

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны 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 выполненной диссертации. Склеротический лихен вульвы (СЛВ) привлекает пристальное внимание исследователей ввиду его омоложения в последние годы, роста распространенности, а также серьезных последствий для здоровья и качества жизни женщин (Madsen E.P. et al., 2022; Kirtschig G., Kinberger M., 2024). Являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, СЛВ приводит к рубцеванию вульварных тканей, способствующему развитию стеноза, синехий и утрате нормальной анатомии вульвы. Эти изменения сопровождаются диспареунией, вульводинией, сексуальной дисфункцией, дизурией и запорами, значительно ухудшая качество жизни женщин (Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. и соавт., 2024; Papini M. et al., 2021; Wijaya M. et al., 2022). Для предотвращения таких грозных последствий крайне важна ранняя диагностика СЛВ и своевременная эффективная терапия, направленная не только на купирование эпизодов обострения, но и на профилактику рецидивов и осложнений заболевания. К сожалению, реальность такова, что в большинстве случаев заболевание диагностируется уже на довольно поздних стадиях, когда возникают стойкие изменения в тканях вульвы, плохо поддающиеся консервативному лечению и, зачастую, требующие хирургического вмешательства (Simpson R.C. et al., 2023; Kirtschig G., Kinberger M. et al., 2024). Таким образом, на сегодняшний день лечение СЛВ остается неудовлетворительным, поскольку часто, несмотря на проводимое лечение, не удается противостоять развитию инвалидизирующих рубцов на вульве (Kirtschig G., Kinberger M. et al., 2024). Одной из причин этого

является отсутствие общепризнанной классификации СЛВ, в то время как клиническая картина заболевания может значительно варьировать и затруднять постановку правильного диагноза (Соколова А. В., Аполихина И.А. и соавт., 2020; Суркичин С.И. и соавт., 2021; Gautam M.M. et al., 2020; Bouchard B., Campeau L., 2025). При этом СЛВ может протекать как с атрофией, так и гипертрофией эпителия вульвы, а синонимы СЛВ, такие как крауроз вульвы и лейкоплакия, являются устаревшими терминами и не рекомендуются к использованию (Ranum A., Pearson D.R., 2022; Commission E., Research D-Gf. et al., 2023). При этом стандартные методы лечения не учитывают различные клинические варианты СЛВ, что приводит к недостаточной эффективности терапии (Kirtschig G., Kinberger M. et al., 2024). В случае же возникновения заболевания у женщин в период пери- и постменопаузы, врач-гинеколог нередко трактует изменения на вульве как проявления вульво-вагинальной атрофии, характерной для данного периода. При этом стандартное лечение вульво-вагинальной атрофии не оказывает должного терапевтического эффекта при СЛВ и лишь затягивает постановку верного диагноза, повышая риск развития его осложнений (Порсохонова Д. Ф. и соавт., 2024; Валентинова Н. Н. и соавт., 2024). Эффективных методов профилактики СЛВ на сегодняшний день также не разработано.

Для решения указанных проблем требуется более углубленное изучение этиологических факторов, лежащих в основе СЛВ, изучение роли иммунной системы в развитии заболевания, разработка новых диагностических тестов для ранней диагностики заболевания, а также оптимизация существующих и разработка новых методов лечения СЛВ. Именно такие аспекты, как ранняя предикция, разработка классификации, оптимизация диагностики и лечения больных СЛВ обосновывают актуальность представленного диссертационного исследования.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов. Результаты исследования обладают высокой степенью достоверностью, о чем свидетельствуют адекватный размер выборки, использование методов рандомизации и современные методы статистического анализа. Так, в

исследовании проведена оценка 404 женщин, что считается достаточным для получения надежных результатов, особенно учитывая редкую встречаемость исследуемого заболевания. Использованный автором метод рандомизации для деления участниц на группы исследования и контроля позволяет предположить отсутствие систематических ошибок, а современные методы аналитической и статистической обработки данных повышают доверие к полученным результатам. Цель исследования четко сформулирована, а девять поставленных задач способствовали достижению этой цели. Научные положения основаны на глубоком изучении научной литературы, подтверждены результатами собственных исследований, логически вытекают из полученных в ходе исследования данных о распространенности, факторах риска, клинической картине, гистологических и иммунологических особенностях различных патогенетических вариантов СЛВ. Сделанные на основе результатов исследования выводы хорошо обоснованы и подтверждаются убедительными доказательствами.

