

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Аполихиной Инны Анатольевны на диссертационную работу Колесниковой Екатерины Викторовны «Склеротический лихен вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования. Несмотря на растущее внимание мировой медицины к склеротическому лихену вульвы (СЛВ), патогенез, диагностика и лечение заболевания по-прежнему остаются предметом научных исследований. Хотя патологический процесс можно увидеть невооруженным глазом, диагностика СЛВ часто оказывается запоздалой или ошибочной (Papini M. et al., 2021; Chamli A., 2023), а стандартные методы лечения не всегда обеспечивают ожидаемую эффективность и могут в ряде случаев приводить к ухудшению течения заболевания (Chamli A. et al., 2022; Багаева М.И., Чернова Н.И. 2023). При этом без адекватного лечения СЛВ может привести к выраженной атрофии тканей и склерозу вплоть до полной потери нормальной анатомической структуры вульвы, включая стеноз преддверия влагалища, сращение и резорбцию малых половых губ. Сращение и склероз тканей приводят к разрывам, а затем к потере сексуальной функции, в дополнение к дизурии, запорам, зуду, вульводинии и диспареунии (Mahmoudnejad N. et al., 2024; Bouchard B., Campeau L., 2025). Как итог – значительное снижение качества жизни женщин, а также развитие сексуальной дисфункции у значимой доли больных (Papini M. et al., 2021; Orszulak D. et al., 2021; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2023). Кроме того, СЛВ может трансформироваться в плоскоклеточную карциному вульвы в поражённой области с предполагаемым риском до 5 % (Солопова А.Г. и соавт., 2020; Gupta S. et al., 2024; Shi L. et al., 2022). Все это актуализирует научный поиск в отношении факторов риска развития СЛВ и углубленного изучения его патогенеза, а также разработку новых подходов к диагностике заболевания, как и персонифицированного подхода к терапии.

Традиционно считалось, что СЛВ встречается только у женщин в постменопаузе и связан с гормональным дисбалансом или вирусными инфекциями. Однако эти представления устарели и препятствуют своевременной и эффективной диагностике (Oyama N., Hasegawa M., 2022; Attili V.R., Attili S.K., 2022; Chamli A., Souissi A., 2023; Борисова А.В., 2023). Современная парадигма рассматривает СЛВ главным образом как хроническое, неизлечимое, иммуноопосредованное заболевание с генетической предрасположенностью, в основе которого лежит аутоиммунная реакция (Khan Mohammad Beigi P., 2022; Azevedo et al., 2024).

Медицинское сообщество проявляет повышенный интерес к СЛВ, что отражается в увеличении числа публикаций, посвященных факторам риска его развития, триггерам и биомаркерам (Kirby L. et al., 2021; Suárez-Marquez E. et al., 2022; Luu Y. et al., 2023). Осуществляются попытки разработки новых методов лечения, направленных на улучшение качества жизни больных. Тем не менее, иммунный и цитокиновый статус при СЛВ остаются недостаточно изученными, а имеющиеся данные часто противоречивы (Papini M. et al., 2021; Oyama N.; Chamli A., Souissi A., 2023). Большинство же предлагаемых методов лечения СЛВ не учитывают особенности иммунопатогенеза заболевания (Luqman T.S. et al., 2023; Chamli A. et al., 2023).

Таким образом, исследование причин возникновения, механизмов развития, методов ранней диагностики и эффективной патогенетической терапии СЛВ — сложный и многогранный процесс, требующий дальнейшего изучения. Диссертационное исследование Колесниковой Е.В. проведено своевременно, поскольку может радикально изменить подход врачей к прогнозированию, диагностике и терапии СЛВ. Результаты исследования помогают понять механизмы развития различных вариантов заболевания, а также разработать новые методы лечения, учитывающие индивидуальные особенности каждой пациентки.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов основываются на тщательно продуманном дизайне исследования, который включает в себя четыре этапа с использованием современных, высокоинформативных методик, позволяющих глубже анализировать полученные

