

# Динамическая четырехполярная радиочастота и вульводиния

Франческо Де Сета<sup>1</sup> и Мауро Райчи<sup>2\*</sup><sup>1</sup> Университет Триеста, больница и исследовательский институт материнства и детства (Mother and Child Referral Hospital and Research Institute – (IRCCS)) им Б. Гарофоло, Триест, Италия<sup>2</sup> Консультант по клинической фармакологии и биофизике, Милан, Италия

## Краткое изложение

**Введение:** Среди нескольких подтипов вульводинии или идиопатического воспаления вульвы, продолжающейся в течение как минимум 3 месяцев, локализованная спровоцированная вульводиния (ЛСВ) является наиболее широко распространенным клиническим вариантом, определенным "Классификацией 2015 года". Патофизиология, лежащая в основе ЛСВ, до конца не определена и неясна. Связь с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и аэробным вагинитом, по всей видимости, является основной причиной развития ноцицептивной гиперчувствительности в области преддверия влагалища, которая является отличительным диагностическим маркером ЛСВ. Прикладное нерандомизированное исследование, описанное здесь, было разработано для исследования того, могут ли продемонстрированные ремоделирование и регенерирующие функции вульвы при ДЧРЧ (Динамической четырехполярная радиочастота) лечения оказать положительное влияние на боль в области преддверия влагалища при ЛСВ. Рабочая гипотеза, лежащая в основе исследования, заключалась в том, что коррекция гипотрофии слизистых, часто встречающаяся у большинства женщин с ЛСВ, восстанавливает разнообразие микроорганизмов вагинальной экосистемы и экосистемы преддверия влагалища и прекращает губительный цикл развития рецидивирующих дрожжей и аэробных инфекций, что приводит к ярко выраженной ноцицептивной реакции и гиперестезии ЛСВ, гипералгезии и диспареунии.

**Методика:** Катанестическое исследование 30 последовательно включенных женщин с вестибулитом при менопаузе и/или от умеренной до тяжелой гиперестезией и болью, диспареунией или гиперконтрактивностью тазового дна, связанной с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и/или аэробным вагинитом. Первые 20 женщин прошли четыре 10-минутных сеанса ДЧРЧ (устройством EVA™) с интервалом от 7 до 10 дней; последние 10 женщин, выступающие в качестве контрольных пациентов, прошли стандартную 4-недельную программу реабилитации тазового дна. После базовой клинической, микробиологической и микроскопической оценки, второй последующий визит планировался не более чем через 15 дней после четвертого (последнего) сеанса лечения ДЧРЧ. Оценочные параметры включали *Lactobacillus* и аэробную микрофлору, полиморфноядерные и ключичные клетки, pH, индекс Ньюджента, вызывающие боль (тест на мазок) и тяжесть атрофии влагалища (индекс здоровья среды влагалища).

**Результаты:** Все женщины прошли четыре запланированных сеанса ДЧРЧ/EVA™ или физиотерапии без побочных эффектов. Обе стратегии лечения значительно снизили боль, спровоцированную тестом на мазок. Снижение степени тяжести боли, как правило, было более заметным при последующем визите в экспериментальную лечебную группу ДЧРЧ (средняя разница в степени болевого синдрома, -3,55) по сравнению с женщинами контрольной группы (средняя оценка разницы болевого синдрома, -3,20), но с предельной статистической значимостью ( $p \sim 0,054$ ). Обе стратегии лечения улучшали преддверную и влагалищную среду и гипотрофию слизистой оболочки, хотя в большей степени это наблюдалось у женщин, прошедших ДЧРЧ, путем определения индекса здоровья среды влагалища (ДЧРЧ против физической терапии, разница в баллах до и после +5,50 против +5,0, при  $p < 0,05$ ), а также микробиологические и микроскопические маркеры с нарушенной внутренней экологией (лактобактерии, нугенты, полиморфноядерные и ключевые клетки и т.д.).

**Выводы:** Основание влагалища, эндодермальной структуры, эмбриологически отличное от внешней вульвы, состоящей из эктодермы, и влагалища, со структурой из мезодермы, может иметь весьма своеобразную воспалительную и иммунную реактивность по сравнению со смежными областями. Результаты такого предварительного экспериментального исследования, по-видимому, подтверждают рабочую гипотезу о том, что индуцированное субэпителиальное ремоделирование гиперестезии в областях преддверия влагалища и прилегающей слизистой за счет метода ДЧРЧ, может способствовать восстановлению нормальной среды с доминированием *Lactobacillus* в этих областях и нормализовать ноцицептивную чувствительность области преддверия влагалища. Наблюдаемые клинические результаты были, по меньшей мере, сопоставимы с аналогичными, полученными при реабилитации тазового дна и, возможно, были бы более существенными, если бы исследуемые группы были более крупными, а статистическая мощность выше в при проведении контролируемого исследования. Дальнейшие рандомизированные исследования служат подтверждением рабочей гипотезы и количественной оценки симптоматических преимуществ и влияния на качество жизни по сравнению с общепринятыми сеансами вульводинической терапии.

