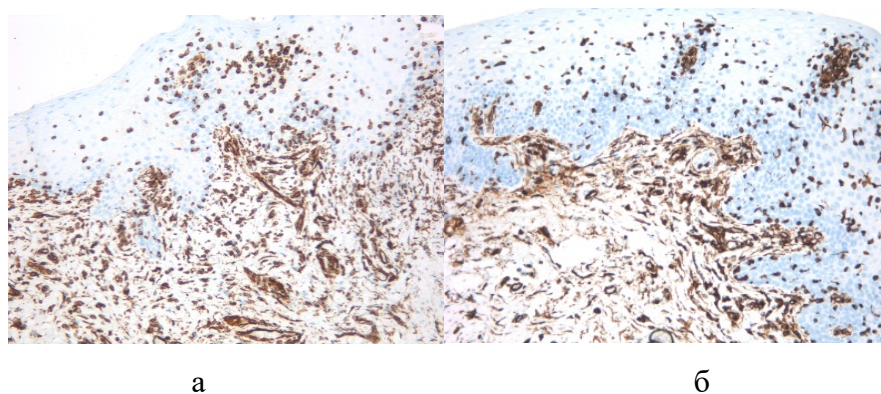


Рисунок 11 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к виментину, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до воздействия CO<sub>2</sub>-лазером, б – после воздействия CO<sub>2</sub>-лазером

Известно, что виментин, совместно с другими филаментами, составляет остов цитоскелета и играет важную роль в образовании межклеточных контактов и регуляции биосинтеза белка (Danielsson F., 2018).

В ходе ИГХ анализа было установлено, что пациенток изучаемой когорты, в сравнении с женщинами без ПМВА, отличает достоверно более низкая (в 1,5 раза,  $p < 0,001$ ) экспрессия в биоптатах слизистой влагалища белка-десмина (соответственно  $1,87 \pm 1,30$  усл.ед. против  $2,97 \pm 0,18$ ,  $p = 0,001$ ). Однако после терапии ПМВА, как в группе леченных эстриолом, так и у пациенток после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера, зафиксировано увеличение экспрессии десмина - соответственно в 1,3 раза ( $2,07 \pm 1,16$  усл.ед. против  $2,73 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза ( $1,87 \pm 1,30$  усл.ед. против  $2,78 \pm 1,91$ ,  $p < 0,001$ ). Известно, что десмин формирует цитоплазматический

опорный клеточный каркас, а также регулирует взаимодействие цитоскелета с другими клеточными органеллами (Goldfarb L.G., 2004; Azzimato V., 2016).

Важно отметить и другие патогенетические триггеры реорганизации внеклеточного матрикса вагинальной стенки на фоне ПМВА, такие, как коллаген IV типа. Его экспрессия у пациенток изучаемой когорты также была достоверно более низкой в сравнении с женщинами без ПМВА (соответственно  $14,63 \pm 9,01$  усл.ед. против  $35,0 \pm 2,62$ ,  $p=0,001$ ). После проведенной курсовой терапии в обеих группах (леченных эстриолом и после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера) выявлено повышение ( $p<0,001$ ) экспрессии коллагена IV типа, соответственно в 1,3 раза ( $14,63 \pm 9,01$  усл.ед. против  $18,33 \pm 10,83$ ) и в 1,2 раза ( $16,78 \pm 10,13$  усл.ед. против  $20,51 \pm 11,50$ ). Полученные данные согласуются с результатами Tadir Y. (2017) и Maseroli E. (2020).

В ходе исследования в биоптатах слизистой влагалища пациенток с ПМВА было установлено значимо ( $p<0,001$ ) более выраженное в сравнении с группой морфологического контроля повышение экспрессии провоспалительных цитокинов CD-20 и CD-56 (соответственно  $1,04 \pm 0,77$  усл.ед. против  $0,05 \pm 0,14$  и  $0,52 \pm 0,24$  усл.ед. против  $0,06 \pm 0,13$ ). После окончания курсовой терапии ПМВА в обеих группах (леченных эстриолом и после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера) выявлено достоверное ( $p<0,001$ ) снижение их экспрессии, соответственно для CD-20 -  $1,04 \pm 0,77$  усл.ед. против  $0,88 \pm 0,64$  и  $1,20 \pm 0,69$  усл.ед. против  $0,77 \pm 0,46$ , для CD-56 -  $0,60 \pm 0,29$  усл.ед. против  $0,52 \pm 0,24$  и  $0,47 \pm 0,28$  усл.ед. против  $0,37 \pm 0,29$ . Полученные данные оказались созвучны результатам исследования Quick A..M. (2022).