Научная новизна результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. В ходе представленного исследования расширена информация о статистически значимых клинико-anamnestических факторах риска развития СЛВ. На основе выявленных статистически значимых предикторов разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания, позволяющая выявить контингент пациенток с повышенным риском развития СЛВ. Также получены данные, расширяющие понимание патогенеза заболевания благодаря исследованию изменений сывороточной концентрации регуляторных, про- и противовоспалительных цитокинов при различных его вариантах, которые обуславливают развитие тех или иных изменений кожи вульвы. Впервые определены специфические цитокиновые маркеры предложенных клинико-иммунологических вариантов СЛВ и доказана их польза в дифференциальной диагностике и оценке иммунологической эффективности проводимой терапии. Обоснована комплексная терапия с применением иммуномодулятора и установлена ее клинико-иммунологическая эффективность в период обострения СЛВ, в то время стандартная терапия предполагает применение только локальных

противовоспалительных иммунодепрессантов. Автором доказано преимущество предложенного алгоритма персонифицированной терапии СЛВ, учитывающей клинико-иммунологический вариант заболевания, перед стандартной терапией в виде сокращения числа рецидивов и более значимого повышения качества жизни пациенток. Представленные данные подтверждают высокий уровень научной новизны диссертационной работы Е.В. Колесниковой, характеризующейся внедрением новых концепций, методов и подходов, выходящих за рамки существующих знаний в данной области.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики. Ввиду отсутствия официальных статистических данных о распространенности СЛВ в нашей стране, высокую практическую значимость представляет проведенное автором исследование распространенности заболевания в Краснодарском крае, которое выявило ее неуклонный рост за последние годы. Выделены особенности кодирования СЛВ по МКБ-10 акушерами-гинекологами и дерматовенерологами, а также предложены рекомендации по оптимизации статистического учета заболевания в акушерско-гинекологической практике. Уточнены факторы риска развития СЛВ и на их основе разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания, позволяющая выделять среди пациенток группу высокого риска развития данного заболевания. Разработаны оценочная таблица клинической стратификации СЛВ и клинико-иммунологическая классификация данного заболевания, в рамках которой выделены три основных варианта. Также уточнены показания для хирургического лечения пациенток с СЛВ. Статистический анализ разработанных алгоритмов диагностики и персонифицированного лечения и профилактики СЛВ подтвердил их эффективность (частота рецидивов, повышение качества жизни пациенток, $p < 0,001$).

Предложенные автором алгоритмы диагностики и персонифицированного лечения СЛВ, как и компьютерная программа для прогнозирования его развития, внедрены в клиническую практику лечебных учреждений Краснодарского края и Республики Адыгея (ПЦ ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, ГБУЗ «Родильный дом» МЗ КК,

ГБУЗ РА «МГП»), а также используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа представлена в полном объеме, насчитывает 276 страниц печатного текста и отвечает установленным нормам содержания и оформления (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Язык диссертации носит научный характер, используемые термины соответствуют общепринятым определениям. Композиционная структура и логическая последовательность изложения облегчают навигацию в тексте. Основные разделы и подразделы четко обозначены, что обеспечивает удобство чтения и усвоения информации. Работа включает введение, обзор литературы; программу, контингент, материалы и методы исследования; 4 главы с результатами собственных исследований; обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Библиографический список содержит актуальную литературу по теме исследования (327 источников, из которых 88 отечественных и 239 зарубежных), иллюстративный материал (59 таблиц и 102 рисунка) соответствует рассматриваемым вопросам и способствует наглядности и убедительности изложения.