## Введение

Удивительно, но происхождение весьма распространенного и губительного болезненного состояния, известного как вульводиния, плохо изучены, а вульводиния по-прежнему остается проблемой плохо изученного и недиагностированного состояния организма женщины. Вульводинией страдает до 28% женщин, зачастую детородного возраста, как оценивается в исследованиях в США [1], с общей прямой и косвенной фармакоэкономической нагрузкой, которая, по приведенным оценкам, возрастет до 31-72 миллиарда долларов в год [2]. Согласно новой номенклатуре по болевому синдрому вульвы, называемой «Классификацией 2015 года», поскольку она была согласована на Конференции по достижению консенсуса, организованной в 2015 году Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний, Международным обществом по изучению репродуктивного здоровья женщин и Международной ассоциацией по изучению боли в области таза, вульводиния определяется как идиопатическая болезненность вульвы, продолжающаяся не менее 3 месяцев, и классифицируется по нескольким клиническим подтипам (локализованная, генерализованная или смешанная; возникающая при контакте, спонтанная или смешанная; прерывистая или постоянная; первичная или вторичная). «Классификация 2015 года» также

признает, что вульводиния вряд ли является единой нозологической единицей (нозоформой), а не совокупностью симптомов нескольких болезненных процессов с обширными зонами поражения [1].

Наиболее распространенная категория, представленная клинически и диагностированная, локализованная спровоцированная вульводиния (ЛСВ) – острая или жгучая боль в преддверии влагалища, или комбинация того и другого, которая, по оценкам, встречается у 16% женщин в течение их жизни; при этом почти 7% опрошенных женщин, в ходе исследования испытывали необъяснимую локализованную боль [3]. Недавно проведенный опрос показал, что у 30-48% женщин, которые испытывают жжение в области вульвы или

**Контактными лицами являются:** Мауро Райчи, консультант по клинической фармакологии и биофизике, Милан, Италия, E-mail: [mraichi@gmail.com](mailto:mraichi@gmail.com)

**Ключевые слова:** локализованная спровоцированная вульводиния, преддверие влагалища (предлагаличная область), гипералгезия, динамическая четырехполярная радиочастота, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, аэробный вагинит

**Получено:** 04 апреля 2018 года; **Принято:** 21 апреля 2018 года; **Опубликовано:** 25 апреля 2018 года

болях при контакте, продолжающихся как минимум 3 месяца и влияющих на сексуальную активность и которые никогда не обращались за медицинской помощью; тот же опрос показал, что более половины женщин испытывающих боль в преддверии влагалища и прошедших диагностику, никогда не проходили ее ранее [4].

Хотя малые половые губ, большие половые губы, лобковое возвышение и промежность относительно безболезненны для давления и прикосновения, влияние на сексуальную жизнь женщины и отношения пары, чувство собственного достоинства и настроение могут быть довольно существенными; даже такая повседневная задача, как использование тампона, может стать мучительной в тяжелых случаях, и часто вызывает дизурию [5].

Распространение вулканических ноцицепторов и сопутствующих состояний, а также центральной нервной системы, гормональных, миофасциальных и мышечных факторов, были вовлечены в генезис вульводинии. Генетические, эмбриологические и врожденные факторы также считаются важными, возможно, с ведущей ролью воспаления. Все эти патофизиологические детерминанты изменяются в разных ситуациях и взаимосвязаны, но маловероятность проспективных продольных исследований все еще препятствует определению четкого потока причинности [2].

Лечение вульводинии в настоящее время затруднено и плохо кодифицировано. Прогрессирование терапевтических стратегий у женщин с вульводинией обычно происходит последовательно, от неинвазивных попыток (психологическая поддержка, физическая терапия) до лечения наркотиками (например, актуальные гормоны, габапентин, противогрибковые средства и антибиотики) до операции, при этом последняя эффективна более 80% затронутых женщин. Тем не менее, часто возникают осложнения, такие как зуд, кровотечение, инфекция, сужение общего протока и вагинизм [6]. Весь процесс эмпирически основан на пробах и ошибках, хотя алгоритмы были предложены на основе результатов физического обследования и лабораторных испытаний [6,7]. Эффективность психологического вмешательства, физическая терапия тазового дна и вестибулектомия для спровоцированной вестибулодинии вполне подтверждены в международной литературе; наоборот, эмпирические данные по-прежнему разрезаны для других вариантов лечения, таких как противовоспалительные средства, гормоны и противосудорожные препараты [8].

Обсуждаемая здесь неинвазивная стратегия, основанная на инновационной технологии использования Динамической четырехполярной радиочастоты (ДЧРЧ), разработанной итальянской биотехнологической компанией Novavision Group SpA (Мисинто, Монца-Брианца, Италия) и интегрированной в низкоэнергетическое устройство EVA™ на основе DQRF, может быть новым вариантом лечения вульводинии.

ДЧРЧ – это новейшая технология, основанная на биофизическом подходе, направленная на анатомическое повторное моделирование тканей вульвы и, косвенно, на восстановление вагинальной экосистемы и экосистемы преддверия влагалища. Взаимодействие между приведенным потоком энергии, излучаемой радиочастотным генератором ДЧРЧ и субэпителиальными тканями преддверия влагалища, является биофизически весьма своеобразной методикой с точки зрения зависимости глубины и объема воздействия на целевые и субэпителиальные области вульвы от вводимой энергии; электронно управляемые датчики движения и температуры устройства EVA™ (RSS™, система радиочастотной безопасности, технология) позволяют легко контролировать субэпителиальные температуры преддверия влагалища [9-11].

Представленное здесь исследовательское нерандомизированное исследование в сравнительно небольшой группе женщин детородного возраста с ЛВС предназначалось для исследования того, способно ли преимущество ремоделирования вульвы за счет ДЧРЧ технологии, показанное в предыдущих исследованиях, оказать положительное влияние на боль в преддверии влагалища при ЛСВ [9,10]. Рабочая гипотеза, которая легла в основу исследования, заключалась в том, что восстановление (ремоделирование) вагинальных тканей и тканей преддверия влагалища за пределами ее установленной эстетической зоны у женщин с переменной степенью вульвовагинальной гипотрофии [11] также могло бы способствовать восстановлению требуемой физиологической вагинальной экологии и экологии преддверия влагалища и микрофлоры *Lactobacillus* до их нормального функционирования в качестве защитных средств вагинальной экосистемы.