Сравнительная оценка результативности локальной терапии эстриолом и лазерной абляции слизистой влагалища в коррекции симптомов ПМВА позволила установить, что величина ИВЗ до лечения в сравниваемых группах в среднем составляла соответственно  $2,98 \pm 0,75$  и  $3,14 \pm 0,65$  балла. После курсовой терапии этот показатель, как в группе получавших эстриол, так и в группе подвергшихся лазерному воздействию, достоверно увеличился ( $p<0,01$ ), составив соответственно  $2,98 \pm 0,75$  балла против  $3,78 \pm 1,15$  и  $3,14 \pm 0,65$  балла против  $3,66 \pm 1,58$ . Полученные результаты согласуются с данными Paraiso M.F.R. (2020) и Li J. (2021).

Аналогичная динамика была выявлена при оценке по шкале D. Barlow (1997). Величина этого показателя до терапии в группах леченных эстриолом и после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера в среднем составила соответственно  $2,95 \pm 1,24$  и  $2,93 \pm 1,14$  баллов. После курса лечения интенсивность клинических проявлений ПМВА в сравниваемых группах значимо ( $p<0,001$ ) снизилась, соответственно в 1,8 раза ( $2,95 \pm 1,24$  балла против  $1,6 \pm 1,04$ ) и в 2,1 раза ( $2,93 \pm 1,14$  балла против  $1,36 \pm 0,91$ ). Похожие результаты были получены Politano C.A. (2019).

Анализ интенсивности болевого синдрома, обусловленного диспареунией, у пациенток изучаемой когорты показал, что после терапии алгологические показатели (баллы по ВАШ) в обеих группах снизились ( $p<0,001$ ), соответственно у леченных эстриолом в 1,9 раза (в среднем

4,58±2,06 баллов против 2,46±1,32), после воздействия CO<sub>2</sub>-лазера - в 2,3 раза (4,24±2,08 баллов против 1,84±1,18). Это согласуется с результатами исследования Paraiso M.F.R. (2020).

Оценка динамики ИЖС у пациенток изучаемой когорты показала, что после терапии ПМВА этот показатель в сравниваемых группах возрос ( $p<0,001$ ), соответственно у леченных эстриолом в 1,2 раза (в среднем 19,76±6,4 баллов против 23,72±6,42) и в 1,27 раза (21,4±6,76 балла против 27,2±4,7). Полученные данные оказались созвучны результатам исследования, проведенного Garzon S. (2021).

Анализ выраженности дискомфорта, оцененной с помощью шкалы Лайкерта, позволил установить, что после терапии ПМВА этот показатель и у пациенток, леченных эстриолом, и у получивших лазерную ремоделирующую терапию, достоверно ( $p<0,001$ ) снизился, соответственно в 1,6 раза (в среднем 2,83±0,97 балла против 1,73 ± 0,85) и в 1,9 раза (2,62±0,87 балла против 1,38 ± 0,65), что свидетельствует о достижении ими хорошего качества жизни.

Заключительный анализ качества жизни, проведенный на основании данных опросника SF-36, продемонстрировал, что после терапии ПМВА качество жизни леченных пациенток значительно ( $p<0,001$ ) улучшилось - после терапии эстриолом изучаемый показатель вырос в 1,4 раза (в среднем 48,12±18,5 балла против 65,3±22,2), после воздействия CO<sub>2</sub>-лазером - в 1,3 раза (в среднем 53,2±21,1 балла против 70,07±23,18).