Введение диссертационной работы закладывает прочную основу для остальной части работы. Автор четко устанавливает контекст исследования, излагает проблему, анализируя соответствующие исследования и выявляя пробелы в знаниях, которые исследование намерено заполнить. Эта фоновая информация помогает читателю понять значимость и актуальность исследования. Последовательно представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, методология и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту, а также информация о степени достоверности полученных результатов, личном вкладе автора в работу, сведения об апробации и внедрении собственных результатов исследования в практику. Дизайн исследования характеризуется высокой степенью детальности и соответствия целям и задачам. Исследовательские задачи направлены на устранение пробелов в

знаниях по рассматриваемой теме.

Обзор литературы (**глава I**) является исчерпывающим и уместным. Автор эффективно обобщает существующую отечественную и мировую научную литературу, посвященную изучению СЛВ, анализирует контраверсионные взгляды на проблему и выявляет пробелы в знаниях, обосновывая необходимость проведения исследования. Библиографические ссылки на источники обширны и актуальны, с преимущественной глубиной исследования 5 лет.

Во **II главе** представлен методологический подход, лежащий в основе исследования. Описаны детали дизайна, соответствующего поставленным цели и задачам, а также программы исследования с подробным протоколом, в котором описаны этапы исследования и этические аспекты. Раздел "выборка" включает информацию о наборе участников, их демографических характеристиках, критериях включения и исключения, размере выборки и методе ее определения выборки (рандомизированные контролируемые испытания с параллельными группами). Подробно описаны конкретные материалы и методы, использованные в исследовании: эпидемиологические, клинико-лабораторные, морфологические, иммунологические, математико-статистические. Интерес представляет адаптированный автором опросник качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы, который подробно расписан и представлен в данной главе. В целом, глава II представляет собой хорошо разработанную основу для диссертационного исследования. Соискатель демонстрирует тщательное планирование, понимание исследовательских методов и прозрачность в описании методологии.

Глава III содержит собранные и статистически обработанные эпидемиологические данные о распространенности СЛВ в Краснодарском крае и г. Краснодаре, а также статистический анализ факторов риска и разработку нейросетевой модели прогнозирования заболевания. Исследование динамики распространенности СЛВ в Краснодарском крае за 2012-2022гг. продемонстрировало значительный рост заболеваемости, несмотря на потенциальную недооценку заболеваемости, обусловленной редкой обращаемостью на ранних стадиях и нечеткостью используемой терминологии.

Статистический анализ клинических и анамнестических данных исследуемых выявил статистически значимую корреляционную связь между заболеванием и избыточной массой тела, а также возрастом женщин. При этом автор развенчивает миф о том, что СЛВ – это заболевание старческого возраста, когда женщины находятся в периоде постменопаузы. Напротив, результаты исследования указывают на дебют заболевания преимущественно до наступления менопаузы, а склероатрофический вариант заболевания, в основном, дебютировал у женщин в возрасте 20-35 лет. Статистический анализ определил влияние клинических, анамнестических и интимно-бытовых факторов на риск развития СЛВ. Так, наиболее статистически значимыми ($p < 0,05$) факторами риска развития заболевания являются регулярное бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, а также ношение неэргономичного нижнего белья. На основе выявленных факторов была разработана нейросетевая модель прогнозирования риска развития СЛВ с максимальной площадью под кривой ROC – 1, что свидетельствует о ее высоких прогностических свойствах (чувствительность и специфичность модели составили 100%). Созданная на основе данной модели компьютерная программа может быть использована для выявления женщин с высоким риском развития СЛВ, более пристального наблюдения и принятия превентивных мер. Дальнейшие исследования должны сосредоточиться на валидации модели на более крупных когортах и исследовании дополнительных факторов, влияющих на риск развития заболевания.