Однако это может нарушить самоподдерживающийся цикл, более подробно обсужденный в последнем разделе статьи, о рецидивирующих инфекциях дрожжей и аэробных эукариотных инфекциях, дисрегуляции фибриблатов преддверия влагалища с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и ноцицептивной болью, которая, как предполагается, лежит в основе наиболее распространенного подтипа вульводинии [12].

## Методика

Группа катамнестического исследования, состоящая из 30 женщин в менопаузе с признаками и симптомами вестибулита и умеренной или тяжелой гиперестезией и болью, диспареунией и/или гиперконтракцией в области тазового дна, была постепенно включена в исследование в период с января по октябрь 2017 года. Женщины из группы регулярно посещали отделение амбулаторной гинекологии в Университете Триеста в качестве амбулаторных пациентов. Вульводиния следовала за рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВБК) и/или рецидивирующим аэробным вагинитом (РАВ) у всех женщин.

Для включения в исследование, женщины-кандидаты с вульводинией не должны были подвергаться какой-либо местной или системной терапии, с особым упором на гормональную терапию и не должны были быть беременны. Все женщины, ссылающиеся на историю атопии или имеющие признаки дистрофии вульвы или вульвоперинеальные нелеченные разрывы и раны, острые или хронические заболевания вульвы, включая дерматит, кондиломы и вирус простого герпеса, или причисленные к пациентам с высоким риском инфицирования *папилломавирусом* человека, были исключены из группы. Любое подтвержденное или неподтвержденное подозрение на неврологическое, эндокринологическое или дерматологическое расстройство аналогичным образом приводило к исключению из группы. Все избранные женщины предоставили письменное информированное согласие на анонимный сбор своих данных до первой сессии ДЧРЧ, и все учебные материалы были пересмотрены в отношении этических проблем.

Первые 20 женщин, последовательно включенных в исследование, получали лечение в соответствии с протоколом лечения вульвовагинальной терапии EVA™/ДЧРЧ, показанным в текстовом поле.

Генератор ДЧРЧ 1.0-1.3 МГц в стандартном устройстве EVA™, который использовался в исследовании, оснащен четырьмя динамическими электродами из нержавеющей стали на анатомических зонах. Максимальная мощность излучения составляет 55 Вт, при этом четыре электрода непрерывно циклируются между состоянием приемника и передатчика. Когда в идеальной комбинации эти электроды передают энергию с высокой точностью в субэпителиальных слоях вульвы и позволяют точно настроить тепловой эффект вульвы как с точки зрения объема, так и глубины ткани. Новая технология также устраняет необходимость в электроде и необходимости администрировать тяжелую энергетическую нагрузку со связанным с этим риском ожогов, как это уже было продемонстрировано в клинических исследованиях [9-11].

Вульводиния была связана с РВБК у 15 ДЧРЧ -обработанных женщин и с РАВ у 5 женщин. Последние 10 последовательно включенных (испытуемых) женщин прошли курс из 4-х еженедельных занятий по стандартной реабилитации тазового дна.

Базовая оценка до первого сеанса лечения методом ДЧРЧ и последующий визит после окончания программы лечения были запланированы для оценки микробиологического состояния и фазоконтрастного (x400 увеличение) исследования под микроскопом предвагинального и вагинального

- Четыре 10-минутных сеанса с интервалом от 7 до 10 дней
- Настройка радиочастотного генератора: 1 МГц
- Рабочая мощность: 8-14% от максимальной мощности устройства (55 Вт)
- Целевая температура в вульвовагинальных тканях во время процедуры:
- 42 °C (диапазон 40-43 °C)

Протокол вульвовагинальной терапии EVA™/ДЧРЧ

экосистемы. К ним относятся микрофлора *Lactobacillus* и pH; индекс Ньюджента (идентификация и подсчет больших *Lactobacillus*-подобных стержней, малые *G. vaginalis*-подобных грамположительные стержней и изогнутых стержней *Mobiluncus* spp.-подобных грамвариабельных стержней); полиморфноядерные и *гарнереллацетифические* «ключевые клетки» во влагалищных выделениях; диагностические данные о частичном бактериальном вагинозе (ни одна женщина с индексом Ньюджента > 7 из 10 не была включена в группу); стрептококки группы В, другие аэробные бациллы и кокки (например, *E. coli*, *S. aureus*, *S. faecalis*) и доказательство аэробного вагинита. Диагностика аэробного вагинита была основана на оценках Дондерса (от 0 до 10) на основе класса *Lactobacillus*, количества лейкоцитов, доли токсических лейкоцитов, фоновой флоры и доли парабазальных эпителиоцитов, при этом все параметры объясняли частичные оценки от 0 до 2 (незначительные признаки аэробный вагинит: суммарная оценка между 3 и 4, умеренная величина AV: суммарная оценка между 5 и 6, тяжелая AV: суммарная оценка между 6 и 10) [13]. Полуколичественные субъективные порядковые оценки были применены к микробиологическим оценкам (от 0 до +++). Спровоцированная боль (тест на мазок, оценка от 0 до 10) и тяжесть вагинальной атрофии (показатель здоровья вагинальной среды: вагинальная эластичность, объем жидкости, pH, целостность эпителия и степень влажности, оцененная от 1 до 5, максимальный общий балл 25) были также оценены на в исходном состоянии и в последующих визитах. Вторая клиническая и микробиологическая оценка в ходе наблюдения была выполнена в течение 2 месяцев после первого сеанса лечения ДЧРЧ и не более чем через 15 дней после четвертого курса лечения ДЧРЧ.