Финальным этапом диссертационного исследования явился анализ частоты возврата объективных симптомов *de novo* через 6 месяцев после отмены терапии. Проведенный анализ позволил установить, что ИВЗ по шкале G. Bachman был значимо (в 1,4 раза,  $p<0,001$ ) ниже у пациенток, получивших лазерную ремоделирующую терапию, в сравнении с группой локальной гормонотерапии (соответственно в среднем 2,86±0,71 баллов против 4,16±0,79).

Аналогичная динамика была зарегистрирована на основании оценки по шкале D. Barlow: в группе лазерного ремоделирования выраженность возврата симптомов оказалась в 2,7 раза меньше по сравнению с группой локальной терапии эстриолом (соответственно 0,96±0,88 баллов против 2,63±1,0,  $p<0,001$ ). Примерно такие же результаты были получены в исследовании Dutra P.F.S.P. (2021).

Установлено, что возврат субъективных симптомов ПМВА через 6 месяцев после отмены терапии после локальной гормональной терапии в сравнении с CO<sub>2</sub>-лазерным воздействием регистрируется значимо чаще: вагинальных симптомов – в 2,2 раза (ОШ=0,324; 95% ДИ: 0,137-0,766,  $p=0,009$ ), сексологических – в 2,5 раза (ОШ=0,329; 95% ДИ: 0,118-0,916,  $p=0,028$ ), мочевых – в 5,4 раза (ОШ=0,185; 95% ДИ: 0,039-0,886,  $p=0,03$ ).

Таким образом, в ходе исследования установлена схожая клинико-морфологическая эффективность лазерного ремоделирующего воздействия по сравнению с локальной гормонотерапией эстриолом, на что указывает значимое ( $p<0,001$ ) снижение у пациенток,

страдающих ПМВА, выраженности клинической симптоматики и повышение показателей качества жизни, в том числе и сексуальной функции. Вместе с тем, терапия лазером оказалась более благоприятной в отношении улучшения сексуальной функции у женщин изучаемой когорты (средний ИЖС составил  $27,2 \pm 4,7$  баллов против  $23,72 \pm 6,42$ ,  $p < 0,05$ ) и приемлемой для долгосрочного использования у пациенток с сексуальными дисфункциями на фоне ПМВА. Резюмируя изложенные выше данные, следует также отметить, что лазерная ремоделирующая терапия с помощью углекислого газа представляет собой один из многообещающих альтернативных способов лечения симптомов ВВА у пациенток с противопоказаниями к гормональной терапии и/или наличию гормонофобии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты проведенного диссертационного исследования, можно заключить, что патогенетическим триггером реализации постменопаузального атрофического вагинита служат нарушения ангиогенеза на фоне снижения пролиферативной активности клеток эпителия влагалища. Эти изменения приводят к выраженной деструкции архитектоники стенки влагалища.

Дифференцированный подход к выбору терапии ПМВА, основанный на результатах клинико-сексологического тестирования, позволяет улучшить исходы лечения и значительно снизить частоту возврата симптомов у пациенток изучаемой когорты.

На основании выполненного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-anamnestическими факторами риска постменопаузального атрофического вагинита следует считать: нерегулярные половые контакты (ОШ=31,6; 95% ДИ: 7,13-140,03), ожирение (ОШ=11,2; 95% ДИ: 14,17-30,05), хирургическую менопаузу (ОШ=6,1; 95% ДИ: 0,79-47,98), потребление алкоголя более 3 раз в неделю (ОШ=2,1; 95% ДИ: 0,59-7,74), отсутствие вагинальных родов в анамнезе (ОШ=1,5; 95% ДИ: 0,33-7,52), курение (ОШ=1,3; 95% ДИ: 0,28-6,44).

