

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А

УТВЕРЖДАЮ

Директор государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»,

Профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор

Шмаков Роман Георгиевич

«15» сентября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» о научно-практической ценности диссертации Колесниковой Екатерины Викторовны на тему: «Склеротический лихен вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Актуальность темы. Диссертационная работа Колесниковой Е.В. посвящена актуальной проблеме акушерства и гинекологии - склеротическому лихену вульвы (СЛВ), заболеванию, характеризующемуся хроническим аутоиммунным воспалением с развитием в тканях вульвы и промежности атрофии, дистрофических и склеротических процессов. Являясь междисциплинарной проблемой, СЛВ особенно активно занимает умы многих специалистов по всему миру, входя с 2018 года в топ-10 приоритетных тем для научного исследования, согласно данным некоммерческой инициативы по установлению приоритетов JLA (PSP), Великобритания. Повышенный интерес к исследуемой теме связан с существующими пробелами в знаниях об этиологии и патогенезе заболевания, отсутствии общепринятой классификации, единых и эффективных подходах к диагностике и терапии СЛВ (Кубанов А.А. и соавт., 2020; Kirtschig G., Kinberger M., 2024). Отдельную задачу представляет собой выявление возможных факторов риска или

предикторов заболевания, как и комплекса мер, направленных на профилактику его возникновения. До сих пор среди специалистов нет точного понимания, кто должен заниматься диагностикой и лечением СЛВ, так как изначально склеротическим лихеном в целом (в том числе других участков кожи) занимались и продолжают заниматься врачи дерматовенерологи, как кожным заболеванием. В случае же развития на фоне СЛВ дисплазии или рака вульвы больная направляется на консультацию к онкологу. В реальной практике большинство женщин при возникновении жалоб со стороны вульвы обращаются, в первую очередь, к врачам-гинекологам, которые, к сожалению, часто не владеют необходимыми знаниями в области диагностики и лечения данного заболевания, ставят ошибочные диагнозы (вульво-вагинальная атрофия, устаревший диагноз «крауроз» вульвы и др.), либо сразу перенаправляют больную к смежным специалистам. В то же время, вульва, являясь наружным половым органом женщины и частью женской репродуктивной системы, входит в зону ответственности врача акушера-гинеколога. Именно врач акушер-гинеколог способен при проведении рутинного гинекологического осмотра выявить самые ранние клинические проявления СЛВ, когда больная еще может не предъявлять жалоб, что существенно повысит эффективность профилактических и лечебных мероприятий. Таким образом, недостаточность знаний о патогенезе и факторах риска СЛВ, разногласия в подходах к диагностике и невысокая эффективность имеющихся схем лечения заболевания делают диссертационное исследование Колесниковой Е.В., крайне актуальным и имеющим высокое научно-практическое значение.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленное исследование вносит существенный вклад в понимание иммунопатогенеза СЛВ. Полученные результаты выявили ранее неизвестные его аспекты. Впервые были выделены различные клинико-иммунологические варианты заболевания, что отражает его гетерогенность. Эти варианты

характеризуются различными цитокиновыми профилями, влияющими на клинические проявления и течение заболевания. Результаты исследования открывают перспективы для более точной диагностики и персонализированного подхода к лечению заболевания. Автором получены приоритетные данные об эффективности выявленных цитокиновых маркеров в дифференциальной диагностике клинко-иммунологических вариантов СЛВ, а также в оценке эффективности проводимой терапии. Мониторинг изменений в иммунологическом профиле позволит отслеживать ответ на лечение и при необходимости корректировать терапевтические стратегии. Автором разработана оценочная таблица клинической стратификации СЛВ и предложена новая клинко-иммунологическая классификация заболевания с выделением атрофического, склерозирующего и склероатрофического вариантов. Уточнены показания к хирургическому лечению пациенток.

В исследовании расширены представления о статистически значимых факторах риска, влияющих на возникновение и течение СЛВ, включая интимно-бытовые, гигиенические и клинко-анамнестические аспекты. На основе установленных статистически значимых предикторов автором разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания, позволяющая выявить группу риска его развития (свидетельство о регистрации № 202365584 от 18.07.2023 года).