Непараметрический критерий и ранговые критерии Уилкоксона были применены в качестве средств оценки степени болевого синдрома, спровоцированного тестом на мазок, а также индекса Ньюджента, pH, и показатели индекса здоровья влагалища в подгруппах пациентов, проходящих ДЧРЧ и лечение тазобедренного сустава (результаты сеансов наблюдения в сравнении с исходным состоянием). Из-за небольшого числа случаев результаты, связанные с частотой частичного бактериального вагиноза и аэробного вагинита, а также микробиологические анализы (заболеваемость лактобактериями, стрептококками группы В, дрожжами и т. д.) были просто сведены в таблицу для качественного обсуждения; вариации медианных значений также подверглись анализу на качественном уровне. Двусторонние доверительные уровни 95% были использованы во всех статистических тестах на средства с  $p < 0,05$  в качестве отсечки для значимости.

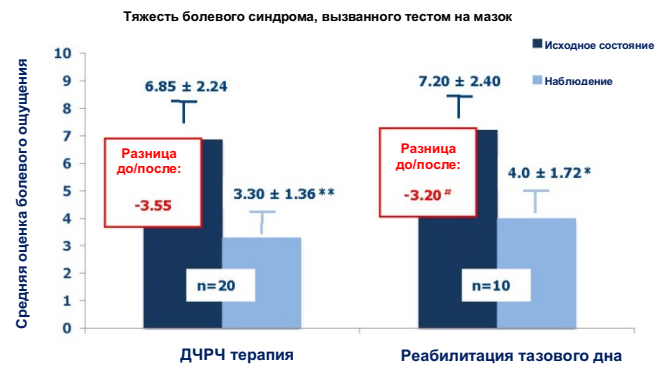
**Результаты**

Средний возраст включенных в исследование женщин составлял 34,0 года в группе ДЧРЧ и 33,1 в группе реабилитации тазового дна; все женщины завершили запланированные четыре сессии ДЧРЧ или физиотерапию. Ни одна женщина из предполагаемой группы не сообщила о побочных эффектах.

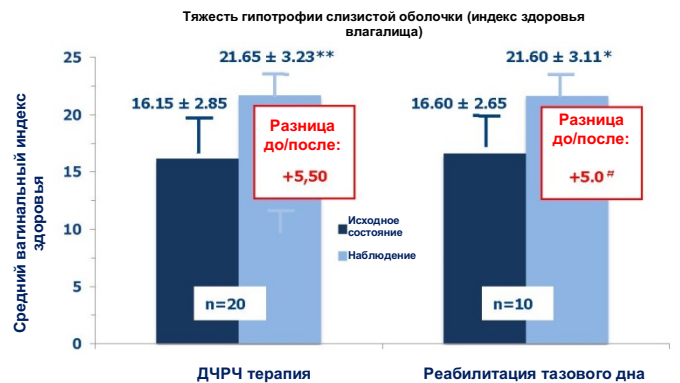
На рисунке 1 показана эффективность двух методов лечения в качестве стратегии управления инициированной болью. Тяжесть боли в анализе мазков была значительно ослаблена в обеих группах лечения в течение примерно 2 месяцев исследования (со значительным прогрессом у женщин, получавших лечение ДЧРЧ). Снижение тяжести болевого синдрома при последующем посещении было более выраженным в группе лечения ДЧРЧ (средняя разница в оценке боли, -3,55) по сравнению с контрольными женщинами (средняя разница в оценке боли, -3,20), хотя разница подошла только предельная статистическая значимость ( $p \approx 0,054$ ). Средние оценки вызываемых болевых ощущений улучшились с 7,0 до 3,5 в группе ДЧРЧ и с 7,0 до 4,0 в группе реабилитации тазового дна.

На рисунке 2 показана эволюция средних показателей индекса здоровья влагалища в двух группах лечения. При исходной оценке составной индекс описывал значительно более тяжелую гипотрофию в группе DQRF по сравнению с контрольными женщинами (16,15 против 16,60 соответственно,  $p < 0,05$ ). С другой стороны, вагинальная и предвагалищная гипотрофия улучшились при последующем посещении на в сравнительно одинаковой степени в обеих группах лечения (21,65 против 21,60, разница среднего Вагинальный индекса здоровья до и после, +5,5 против +5,0, при  $p < 0,05$ ). Соответствующее средние значения улучшились с 16,0 до 21,5 в группе ДЧРЧ и с 16,5 до 21,5 у женщин в контрольной группе, получавших физиотерапию.

Что касается микробиологических и микроскопических оценок, все пять женщин в группе лечения ДЧРЧ, которые соответствовали критериям клеточных клеток для частичного бактериального вагиноза при базовой оценке, были отрицательными при последующем визите; то же самое можно сказать и о женщинах с аэробным вагинитом. Напротив, только одна из пяти женщин с диагнозом частичного бактериального вагиноза на в исходном состоянии в группе физической терапии имела отрицательный результат при наблюдении.



**Рисунок 1.** Средняя оценка болевого синдрома, вызванного испытанием на мазок (± SEM) до первого сеанса реабилитации методом ДЧРЧ или лечения тазового дна (исходное состояние) и при последующем посещении в течение 15 дней после окончания цикла из 4 сеансов лечения (\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным посещением; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с исходным посещением, # различия до и после лечения,  $p \approx 0,054$ ).