2. Среди клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита преобладают вагинальные (зуд, сухость, раздражение – 100% против 6,7% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ). Мочевые симптомы имеют место в 47,0% наблюдений (в контроле - 13,3%,  $p = 0,005$ ). Сексуальные дисфункции выявляются у 51,8% пациенток (в контроле - 16,7%,  $p < 0,01$ ) среди них преобладают диспареуния (42,9%), дизоргазмия (41,2%) и снижение либидо (25,4%), что достоверно коррелирует со снижением ( $p < 0,001$ ) сексуальной функции (средний балл FSFI –  $20,4 \pm 6,76$  против  $34,4 \pm 2,4$  в контроле) и качества жизни (средний балл по шкале Лайкерта -  $2,68 \pm 0,87$  против  $0,13 \pm 0,51$ ; по шкале SF-36 -  $50,2 \pm 21,1$  против  $94,93 \pm 16,76$ ).

3. В патогенезе постменопаузального атрофического вагинита значимую роль играют нарушения ангиогенеза, что проявляется значимым ( $p < 0,001$ ) снижением экспрессии VEGF-A ( $2,19 \pm 0,57$  усл.ед. против  $3,0 \pm 0,35$ ) и CD-31 ( $13,6 \pm 3,8$  усл.ед. против  $27,67 \pm 1,95$ ), которые лежат в основе уменьшения пролиферативной активности клеток эпителия влагалища (снижение экспрессии Ki-67 -  $12,05 \pm 8$  усл.ед. против  $33 \pm 1,88$ ,  $p < 0,001$ ).

4. У пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом, имеет место выраженная деструкция архитектоники стенки влагалища, о чем свидетельствует значимое ( $p < 0,001$ ) снижение экспрессии альфа-актина гладких миоцитов ( $2,28 \pm 0,54$  усл.ед. против  $3,0 \pm 0,3$ ), виментина ( $1,69 \pm 0,66$  усл.ед. против  $2,97 \pm 0,18$ ), десмина ( $1,87 \pm 1,30$  усл.ед. против  $2,97 \pm 0,18$ ) и коллагена IV типа ( $14,63 \pm 9,01$  усл.ед. против  $35 \pm 2,62$ ).

5. Механизм воздействия CO<sub>2</sub>-лазера на влагалищный эпителий при постменопаузальном атрофическом вагините основан на постаблационной интенсификации регенеративных процессов. На это указывают ( $p < 0,001$ ) усиление ангиогенеза (повышение экспрессии CD-31 - в 1,3 раза, VEGF-A - в 1,2 раза), повышение пролиферативной активности эпителиоцитов (Ki-67 - в 2,3 раза), ускорение регенерации тканей (повышение экспрессии десмина - в 1,5 раза, виментина - в 1,4 раза, коллагена IV типа - в 1,2 раза), а также значимое снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (CD-20 - в 1,4 раза, CD-56 - в 1,3 раза).

6. Эффективность CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия в купировании симптомов постменопаузального атрофического вагинита через 3 месяца сопоставима с таковой после локальной терапии эстриолом. На это указывают ( $p < 0,01$ ): повышение индекса вагинального здоровья - соответственно в 1,3 раза ( $2,98 \pm 0,75$  против  $3,78 \pm 1,15$  баллов) и в 1,2 раза ( $3,14 \pm 0,65$  против  $3,66 \pm 1,58$  баллов); снижение интенсивности клинических проявлений по шкале D. Barlow - соответственно в 1,8 раза ( $2,95 \pm 1,24$  против  $1,6 \pm 1,04$  баллов) и в 2,1 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,36 \pm 0,91$  баллов); уменьшение выраженности диспареунии по шкале ВАШ - соответственно в 1,9 раз ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,46 \pm 1,32$  баллов) и в 2,3 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $1,84 \pm 1,18$  баллов).

7. Уровень качества жизни по шкале SF-36 через 3 месяца терапии в группе леченных CO<sub>2</sub>-лазером повышается ( $p < 0,001$ ) в 1,4 раза ( $48,12 \pm 18,5$  баллов против  $65,3 \pm 22,2$ ), после локальной терапии эстриолом - в 1,3 раза ( $53,2 \pm 21,1$  баллов против  $70,07 \pm 23,18$ ), выраженность дискомфорта по шкале Лайкерта снижается ( $p < 0,001$ ) соответственно в 1,6 раза ( $2,83 \pm 0,97$  баллов против  $1,73 \pm 0,85$ ) и в 1,9 раза ( $2,62 \pm 0,87$  баллов против  $1,38 \pm 0,65$ ). Определена бо́льшая комплаентность к лазерному ремоделированию пациенток с проявлениями сексуальных дисфункций (индекс женской сексуальности -  $27,2 \pm 4,7$  баллов против  $23,72 \pm 6,42$ ,  $p < 0,05$ ).