Впервые обоснована и проведена комплексная терапия больных СЛВ с применением дезоксирибонуклеата натрия, основанная на известных научных данных и результатах проведенного исследования об иммунопатогенезе заболевания. Автором установлено, что иммунотерапия приводит к нормализации исходно повышенных и исходно сниженных уровней цитокинов до показателей контрольной группы. Кроме того, после терапии наблюдалось значительное уменьшение интенсивности и частоты зуда и вульводинии – основных симптомов заболевания.

Продемонстрировано преимущество персонифицированного алгоритма терапии и профилактики СЛВ, который учитывает клинко-

иммунологический вариант заболевания. По сравнению с традиционной терапией предложенный алгоритм оказался более эффективным, приводя к снижению частоты рецидивов и повышению качества жизни женщин.

В ходе исследования были получены приоритетные данные о распространенности СЛВ в Краснодарском крае. Обсуждены актуальные проблемы, связанные с его номенклатурной принадлежностью, а также предложены обоснованные меры, направленные на улучшение качества статистического учета случаев заболевания в рамках оказания акушерско-гинекологической помощи, в том числе среди пациенток репродуктивного возраста.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация Колесниковой Е.В. характеризуется методологической обоснованностью и высокой достоверностью полученных результатов, что подтверждается строгим соблюдением разработанного исследовательского дизайна на всех этапах работы, а также тщательным выбором и использованием современных математико-статистических методов для обработки данных, обеспечивающих надежность полученных результатов. Репрезентативность выборки ($n=404$), с учетом редкости исследуемого заболевания, позволяет обобщать полученные данные. Методология рандомизированного контролируемого исследования, реализованная автором, минимизирует системную ошибку и смещение при распределении участников в основную исследуемую группу и группу сравнения. Проведенное исследование позволило сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации, требующие их внедрения в практику акушеров-гинекологов для улучшения результатов лечения. Публикация результатов исследования в авторитетных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных, повышает надежность полученных данных. Обследование пациенток соответствовало Приказам и актуальным клиническим протоколам МЗ РФ. Клиническая часть исследования

обеспечила оценку данных эпидемиологических, клинических, клинико-лабораторных, морфологических и иммунологических исследований, что позволило выделить клинико-иммунологические варианты заболевания (атрофический, склерозирующий и склероатрофический). Отдельной положительной оценки заслуживает подробное описание категорий тяжести таких клинических критериев заболевания, как зуд вульвы, вульводиния, диспареуния, атрофия и депигментация кожи вульвы, вестибулярный стеноз, применение которых в дополнение к стандартному гинекологическому исследованию способствует более эффективной и ранней диагностики заболевания и определению его клинического варианта. Данные, собранные автором, представлены в виде таблиц, графиков и фотоизображений, что способствует наглядной иллюстрации выявленных различий, описанных в тексте. Это визуальное представление информации позволяет читателям лучше понять и проанализировать результаты исследования, а также облегчает сопоставление различных параметров и выявление закономерностей. Примененные статистические методы являются актуальными и полностью соответствуют современным стандартам, предъявляемым к научному анализу данных. Данные методы обеспечивают высокую степень надежности и обоснованности выводов, что является необходимым условием для достижения достоверных результатов в исследовательской деятельности. Обращает на себя внимание использование автором современных инструментов математической статистики и прогноза с определением критериев Шапиро-Уилко, U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента, расчетом медианы с верхним и нижним квартилем [Me(Q1–Q3)], средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также построением таблиц сопряженности с использованием критериев χ^2 , Фишера (ϕ^*), V Крамера и коэффициента взаимной сопряженности Чупрова (Кч). При разработке нейросетевой модели прогнозирования риска СЛВ вклад предикторов в прогностические свойства нейросетевой модели автором оценивался на трех

выборках по значениям чувствительности (Sensitivity) (чем больше чувствительность, тем больше вклад предиктора в прогностическую модель), которая является аналогом отношения шансов предикторов модели логистической регрессии. Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и полностью согласуются с исследовательскими целями и задачами. Научные выводы и практические рекомендации основаны на проведенном обзоре актуальной научной литературы, подкреплены данными оригинальных исследований, тщательно обоснованы и поддержаны достоверными доказательствами.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Выявленный автором рост заболеваемости СЛВ среди женщин Краснодарского края за последние годы подчеркивает необходимость повышения осведомленности врачей акушеров-гинекологов о данном заболевании. Совершенствование системы учета СЛВ, предложенное автором, в акушерско-гинекологической практике может служить основой для улучшения планирования и мониторинга оказания медицинской помощи данной категории больных. Предложенная модификация статистического учета больных СЛВ уже внедрена в клиническую практику женских консультаций г. Краснодара и г. Майкопа с 2023 года.