**Рисунок 2.** Средняя оценка болевого синдрома, вызванного испытанием на мазок (± SEM) до первого сеанса реабилитации методом ДЧРЧ или лечения тазового дна (исходное состояние) и при последующем посещении в течение 15 дней после окончания цикла из 4 сеансов лечения (\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным посещением; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с исходным посещением, # различия до и после лечения,  $p \approx 0,05$ ).

Аэробный вагинит сохранился в обеих группах женщин с этим диагнозом относительно первоначального посещения. Культуры стрептококков группы В, положительные при исходной оценке у двух женщин группы ДЧРЧ с аэробным вагинитом, были отрицательными при наблюдении, тогда как стрептококки группы В сохранились у двух контрольных женщин с неразрешенным аэробным вагинитом. Среднее количество полиморфноядерных клеток на оптическое поле в вагинальном мазке упало в группе ДЧРЧ (от + до 0), но не показало изменений в контрольной группе (+ при обоих посещениях).

При наблюдении, содержание лактобацилл в мазке возросло при наблюдении в группе ДЧРЧ по сравнению с первоначальным посещением (оценка субъективного ординального балла от + до ++), однако оно не изменилось в группе физической терапии (+ при обоих посещениях); эволюция среднего уровня предвагалищного и вагинального pH отражала эти изменения в популяциях лактобацилл (группа ДЧРЧ: от 4,15 до 3,45, при  $p < 0,05$ , контрольная группа: от 4,15 до 3,65, незначительное). Средний внутренний pH изменился с 4,0 до 3,5 в обеих группах. Таблица 1 иллюстрирует обобщающую таблицу с подсчетом полиморфноядерных клеток и лактобацилл на оптическое поле в вагинальных мазках в группах лечения при начальном и последующем визитах.

Наблюдаемые изменения по шкале Ньюджента отражают картину изменений в диагностике частичного бактериального вагиноза в двух группах лечения (группа ДЧРЧ: от 3,55 до 2,25, при  $p < 0,001$ , контрольная группа: от 3,8 до 3,4, незначительно незначительная), Соответствующие медианные значения изменялись от 4,0 до 3,0 в группе ДЧРЧ и оставались стабильными у 4,0 у контрольных женщин (таблица 1).

**Обсуждение**

Локализованную спровоцированную вестибулодинию уже давно связывают с воспалением, однако ошибка, которая, как правило, допускается при его лечении, заключается в контроле локального воспаления.

Тщательный анализ 1619 исследований до ноября 2015 года не помог поддерживать последовательную связь между ЛСВ и однозначными доказательствами устойчивого воспаления фона [14]. Увеличение числа лаброцитов очень часто происходит в субэпителиальных областях ЛСВ, а активированные лаброциты продуцируют факторы роста нервов и провоспалительные цитокины, которые, как известно, индуцируют гиперплазию и сенсibilизацию периферических ноцицептивных С-волокон. Что, таким образом, дает основу для возможного возникновения аллодинии, однако авторы не смогли подтвердить устойчивое увеличение фона противовоспалительных цитокинов в предвагинальных тканях женщин с заболеванием. Напротив, некоторая низкая степень воспалительной инфильтрации субэпителиальной части ламинальной проприи вполне нормальна у здоровых женщин из-за условий окружающей среды вульвы, которые способствуют распространению эукариот и дрожжей [14]. Устойчивое фоновое воспаление определено заводит в тупик при объяснении вульвдинии.

Некоторые подсказки о патофизиологии ЛПВ обусловлены сильной ассоциацией между вульвдинией и несколькими другими болевыми состояниями, например, интерстициальным циститом, фибромиалгией и синдромом раздраженной толстой кишки, а также аутоиммунными заболеваниями, псориазом и атопией [2,15,16]. Как следствие, в последнее десятилетие акцент сместился на местное регулирование иммунитета и роль генетики и эпигенетики [12,17,18]. Например, естественные клетки-убийцы значительно меньше у женщин с ЛПВ по сравнению со здоровыми средствами контроля [14], что в хорошем соотношении с историей предыдущих хронических и рецидивирующих инфекций *Candida*

**Таблица 1.** Влагалищные полиморфноядерные клетки и лактобациллы, подсчеты на оптическое поле; полуколичественные оценки и медианный подсчет баллов на базовом уровне и последующий визит. Столбцы 1 и 3: Группа лечения ДЧРЧ (n = 20); Колонны 2 и 4: группа реабилитации тазового дна (n = 10).

Полиморфноядерные клетки (исходные данные/ наблюдение)		Лактобациллы (исходные данные/ наблюдение)	
+/0	+++/0	+ /++	+ /++
++ /+	+ /+	+ /++	+ /+
++ /++	++ /+	+ /+	+ /+
++ /0	++ /+	+ /+++	+ /+
0 /0	+ /+	+ /++	+ /+
0 /0	++ /++	+ /+++	+ /+
+ /+	0 /0	+ /+	+ /+
+ /0 0 /0	+ /+	+ /+++	+ /+
	+ /+	++ /++	+ /+
0 /0	+ /+	++ /+++	+ /+
+ /0		+ /+++	
+ /0		+ /+++	
0 /0		+ /++	
++ /+		+ /++	
		+ /+++	
+ /0 0 /0		+ /+++	
		+ /+++	
++ /+		+ /++	
0 /0		+ /+	
0 /0		+ /+	
0 /0		+ /+	
<b>Средний результат: + /0</b>	<b>Средний результат: + /+</b>	<b>Средний результат: + /++</b>	<b>Средний результат: + / +</b>