данные с применением соответствующих статистических инструментов. Важным аспектом работы является выявление статистически значимых взаимосвязей и закономерностей, способствующих более точной и надежной интерпретации полученных результатов. Такой подход обеспечивает научную обоснованность выводов и позволяет делать надежные прогнозы, а также формулировать рекомендации на основе полученных данных. Объем проведенных исследований можно считать адекватным и достаточным для обоснования надежности полученных данных, что соответствует заранее определенным целям и задачам исследования. Методологическая часть исследования соответствует ключевым критериям, установленным для научных изысканий, и включает в себя описание используемых методов, что позволяет обеспечить объективность, воспроизводимость и надежность полученных результатов. Важным аспектом является выбор адекватных инструментов и техник, которые соответствуют целям и задачам исследования, а также формирование четкой структуры, обеспечивающей систематический анализ данных. Сформулированные автором пять ключевых положений, выносимых на защиту, основаны на полученных результатах исследования, соотносятся с выводами, полученными в ходе исследования, и четко отражают научную позицию автора в контексте проблемы СЛВ. Каждое из перечисленных положений служит обоснованием для дальнейших исследований, а также внедрения полученных результатов в клиническую практику, что подчеркивает значимость данной диссертационной работы.

Научная новизна результатов диссертации. Диссертационная работа представляет собой значимый вклад в изучение патогенеза СЛВ, расширяя существующие представления о механизмах развития данного заболевания. В работе глубоко проанализированы и дополнены данные о предикторах риска развития СЛВ, что позволяет улучшить понимание факторов, способствующих ее возникновению. Работа также содержит разработанную нейросетевую модель прогнозирования, способную выявлять группу риска развития СЛВ, что подтверждает инновационный подход к прогнозированию и раннему выявлению заболевания. Особенное внимание заслуживает получение приоритетных данных о

динамике сывороточной концентрации цитокинов, имеющих концептуальное значение, поскольку их связь с активностью аутоиммунного воспаления, выраженностью процессов атрофии, гипертрофии и склероза тканей вульвы открывает новые горизонты для понимания сложного патогенеза заболевания. Впервые в данной работе обоснована возможность использования сывороточных уровней цитокинов в качестве маркеров для дифференциальной диагностики клинко-иммунологических вариантов СЛВ. Предложенная новая клинко-иммунологическая классификация СЛВ обоснована и имеет важное значение для дальнейших исследований и клинической практики. Обоснование комплексной терапии с применением дезоксирибонуклеата натрия в остром периоде и подтверждение её клинко-иммунологической эффективности существенно расширяют арсенал методов лечения. Все вышесказанное указывает на высокий уровень научной новизны диссертационной работы Колесниковой Е.В. и открывает новые перспективы для дальнейших научных изысканий и клинической практики в области лечения СЛВ.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики. Автором представлены значимые и приоритетные данные о распространенности СЛВ в Краснодарском крае, а также актуализированы ключевые проблемы, связанные с его номенклатурной принадлежностью. Важным аспектом работы является обоснование мер, направленных на улучшение качества статистического учета заболевания в рамках акушерско-гинекологической помощи. Предложенная модификация статистического учета больных СЛВ, внедренная в клиническую практику амбулаторной акушерско-гинекологической помощи г. Краснодара и г. Майкоп с 2023 года, представляет собой важный шаг в стандартизации и улучшении диагностики данного заболевания.

Разработка доступной нейросетевой модели прогнозирования, направленной на выявление контингентов риска развития СЛВ, открывает новые горизонты в профилактике и реализации гигиенических мероприятий в данной группе. Оценочная таблица клинической стратификации СЛВ и клинко-иммунологическая классификация с выделением трех его вариантов значительно

упрощают процесс диагностики, что, безусловно, имеет высокую практическую ценность. Автором уточнены и дополнены показания к хирургическому лечению пациенток с СЛВ, а также предложено использование QR-кодов для предоставления «Памяток» с рекомендациями по уходу за областью вульвы, что подчеркивает инновационный подход к информированию и образованию пациенток. Это не только повышает уровень осведомленности, но и способствует более эффективному соблюдению профилактических мер.