Оптимизация диагностики и прогнозирования СЛВ за счет внедрения автором новой клинко-иммунологической классификации и нейросетевой модели прогнозирования заболевания вносит неоспоримый вклад в практическое здравоохранение. Внедрение нейросетевой модели прогнозирования СЛВ в практическое здравоохранение может привести к значительному улучшению ранней диагностики и профилактики СЛВ, что, в свою очередь, будет способствовать снижению заболеваемости. Использование алгоритмов машинного обучения позволяет обрабатывать большие объемы данных, что увеличивает точность прогнозов и помогает врачам принимать более обоснованные решения в управлении здоровьем пациентов.

Для применения в клинической практике предложены QR-коды со ссылками на «Памятку для пациенток со склеротическим лихеном вульвы» и «Памятку для пациенток из группы риска по развитию склеротического лихена вульвы», содержащие рекомендации по уходу за кожей вульвы, информацию о необходимых гигиенических и профилактических мероприятиях.

Не менее ценным для клинической практики является внедрение разработанных автором персонифицированных алгоритмов диагностики и лечения СЛВ, учитывающих клинико-иммунологический вариант заболевания. Персонализированный подход к ведению больных повышает эффективность терапии в виде статистически значимого снижения ($p=0,001$) рецидивов в 3,7 раза и улучшения ($p=0,001$) качества жизни пациенток в 1,3 раза по сравнению со стандартной терапией. Автором уточнены показания к хирургическому лечению пациенток со СЛВ, что позволит избежать ненужных операций и также сохранить качество жизни пациенток.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы. Представляется целесообразным интегрировать результаты научно-исследовательской работы, проведенной Колесниковой Екатериной Викторовной, в практическую медицинскую деятельность. Данные, изложенные в диссертационном исследовании, могут быть использованы не только в практике акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, но и в образовательном процессе, включая обучение студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «гинекология» на факультетах дополнительного образования. Рекомендуется также внедрение результатов исследования Колесниковой Е.В. в работу амбулаторных и стационарных подразделений медицинских организаций, предоставляющих специализированную помощь в области «акушерства и гинекологии».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Результаты проведенных исследований, в том числе

выявленные факторы риска заболевания и методы его прогнозирования, клинико-иммунологическая классификация СЛВ, алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ и персонифицированный алгоритм терапии и профилактики заболевания, опубликованы автором в научных трудах: 15 научных статей в журналах и изданиях, включенных в перечни, рекомендованные ВАК РФ и РUDN, из них 12 статей – в изданиях, индексируемых в Scopus (Q1 и Q2). По теме диссертации 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.

Оценка содержания диссертации. Диссертационное исследование Колесниковой Екатерины Викторовны структурировано в соответствии со стандартным монографическим форматом, соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 и насчитывает 276 страниц машинописного текста. Работа состоит из введения, семи глав (обзор литературы; программа, контингент, материалы и методы исследования; прогнозирование риска развития склеротического лихена вульвы на основе анализа клинико-анамнестических 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), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 327 литературных источников (88 отечественных и 239 иностранных) и приложений. Иллюстративный материал, представленный 59 таблицами и 102 рисунками, обеспечивает наглядное представление и облегчает усвоение представленной информации. Диссертация изложена лаконичным научным языком, отличается четкой структурой и последовательностью изложения.

Введение обосновывает актуальность и значимость исследуемой темы, формулирует цель и задачи работы, научные положения, выносимые на защиту, подчеркивает научную новизну и теоретико-практическую ценность диссертации, а также включает описание материалов и методов исследования.

Обзор литературы представляет собой всесторонний анализ современных научных концепций в области эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, диагностики и терапии СЛВ. Обзор отличается достаточным охватом материала без излишнего углубления в детали. Исследователь демонстрирует глубокое понимание изучаемой научной проблемы и высокие аналитические способности.