(известно, что это происходит у до 70-80% женщин ЛСВ) [5,14]. Толл-подобные поверхностные рецепторы 4, активирующиеся при повреждении или поражении и важные для замещения иммунных клеток, как известно, активируются инфекциями *Candida*, что еще больше усиливает корреляцию между рецидивирующим кандидозом и вестибулодинией без очевидного базового воспаления [19-21]. Аналогичным образом, активация иммунной системы, вероятно, может быть зарегистрирована в трех четверти женщин с ЛСВ, причем большинство случаев инфильтрации маточных клеток на самом деле являются вторичным расстройством тучных клеток [14]. Роль иммунной активации в спровоцированной вестибулодинии далее поддерживается связью между эпителиальной гиперплазией нерва и увеличением инфильтрации В-клеток и зародышевых центров [22].

Эти наблюдения могут объяснить корреляцию между бактериальным вагинозом, трихосомозом и болью в преддверии влагалища, что также было зарегистрировано [23,24], возможно, даже более сильную, чем связь с рецидивирующим кандидозом (по мнению Смита и др., соотношение вероятностей наступления составляет 9,4 для бактериального вагиноза, констатируемого врачами, против 5,7 для инфекций *Candida* и 20,6 для трихосомоза) [23].

Тем не менее, доказательств может быть больше: хотя может быть небольшое изначальное воспаление, фибробласты преддверия влагалища у женщин от ЛСВ дали больше провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и IL-8, по сравнению со здоровыми женщинами после стимуляции *in vitro* [12,14,18]; аналогичным образом, механизмы, инициирующие воспаление, например, экспрессию антагониста рецептора IL-1, генетически менее эффективны у женщин с ЛСВ [14]. Фибробласты преддверия влагалища, взятые с пораженных участков женщин с ЛСВ, также имеют ярко выраженный Dectin-1, трансмембранный образ-распознающий рецептор, который имеет высокую связывающую способность с глюканом клеточной стенки *C. albicans* и важную роль в антигрибковом врожденном иммунитете [5,17]. Экспрессия (проявление активности) Dectin-1 в областях гипералгезии значительно выше по сравнению с экспрессией из фибробластов из неважнодействующих внешних вульварных областей на короткое расстояние: блокирование функции или экспрессии Dectin-1 – к примеру, через NFκB обмен – связано с уменьшением экспрессии воспалительных цитокинов. Ингибирование метаболического пути ядерного фактора-κB уже было испытано клинически, с практически полным устранением секреции провоспалительного медиатора в фибробластах вульвы [5,17,25]. И наконец, очень короткий участок свода влагалища, состоящий из энтодермы, расположенный между эктодермой внешней вульвы и вагинальной мезодермой, эмбриологически и, возможно, функционально в целом, весьма своеобразен. Тенденция к местной регуляции локального цитокинов и неэффективный контроль индуцированного воспаления могут способствовать локальной ноцицепторной сенсibilизации у женщин, страдающих вульвдинией [12,18].

Подводя итог, растущее количество доказательств предполагает наличие механической связи между описанными участниками: провоспалительные стимуляторы, вызывающие активацию фибробластов в предвагинальной области даже при воспалении с низким или нулевым начальным уровнем, особенно чувствительные фибробласты, усиленная экспрессия провоспалительных цитокинов и ноцицептивная боль. По словам Фостера и др., вульвдинию нельзя даже рассматривать как явное нарушение, скорее она является «экстремальным, но естественным явлением» в эмбриологически уникальной небольшой области, размером с дюйм или около того в преддверии влагалища, особенно подверженного травмам и поражению чужеродными белками во время размножения и, таким образом, допускающего возникновение «уникальной воспалительной/ иммунологической реакции» [12].

Нейробиологические факторы также оказывают значительное влияние на вульвдинию. Обобщенная гипералгезия, означающая более низкие локальные и отдаленные болевые пороги (т. е. после вульвы, а также после надавливания на дельту большого пальца и на большой палец голени соответственно), безусловно, является фактором в вульвдинии. Это хорошо иллюстрируется функциональной магнитно-резонансной томографией (fMRI) при стимуляции вульвы и большого пальца, которая показывает усиленную активацию мозга внутри изолята, таламуса и дорсальной средней частички и задней коры головного мозга женщин ЛСВ

по сравнению с возрастной безболезненной управления. Нейронная активация ФМРТ коррелирует с тяжестью боли; разные уровни нейронной активации также специфичны для признанных подгрупп вульводина, что означает первичные или вторичные и спровоцированные или неспровоцированные подгруппы, что еще раз указывает на то, что несколько гетерогенных расстройств действительно сосуществуют под меткой вульводина [26]. Тем не менее, до сих пор невыяснено, является ли усиление боли при дотрагивании и генерализованная гипералгезия, примером которой является боль, стимулируемая на участках, удаленных от вульвы большим пальцем, вторичными по отношению к первичному предвагинальному болевому нарушению или же усиленная нейронная активность является фактической причиной болевых ощущений. Только немногие факты являются установленными: например, ремиссия симптомов вульводина частая, а рецидивы также распространены, в то время как устойчивость без ремиссии является скорее исключительной, чем правилом [27].