Научно обоснованные алгоритмы персонифицированной диагностики и терапии СЛВ, доказавшие свою эффективность в снижении частоты рецидивов и повышении качества жизни пациенток, представляют собой важный вклад в практическое здравоохранение.

Таким образом, результаты данного исследования имеют высокую ценность как для научного сообщества, так и для практической медицины, способствуя улучшению качества оказания медицинской помощи и повышению уровня здоровья женщин.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику женской консультации №5 и отделения гинекологии Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК (г. Краснодар), женской консультации № 3 обособленного подразделения Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК (г. Краснодар), женских консультаций № 4 и №7 ГБУЗ «Родильный дом» МЗ КК (г. Краснодар), женской консультации ГБУЗ Республики Адыгея «Майкопская городская поликлиника» (г. Майкоп), а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации. Диссертация представлена в полном объеме, изложена на 276 страницах машинописного текста, соответствует установленным требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011, выполнена на высоком методологическом уровне. Язык изложения научный, термины употребляются в соответствии с их общепринятыми определениями. Текст свободен от орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок. Структура и логика

изложения материала последовательны и позволяют легко ориентироваться в тексте. Основные разделы и подразделы четко обозначены, что обеспечивает удобство для чтения и восприятия информации. Работа включает такие разделы, как «Введение», «Обзор литературы», «Программа, контингент, материалы и методы исследования», «Прогнозирование риска развития склеротического лихена вульвы на основе анализа клинико-anamnestических данных исследуемых», «Клинические особенности различных вариантов склеротического лихена вульвы», «Результаты лабораторных исследований больных с различными вариантами склеротического лихена вульвы», «Оценка эффективности комплексной терапии и персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лихена вульвы», «Обсуждение полученных результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы» и «Приложения». Библиографический список представлен в полном объеме и содержит актуальную литературу по теме исследования (всего 327 источника: 88 отечественных и 239 зарубежных). Использованный иллюстративный материал (59 таблиц и 102 рисунка, включая фотографии), соответствует рассматриваемым вопросам и повышает наглядность и убедительность изложения. Сноски и ссылки на источники оформлены в соответствии с установленными стандартами, что обеспечивает достоверность используемой информации.

Введение подробно раскрывает текущую значимость проблемы СЛВ, обоснование необходимости проведения данного научного исследования, цели и поставленные задачи работы, ключевые положения, выдвигаемые для защиты, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, а также информацию о внедрении результатов исследования и публикации их в научных журналах.

I глава (обзор литературы) представляет комплексный анализ опубликованных исследований с акцентом на публикации последних пяти лет. Систематический обзор литературы включает как совпадающие, так и противоречивые взгляды на патогенез, этиологию и диагностику СЛВ, а также

критический анализ методов терапии заболевания с указанием на преимущества и недостатки каждого метода лечения. Важно отметить строгое этическое следование автором принципам цитирования и обоснованный подбор материалов для обзора. Обзор литературы тесно связан с целью и задачами диссертационного исследования, демонстрирует глубокий интерес автора к изучаемой проблеме и широкий научный кругозор.

II глава детально описывает методологический подход, используемый в исследовании. Информация о дизайне исследования включает тип, назначение и схему исследования (комбинированное (ретро- и проспективное) когортное клинико-аналитическое одноцентровое научное исследование). Программа содержит подробную информацию о протоколе исследования, включая подробное описание этапов исследования, а также этические аспекты (получение информированного согласия, прохождение этического комитета и т.д.). В разделе «Контингент исследования» предоставляется подробная информация о выборке, включая критерии отбора участников (включения и исключения), размер выборки и метод ее определения (рандомизированные контролируемые исследования с параллельными группами), демографические характеристики участников. Далее автор подробно описывает конкретные материалы и методы, используемые в исследовании: эпидемиологические, клинико-лабораторные, морфологические, иммунологические, математико-статистические (дисперсионный, кластерный и корреляционный анализ, обучение нейронных сетей и др.), а также опросник качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI).