8. После лечения CO<sub>2</sub>-лазером частота возврата субъективных и объективных симптомов через 6 месяцев после отмены терапии значимо реже ( $p < 0,05$ ) в сравнении с локальной терапией эстриолом: вагинальных - в 2,2 раза (18,2% против 41,0%), сексуальных - в 2,5 раза (11,0%

против 27,1%), мочевого – в 5,4 раза (3,6% против 16,9%). Интенсивность возврата симптомов по шкале G. Bachmann ниже ( $p < 0,001$ ) в 1,4 раза ( $2,86 \pm 0,71$  баллов против  $4,16 \pm 0,79$ ), по шкале D. Barlow – в 2,7 раза ( $2,63 \pm 1,0$  против  $0,96 \pm 0,88$ ).

9. Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита должен быть основан на стратификации пациенток с помощью клинико-сексологического тестирования. При доминировании в клинической симптоматике сексуальных дисфункций, снижающих качество жизни, следует отдать приоритет CO<sub>2</sub>-лазеру.

Полученные данные позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

1. Среди контингента женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе целесообразно выделять группу риска развития постменопаузального атрофического вагинита.

2. При установлении диагноза постменопаузального атрофического вагинита все пациентки должны подлежать клинико-сексологическому тестированию для своевременной верификации сексуальных нарушений.

3. Лазерное ремоделирование на аппарате SmartXide2 V2LR в технологии Monalisa Touch целесообразно рассматривать как метод выбора у пациенток, имеющих противопоказания или отказывающихся от терапии эстрогенами.

4. У женщин с преобладанием на фоне постменопаузального атрофического вагинита сексуальных симптомов также целесообразно отдать приоритет использованию CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия на стенки влагалища.

5. Протокол CO<sub>2</sub>-лазерной ремоделирующей терапии не должен превышать традиционные параметры абляции 40/1000/1000/1 ST/DP, курс лечения должен предусматривать 3 процедуры, с интервалом 1 месяц.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Существует необходимость дальнейшего расширения представлений о патогенезе сексуальных дисфункций у пациенток с ВВА в репродуктивном возрасте, на фоне хирургической менопаузы. Представляют интерес исследования, посвященные использованию лазерной ремоделирующей терапии атрофического вагинита у пациенток с отягощённым онкологическим анамнезом.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе: актуальность проблемы и влияние на качество жизни / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, В.Е. Радзинский [и соавт.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 408-412.

2. Есть ли место лазеротерапии в лечении вульвовагинальной атрофии? Анализ клинических рекомендаций по ведению женщин с генитоуринарным менопаузальным

синдромом / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, В.Е. Радзинский [и соавт.] // Вопросы акушерства и гинекологии. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 100-106.

3. Оразов, М.Р. Альтернативная терапия ГУМС / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // XXIII Всеросс. науч.-образоват. форум «Мать и Дитя»: тезисы. – 2022. – С. 162-163.

4. Оразов, М.Р. Вульвовагинальная атрофия: гормональные методы лечения и лазерная модулирующая терапия / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы IX Общеросс. конференции. – 2023. – С. 38.

5. Оразов, М.Р. Критический анализ клинических рекомендаций по ведению пациентов с ГУМС. Роль лазеротерапии в лечении вульвовагинальной атрофии / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы: тезисы XXIX Всеросс. конгресса с международн. участием. – 2023. – С. 106-108.

6. Оразов М.Р. Результативность применения лазерной ремоделирующей терапии у пациентов с генитоуринарным менопаузальным синдром / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы: тезисы XXIX Всеросс. конгресса с международн. участием. – 2023. – С. 102-104.

7. Оразов, М.Р. Стратегия возможности терапии вульвовагинальной атрофии: гормональные методы или лазерная терапия / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы: тезисы XXIX Всеросс. конгресса с международн. участием. – 2023. – С. 104-106.