Глава IV представляет всесторонний клинический анализ больных СЛВ. Анализируются клинические случаи атрофического, склерозирующего и склероатрофического вариантов заболевания, проиллюстрированные наглядными фотоизображениями. Автором определены статистически значимые различия в объективных и субъективных параметрах между вариантами. Результаты показали характерные клинические особенности, позволяющие дифференцировать эти варианты. Как итог, представлена оценочная таблица клинической стратификации СЛВ, которая служит клиническим инструментом для помощи врачам в

диагностике СЛВ и определении конкретного варианта заболевания на основании анамнеза и осмотра больной.

В главе V представлены результаты морфологического и иммунологического исследований больных с различными вариантами СЛВ, а также иммунологические характеристики контрольной группы. Представлены в виде качественных электронных микрофотографий и подробно описаны морфологические изменения тканей вульвы, характерные для разных вариантов заболевания, включая вариации в толщине эпидермиса, выраженность склероза и гиалиноза сосудов, качество и количество коллагеновых волокон и другие параметры. Не смотря на определенные различия между вариантами, автор отмечает отсутствие специфических морфологических маркеров для дифференциальной диагностики различных форм и подчеркивает важность учета клинических данных. Это особенно важно, учитывая, что не всегда, в целом, имеются показания для проведения биопсии вульвы при СЛВ. При проведении иммунологического исследования установлены значительные отклонения в цитокиновом профиле у больных СЛВ по сравнению с контрольной группой, что указывает на участие иммунных нарушений в патогенезе заболевания. При этом различия в уровнях цитокинов при разных формах СЛВ обосновывают выделение соответствующих вариантов заболевания (атрофический, склерозирующий и склероатрофический), и во многом объясняют развитие в тканях тех или иных патологических изменений. Данные исследования позволили разработать клинко-иммунологическую классификацию и алгоритм персонифицированной диагностики разных форм заболевания, используя как клинические, так и иммунологические критерии. Это открывает новые возможности для эффективного лечения СЛВ.

Глава VI посвящена разработке и оценке эффективности персонифицированного алгоритма терапии и профилактики СЛВ, включающей комплексную терапию с применением дезоксирибонуклеата натрия в период обострения, хирургическое лечение по показаниям, а также поддерживающую длительную терапию, учитывающую клинко-иммунологический вариант заболевания. Автор детально обосновывает необходимость

иммуномодулирующего лечения с привлечением собственных данных иммунологических, клинических и морфологических исследований, а также данных научной литературы. После проведения комплексной терапии в период обострения у больных СЛВ наблюдался существенный клинический эффект, подтверждаемый статистически значимым снижением зуда и вульводинии ($p < 0,01$), а также иммунологическая эффективность в виде достоверного вхождения концентраций цитокинов в пределы контрольных значений ($p < 0,03$). Также автором подробно описаны показания и методы хирургического вмешательства, в зависимости от варианта СЛВ. При наличии показаний хирургическое лечение СЛВ должно быть проведено на первом этапе комплексной терапии, а после подключена иммунотерапия и другие меры, описанные ниже. Особый интерес представляет предложенная и научно обоснованная автором адаптация имеющихся в арсенале медикаментозных средств для лечения СЛВ, с учетом его патогенетического варианта. Так, с учетом полученных клинических и иммунологических данных, препараты I линии в стандартной терапии заболевания – топические глюкокортикоиды – могут быть обоснованы для применения, по мнению автора, лишь в случае склерозирующего варианта, тогда как при атрофическом варианте они способны усугубить морфологические и иммунологические изменения, характерные для данной группы пациенток. В то же время автор акцентирует внимание на важности для всех вариантов СЛВ пожизненного регулярного применения эмоленов, а также проведения длительной поддерживающей, противорецидивной терапии заболевания, учитывающей его патогенетический вариант. В заключении главы схематически представлен разработанный автором персонифицированный алгоритм противорецидивной терапии СЛВ, а его результативность подтверждена статистически значимым ($p = 0,001$) снижением числа рецидивов и улучшением качества жизни пациенток.