На этом, далеко не ясном патофизиологическом фоне, данное прикладное исследование поддерживает рабочую гипотезу, которая легла в его основу: экология вестибулярной и предвагинальной микрофлоры улучшается вследствие восстановления и регенерации вульвовагинальной слизистой оболочки. Вероятнее всего, это помогает нарушить самопроизвольный поток событий, который приводит к усиленной воспалительной реакции в преддверии влагалища при ЛСВ, даже без каких-либо или минимальных доказательств наличия фонового воспаления и мучительной ноцицептивной боли [12]. Недавно разработанная технология ДЧРЧ/EVA™ показала особенно сильную ремоделирующую эффективность вульвовагинальной анатомии в самых разных условиях [9-11]. Эта новейшая радиочастотная технология была выбрана таким образом, чтобы проверить рабочую гипотезу по сравнению с физической терапией тазового дна, которая, как известно, приносит пользу большинству пациентов с ЛСВ [28].

Только в 2013 году появился первый отчет об успешном использовании импульсной радиочастоты при лечении тяжелой рефрактерной (нейропатической) вульводина, т.е. нозологически отличной от ЛВП в соответствии с «Классификацией 2015 года» [2,29]. С этого периода импульсная радиочастота широко используется без четкого обоснования этого исключительно нейропатического признака. Еще одно экспериментальное исследование в 2016 году показало эффективность дробного лечения CO<sub>2</sub>-лазером свода влагалища у женщин с идиопатической вульводина и болью в преддверии влагалища, связанной с генитальным синдромом менопаузы. Некоторые улучшения наблюдались скорее только потому, что в вульве и влагалище потеря эстрогенов была связана с увеличением плотности сенсорных нервных волокон на единицу площади, но не с присутствием ЛВС [30]; учитывая то, что, что за лечением CO<sub>2</sub>-лазером могут последовать болезненные шрамы и вульводина [31]. Насколько нам известно, это скорее было первое исследование, в котором применялась радиочастотная технология для лечения ЛВП.

Как лечение с помощью устройства ДЧРЧ/EVA™, так и стандартная физическая терапия таза, как оказалось, позволили проконтролировать болевой синдром, вызванный методом посева посредством мазка, а также улучшали гипотрофию слизистой оболочки. Результаты исследования, скорее свидетельствуют о том, что технология ДЧРЧ/EVA™ может иметь общую более высокую эффективность, однако данные не могут в настоящий момент предложить нечто большее, чем тенденция, обусловленная нерандомизированной схемой (планом) исследования. Нерандомизированный план оправдан в прикладном исследовании, но дальнейшие рандомизированные результаты требуют обоснования. Тем не менее, существует, по крайней мере, подтверждающий фактор – микробиологические изменения предвагинальной и вагинальной микрофлоры, которые указывают на высокую эффективность новой радиочастотной технологии. Технология ДЧРЧ была в целом более эффективной, чем физическая терапия для восстановления здоровой популяции *Lactobacillus* и ограничения проникновения полиморфноядерных и ключевых клеток. Что подтверждает его высокую эффективность в плане практически полной нормализации индекса здоровья влагалища, исходя из ситуации со сравнительно наихудшей гипотрофией слизистой (итоговый средний балл у женщин, получавших ДЧРЧ – 21,65 из максимум 25).

Болевой эффект, скорее всего, не был эффектом плацебо. Сравнительно недавний небольшой мета-анализ актуальных лекарственных препаратов для монотерапии вульводина показал, что плацебо способно оказать столь же эффективно воздействие, как и любое лекарство [32]. Что, похоже, не актуально для ДЧРЧ/EVA™ технологии. Прежде всего, исследование было ограничено женщинами с локализованной спровоцированной вульводина и не включало женщин с менее распространенным идиопатическим клиническим подтипом, который, как и невропатическое расстройство, способен давать эффект плацебо. Во-вторых, снижение боли при физиотерапии методом ДЧРЧ было связано со сдвигом в сторону нормализации обедненной микрофлоры *Lactobacillus* преддверия влагалища, а также с иными признаками экологического и микроскопического улучшения. Такие улучшения вряд ли могут отнесены к эффекту плацебо.

В заключение, результаты этого основополагающего прикладного исследования предполагают, что новая технология ДЧРЧ может стать многообещающей новой стратегией борьбы со спровоцированной вульводина и серьезным воздействием на самооценку женщин, которая слишком часто связана с этим малоизученным расстройством. Любое окончательное решение быть вынесено на базе новых обоснованных испытаний

#### Конфликт интересов

Авторы в прошлом были консультантами Компании Novavision Group S.p.A. Они подтверждают, что не имеют никакого конфликта интересов с какой-либо финансовой или коммерческой организацией в отношении содержания данной рукописи.