В главах III, IV, V и VI диссертации продемонстрированы собственные результаты исследовательского процесса, сопровождаемые наглядной визуальной информацией, включая таблицы, иллюстрации и фотографии.

Глава III посвящена исследованию динамики распространенности СЛВ, анализу клинико-anamнестических данных больных и выявлению наиболее значимых факторов риска его развития. Так, анализ распространенности СЛВ по обращаемости в Краснодарском крае за десятилетие (2012-2022 гг.) показывает неуклонный рост этого показателя, даже с учетом недооценки заболевания, редкой

обращаемости больных на ранних стадиях заболевания, а также многообразие используемой терминологии. Автор указывает, что статистические данные собирались в государственных бюджетных учреждениях системы здравоохранения, в то время как весомый процент больных обращается за помощью в «частные» клиники, точную информацию от которых на сегодняшний день получить затруднительно. Статистический анализ клинико-анамнестических данных выявил тесную связь между массой тела и возрастом исследуемых и наличием СЛВ. Особое значение при этом имеет не столько возраст больных на момент исследования, сколько период старения их репродуктивной системы. Корреляционный анализ данных показал влияние различных клинико-анамнестических и интимно-бытовых факторов на риск развития СЛВ. Так, важным является факт, что наиболее статистически значимым фактором риска развития заболевания оказались регулярное бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы. Результаты исследования послужили основой для разработки нейросетевой модели прогнозирования заболевания. Алгоритм создания и клинического применения модели описаны подробно. Модель обладает высокой прогностической ценностью, достигая максимальной доли правильной классификации на тестовой выборке.

В главе IV рассматриваются особенности клинических проявлений СЛВ. Глава содержит подробные описания 12 клинических случаев (с изображениями) для трех вариантов заболевания: атрофического, склерозирующего и склероатрофического. Автором представлены статистически значимые различия в отношении таких клинических признаков заболевания, как депигментация и атрофия кожи, стеноз входа во влагалище, зуд вульвы, вульводиния и диспареуния для разных вариантов СЛВ. В заключении представлена оценочная таблица клинической стратификации СЛВ, позволяющая определять вариант заболевания на основе опроса пациентки и осмотра.

Глава V включает результаты морфологического и иммунологического исследований больных с различными вариантами СЛВ, а также иммунологического исследования женщин из группы контроля. Описаны и

показаны микроскопические изменения тканей вульвы при разных вариантах заболевания: различное количество слоев эпидермиса, наличие и выраженность склероза и гиалиноза сосудов, количество и структура коллагеновых волокон, выраженность воспаления. Автор отмечает, что не были найдены специфические морфологические маркеры для дифференциации указанных вариантов СЛВ, и указывает на преимущество оценки клинических проявлений, описанных в главе IV. При проведении иммунологического исследования установлены значительные отклонения в цитокиновом статусе больных со СЛВ в сравнении с контролем, подтверждающие участие иммунных нарушений в развитии заболевания. Разнонаправленные отклонения уровня цитокинов при различных вариантах СЛВ свидетельствуют об обоснованности клинического разделения и объясняют особенности патологических изменений в тканях вульвы. На основе полученных результатов разработана и предложена клинико-иммунологическая классификация и алгоритм персонифицированной диагностики вариантов заболевания, что открывает новые возможности в лечении СЛВ.

В главе VI представлены методы и результаты эффективности комплексной терапии и персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов СЛВ. Автором убедительно обосновывается применение дезоксирибонуклеата натрия в качестве терапии обострения СЛВ на основе результатов иммунологического, клинического и морфологического исследований, с учетом иммуномодулирующих и регенерирующих свойств препарата, а также отсутствия противопоказаний в виде аутоиммунных заболеваний. Клиническая эффективность комплексной терапии обострения подтверждена статистически значимым снижением выраженности зуда и вульводинии ($p < 0,01$). После проведенной терапии во всех трех группах также установлено статистически значимое ($p < 0,03$) снижение повышенных и увеличение исходно сниженных концентраций цитокинов, что свидетельствует об иммунологической эффективности. В отдельном разделе главы в соответствии с задачами исследования обсуждается хирургическое лечение осложнений СЛВ, в том числе негативные последствия ранее перенесенных оперативных вмешательств и

фотодинамической терапии. Приводятся клинические примеры и отмечается важность длительной поддерживающей терапии, направленной на профилактику обострений и осложнений. На основании полученных результатов исследования предлагается адаптированная схема медикаментозного лечения, учитывающая вариант СЛВ. В результате разработан оригинальный персонифицированный подход к терапии и профилактике рецидивов СЛВ, учитывающий патогенетический вариант заболевания. Его эффективность доказана снижением рецидивов заболевания и улучшением качества жизни пациенток.