8. Оразов М.Р. Факторы риска и механизмы патогенеза генитоуринарного менопаузального синдрома / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // XXIII Всеросс. научно-образовательный форум «Мать и Дитя»: тезисы. – 2022. – С. 163-164.

9. Оразов М.Р. Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Е.А. Хрипач // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы IX Общеросс. конференции. – 2023. – С. 40-41.

10. Современные возможности лечения вульвовагинальной атрофии: гормональные методы и лазерная модулирующая терапия / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, В.Е. Радзинский [и соавт.] // Вопросы акушерства и гинекологии. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 76-82.

11. Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, В.Е. Радзинский [и соавт.] //

Гинекология. – 2022. – Т. 24 (6). – С. 465-468.

12. Clinical and morphological efficacy and safety of laser remodeling therapy in patients with GSM / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, E.S. Silantyeva [et al.] // HIV Nursing. – 2023. – Vol. 23. - No. 3. – P. 1945–1950.

13. Comparative efficacy of treatments for genitourinary syndrome of menopause / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, E.S. Silantyeva [et al.] // HIV Nursing. – 2023. – Vol. 23. - No. 3. – P. 1941-1944.

14. Efficacy of laser remodeling treatment in genitourinary syndrome of menopause / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, E.S. Silantyeva [et al.] // HIV Nursing. – 2023. – Vol. 23. - No. 3. – P. 1933 – 1935.

15. Quality of life and sexual function in patients with genitourinary syndrome of menopause: focus on laser remodeling therapy / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, E.S. Silantyeva [et al.] // HIV Nursing. – 2023. – Vol. 23, No. 3. – P. 1936–1940.



## **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО АТРОФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА**

Хрипач Елизавета Аркадьевна

(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено аспектам патогенеза и персонификации терапии постменопаузального атрофического вагинита. Научно обоснована эффективность лазерной ремодулирующей терапии в коррекции симптомов постменопаузальной вагинальной атрофии. Установлено, что, наряду с клинико-морфологической эффективностью, сопоставимой с локальной гормонотерапией эстриолом, CO<sub>2</sub>-фототермолиз имеет персонифицированные преимущества у пациенток с преобладанием сексуальных симптомов. Разработана персонифицированная модификация алгоритма ведения пациенток с постменопаузальным атрофическим вагинитом с учетом наличия сексуальных дисфункций. Его использование на практике позволяет через 6 месяцев после отмены курсовой терапии значительно снизить ( $p < 0,05$ ) частоту возврата субъективных симптомов (вагинальных - в 2,2 раза, сексуальных - в 2,5 раза, мочевых - в 5,4 раза), а также уменьшить ( $p < 0,001$ ) интенсивность проявлений атрофического вагинита (в 2,7 раза - по шкале D. Barlow, в 1,4 раза - по шкале G. Bachmann).

## **A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE CHOICE OF THERAPY FOR POSTMENOPAUSAL ATROPHIC VAGINITIS**

Hripach Elizaveta Arkadyevna

(RUSSIA)

This dissertation research is devoted to the aspects of pathogenesis and personalization of therapy for postmenopausal atrophic vaginitis. The efficacy of laser remodeling therapy in the correction of postmenopausal vaginal atrophy symptoms was scientifically substantiated. Along with clinical and morphological efficacy comparable to local hormone therapy with estriol, CO<sub>2</sub>-photothermolysis was found to have personalized benefits in female patients with predominant sexual symptoms. A personalized modification of the algorithm for the management of patients with postmenopausal atrophic vaginitis has been developed with taking into account the presence of sexual dysfunction. Its practical use allows to decrease significantly ( $p < 0,05$ ) the rate of the return of subjective symptoms (vaginal - 2,2 times, sexual - 2,5 times, urinary - 5,4 times) and to decrease ( $p < 0,001$ ) the intensity of atrophic vaginitis (2,7 times according to the Barlow scale, 1,4 times according to the Bachmann scale) 6 months after cancellation of the course therapy.