В VII главе (обсуждение результатов) диссертационного исследования проведен сравнительный анализ полученных результатов с имеющейся отечественной и международной научной литературой. Автором приводятся имеющиеся актуальные данные об эпидемиологии и известных факторах риска

СЛВ, выявляются совпадения и различия при сопоставлении их с собственными полученными результатами. Автор анализирует собственные данные и существующие научные публикации, подтверждая обоснованность и необходимость предложенной клинико-иммунологической классификации заболевания. Автор акцентирует внимание на том, что выявленные особенности в клинической картине и иммунопатогенетических механизмах поражения кожи вульвы требуют не только применения иммунотерапии, но и актуализируют важность дифференцированного подхода к лечению заболевания в целом, что предполагает адаптацию существующих методов терапии в соответствии с патогенетическим вариантом заболевания.

Раздел "**Заключение**" подытоживает результаты диссертационной работы. Автор логично и кратко представляет основные результаты проведенного исследования.

На основании результатов проведенного исследования автором четко и кратко, без излишних деталей, сформулированы выводы и практические рекомендации, которые обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. Выводы поддержаны достоверными данными и методами исследования и подтверждают достижение поставленных цели и задач. Практические рекомендации являются новыми, оригинальными, реалистичными и применимыми на практике, включают информативные и удобные памятки для пациенток в виде QR-кодов. В приложениях представлены разработанные автором оценочная таблица клинической стратификации СЛВ, алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ и персонифицированный алгоритм терапии и профилактики СЛВ.

Эстетика и функциональность диссертации находятся на высоком уровне, обеспечивая легкий доступ и понимание материала. Чтение работы доставляет неподдельное удовольствие.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Материалы, изложенные в диссертации, нашли отражение в 18 научных публикациях. Из них 15 статей были опубликованы в журналах,

рекомендованных ВАК РФ и РУДН. При этом 12 из этих статей индексируются в международной базе данных SCOPUS. В дополнение к этому, по теме диссертационного исследования было получено свидетельство о государственной регистрации программного обеспечения для электронных вычислительных машин (ЭВМ). Основные положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на 11 межрегиональных и всероссийских научных конгрессах и конференциях, где они получили положительную оценку со стороны научного сообщества.

Автореферат четко и полно отражает содержание диссертации, делая выводы и результаты исследования понятными и удобными для ознакомления.

В диссертационной работе Колесниковой Е.В. не выявлены значительные недостатки, но в ходе изучения работы у оппонента возник дискуссионный вопрос, который требует рассмотрения, но не подрывает позитивную оценку работы в целом: *в диссертационной работе не использовались в лечении больных СЛВ такие методы, как PRP-терапия и аутолимфодиллинг. С чем это связано?*

Заключение. Диссертационное исследование Колесниковой Екатерины Викторовны на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Склеротический лишай вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований была решена актуальная научная задача в области акушерства и гинекологии (улучшение исходов лечения, репродуктивного здоровья и качества жизни больных склеротическим лишаем вульвы). Диссертационная работа Колесниковой Екатерины Викторовны полностью соответствует требованиям п. 2.1 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой акушерства и
гинекологии Института хирургии
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет)
доктор медицинских наук, профессор

(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Ю.Э. Доброхотова

Подпись д.м.н., профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны удостоверяю:

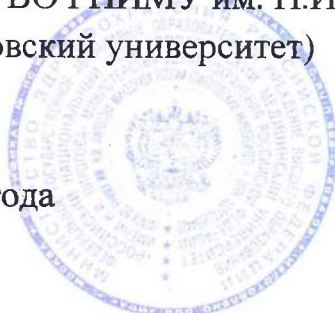
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский университет)

К.м.н., доцент

О.М. Демина

« *10* » *октября* 2025 года



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
"Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6 , +7 (495) 434-03-29

E-mail: rsmu@rsmu.ru