В VII главе выполнено эксплицитное сравнение полученных результатов исследования с существующими отечественными и международными научными публикациями. Автором предпринята попытка растолковать наблюдаемые различия в клинической картине и иммунологических данных у пациенток с различными его патогенетическими вариантами. Используя комплексный анализ собственных данных и имеющейся научной литературы, автор обосновывает целесообразность и необходимость предложенной клинко-иммунологической классификации заболевания. Выявленные особенности в клинической картине и иммунопатогенетических механизмах в коже вульвы в зависимости от клинко-иммунологического варианта СЛВ подчеркивают не только необходимость проведения иммунотерапии, но и важность дифференцированного подхода к комплексному противорецидивному лечению посредством модуляции методов лечения в соответствии с вариантом заболевания и наличием осложнений.

В разделе «Заключение» автор интерпретирует полученные данные, предоставляя всесторонний анализ полученных результатов исследования.

Вышесказанное позволило автору сформулировать научно обоснованные выводы и практические рекомендации, подтверждающие достижение поставленных исследовательских задач и целей. Особое значение имеют практические рекомендации, содержащие понятный алгоритм выбора кода заболевания по МКБ-10, в зависимости от выявленного клинко-иммунологического варианта СЛВ, а также рекомендации по личной гигиене и уходу за интимной зоной для пациенток. Дополнительная информация для

пациенток представлена в QR-коде для обеспечения доступности и удобства пользования.

В целом, оформление диссертации соответствует критериям и обеспечивает удобство и доступность представленного материала.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Материалы, представленные в диссертации, отражены в 18 публикациях. Из них 15 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а 12 - входят в международную базу данных SCOPUS. По теме диссертации также получено свидетельство о государственной регистрации для ЭВМ. Основные положения диссертационного исследования были представлены, обсуждены и получили одобрение на 11 межрегиональных и всероссийских конгрессах и конференциях.

Автореферат представляет собой точное и полное отражение диссертационной работы, обеспечивая прозрачность и доступность результатов исследования.

В целом, замечания по сути работы отсутствуют, однако выявлены отдельные стилистические недочеты, которые не оказывают значительного влияния на общую оценку. В процессе изучения диссертации возникли вопросы, которые несомненно, представляют интерес для дальнейшего научного поиска и могли бы углубить понимание представленных результатов:

1. Имелись ли у Вас под наблюдением женщины, у которых склеротический лишень прогрессировал в dVIN и рак вульвы?
2. Как предложенная Вами модель статистического учета изменила данные о частоте склеротического лишена?

Заключение. Диссертационную работу Колесниковой Екатерины Викторовны «Склеротический лишень вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение» можно считать самостоятельной и завершенной, содержащей актуальное для акушерства и гинекологии новое решение научной задачи - улучшение исходов лечения, репродуктивного здоровья и качества жизни женщин со склеротическим лишнем вульвы, имеющей высокую научную новизну и практическую значимость. Работа соответствует требованиям к диссертациям на

соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, представленным в п.2.1 степеней в федеральном государственном учреждении высшего раздела II Положения о присуждении ученых автономном образовательном образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а автор работы, Колесникова Екатерина Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор, заведующий отделением
эстетической гинекологии и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

Аполихина Инна Анатольевна

«12» сентября 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Аполихиной И.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
к.м.н., доцент



Павлов Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

Телефон: +7 495 531-44-44;

Адрес электронной почты: info@oparina4.ru;

Адрес сайта организации: <https://ncagp.ru/>