#### Ссылки

- Groisman V (2010) Vulvodynia: new concepts and review of the literature. *Dermatol Clin* 28: 681-696. [Crossref]
- Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, Foster D, Stein A, et al. (2016) Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *J Sex Med* 13: 291304. [Crossref]
- Harlow BL, Stewart EG (2003) A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* 58: 82-88. [Crossref]
- Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RH, Rydell SA, Turner RM, et al. (2014) Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: population-based estimates from 2 geographic regions. *Am J Obstet Gynecol* 210: 40. e1-e8. [Crossref]
- Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, Pollock SJ, Bonham AD, et al. (2015) Identification of novel mechanisms involved in generating localized vulvodynia pain. *Am J Obstet Gynecol* 213: 38.e1-e12. [Crossref]
- Landry T, Bergeron S, Dupuis MJ, Desrochers G (2008) The treatment of provoked vestibulodynia: a critical review. *Clin J Pain* 24: 155-171. [Crossref]
- King M, Rubin R, Goldstein AT (2014) Current uses of surgery in the treatment of genital pain. *Curr Sex Health Rep* 6: 252-258.
- Goldstein AT, Pukall CF, Brown C, Bergeron S, Stein A, et al. (2016) Vulvodynia: Assessment and Treatment. *J Sex Med* 13: 572-590. [Crossref]
- Vicariotto F, Raichi M (2016) Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvovaginal atrophy and other genitourinary symptoms: first experiences with a novel dynamic quadripolar device. *Minerva Ginecol* 68: 225-236. [Crossref]
- Vicariotto F, DE Seta F, Faoro V, Raichi M (2017) Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol* 69: 342-349. [Crossref]
- Benincà G, Bosoni D, Vicariotto F, Raichi M (2017) Efficacy and safety of Dynamic Quadripolar Radio-Frequency, a new high-tech, high-safety option for vulvar rejuvenation. *Доклад по акушерской гинекологии* 1: 1-5.
- Foster DC, Piekarczyk KH, Murant T, LaPoint R, Haidaris CG, et al. (2007) Enhanced synthesis of proinflammatory cytokines by vulvar vestibular fibroblasts: implications for vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol* 196: 346.e1-8. [Crossref]
- Donders GG (2007) Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21: 355-73 [Crossref]

14. Chalmers KJ, Madden VJ, Hutchinson MR, Moseley GL (2016) Local and systemic inflammation in localized, provoked vestibulodynia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 128: 337-347. [\[Crossref\]](#)
15. Regauer S, Eberz B, Beham-Schmid C (2015) Mast cell infiltrates in vulvodynia represent secondary and idiopathic mast cell hyperplasias. *APMIS* 123: 452-456. [\[Crossref\]](#)
16. Fariello JY, Moldwin RM (2015) Similarities between interstitial cystitis/bladder pain syndrome and vulvodynia: implications for patient management. *Transl Androl Urol* 4: 643-652. [\[Crossref\]](#)
17. Lev-Sagie A, Witkin SS (2016) Recent advances in understanding provoked vestibulodynia. *F1000Res* 5: 2581. [\[Crossref\]](#)
18. Babula O, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS (2008) Association between primary vulvar vestibulitis syndrome, defective induction of tumor necrosis factor-alpha, and carriage of the mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. *Am J Obstet Gynecol* 198: 101.e1-4. [\[Crossref\]](#)
19. Netea MG, Gow NA, Munro CA, Bates S, Collins C, et al. (2006) Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest* 116: 1642-1650. [\[Crossref\]](#)
20. Gil ML, Gozalbo D (2009) Role of Toll-like receptors in systemic *Candida albicans* infections. *Front Biosci (Landmark Ed)* 14: 570-582. [\[Crossref\]](#)
21. Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, Pollock SJ, Bonham AD, et al. (2018) Toll-Like receptor signaling contributes to proinflammatory mediator production in localized provoked vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 22: 52-57. [\[Crossref\]](#)
22. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paetau A, Meri S, Kalso E, et al. (2016) Immune activation enhances epithelial nerve growth in provoked vestibulodynia. *Am J Obstet Gynecol* 215: 768.e1-768.e8. [\[Crossref\]](#)
23. Smith EM, Ritchie JM, Galask R, Pugh EE, Jia J, et al. (2002) Case-control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 10: 193-202 [\[Crossref\]](#)
24. Edgardh K, Abdelnoor M (2007) Vulvar vestibulitis and risk factors: a population- based case-control study in Oslo. *Acta Derm Venereol* 87: 350-354. [\[Crossref\]](#)
25. Falsetta ML, Foster DC, Bonham AD, Phipps RP (2017) A review of the available clinical therapies for vulvodynia management and new data implicating proinflammatory mediators in pain elicitation. *BJOG* 124: 210-218. [\[Crossref\]](#)
26. Hampson JP, Reed BD, Clauw DJ, Bhavsar R, Gracely RH, et al. (2013) Augmented central pain processing in vulvodynia. *J Pain* 14: 579-589. [\[Crossref\]](#)
27. Reed BD, Harlow SD, Plegue MA, Sen A (2016) Remission, relapse, and persistence of vulvodynia: a longitudinal population-based study. *J Womens Health (Larchmt)* 25: 276-283. [\[Crossref\]](#)
28. Edwards L (2015) Vulvodynia. *Clin Obstet Gynecol* 58: 143-152. [\[Crossref\]](#)
29. Kestranek J, Spacek J, Ryska P, Adamkov J, Matula V, et al. (2013) Radiofrequency therapy for severe idiopathic vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 17: e1-4. [\[Crossref\]](#)
30. Murina F, Karram M, Salvatore S, Felice R (2016) Fractional CO2 laser treatment of the vestibule for patients with vestibulodynia and genitourinary syndrome of menopause: a pilot study. *J Sex Med* 13: 1915-1917. [\[Crossref\]](#)
31. Tschanz C, Salomon D, Skaria A, Masouye I, Vecchiotti GL, et al. (2001) Vulvodynia after CO2 laser treatment of the female genital mucosa. *Dermatology* 202: 371-372. [\[Crossref\]](#)
32. Varella Pereira GM, Marcolino MS, Nogueira Reis ZS, de Castro Monteiro MV (2018) A systematic review of drug treatment of vulvodynia: evidence of a strong placebo effect. *BJOG*. [\[Crossref\]](#)

**Авторские права:** ©2018 Seta FD. Данная статья с открытым доступом, распространяемая в соответствии с условиями Лицензии с указанием авторских прав, которая разрешает ее неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что оригинал автора и источник являются достоверными.