Вторая глава диссертационного исследования содержит подробную программу, характеристику контингента, описание материалов и методов диссертационного исследования. Обосновывается дизайн исследования, аргументированно приводятся критерии включения и исключения, а также методы стратификации клинических групп.

В третьей главе отражены результаты собственных эпидемиологических исследований, которые демонстрируют увеличение распространенности СЛВ в Краснодарском крае. Также представлены статистический анализ факторов риска и разработка нейросетевой модели прогнозирования СЛВ, позволяющей идентифицировать пациенток с повышенным риском заболевания и принимать соответствующие предупредительные меры. Разработанная модель обладает высокой прогностической ценностью и достигает 100% чувствительности и специфичности, обеспечивая безупречные прогностические качества.

В четвертой главе предоставляется подробная характеристика клинических особенностей различных вариантов СЛВ. Проведен статистический анализ выраженности клинических симптомов заболевания, что позволило выявить статистически значимые критерии, характерные для определенных вариантов СЛВ.

В пятой главе представлены результаты морфологического и

иммунологического изучения больных с различными вариантами СЛВ. Автор подробно описывает морфологические характеристики ткани вульвы и цитокиновый профиль больных с атрофическим, склерозирующим и склероатрофическим вариантами заболевания. Специфических маркёров, позволяющих морфологически дифференцировать указанные варианты, обнаружено не было, что подчёркивает важность клинической диагностики заболевания. Статистически значимые разнонаправленные изменения цитокинов при разных вариантах заболевания свидетельствуют о рациональности их клинического разграничения и объясняют патологические процессы в тканях вульвы (атрофия, склероз, аутоиммунное воспаление). На основе полученных данных представлена авторская клинко-иммунологическая классификация СЛВ и алгоритм персонифицированной диагностики заболевания.

Шестая глава включает обоснование и эффективность комплексной терапии больных СЛВ. Клиническая эффективность проведенной терапии проявилась в значительном и статистически значимом ($p < 0,01$) уменьшении зуда вульвы и вульводинии. Иммунологическая эффективность подтверждена достоверным снижением ($p < 0,03$) повышенных (при склерозирующем и склероатрофическом вариантах) и повышением исходно низких (при атрофическом варианте) концентраций цитокинов до нормальных значений. Представлены осложнения СЛВ, требующие хирургической коррекции, а также особенности хирургического лечения больных, в зависимости от варианта заболевания. Подчеркивается важность поддерживающей терапии СЛВ для снижения частоты обострений и предотвращения осложнений. Показано, что адаптация лекарственных средств к варианту заболевания повышает эффективность терапии в сравнении со стандартным лечением. В заключении главы представлен авторский персонифицированный алгоритм терапии и профилактики СЛВ, учитывающий его клинко-иммунологические варианты, а также показана его эффективность.

Седьмая глава представляет собой подробное обсуждение и интерпретацию представленных в предыдущих главах результатов исследования в свете актуальной отечественной и международной научной литературы. Глава структурирована в формате дискуссии, призванной стимулировать критический анализ и способствовать формированию глубокого понимания исследовательских выводов.

В заключении диссертации автор обобщает результаты проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных и служат доказательством реализации цели и задач исследования. Практические рекомендации включают авторские алгоритмы диагностики и комплексного лечения различных вариантов СЛВ, а также гиперссылки (QR-коды) на внешние материалы (памятку для пациенток со СЛВ и рекомендации по уходу за вульвой для профилактики развития СЛВ).

В Приложениях представлены разработанные автором оценочная таблица клинической стратификации СЛВ, алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ и персонифицированный алгоритм терапии и профилактики СЛВ.

Замечаний по оформлению нет.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Содержание автореферата представляет собой сжатое изложение ключевых аспектов диссертационного исследования. Автор тщательно освещает актуальность темы, подчеркивая её научную и практическую значимость в контексте современного состояния науки и практики. В автореферате представлено достаточное количество иллюстративных материалов, которые наглядно демонстрируют и полностью отображают достигнутые результаты исследования. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата не выявлено.

Заключение

Настоящее диссертационное исследование представляет собой

фундаментальный вклад в область акушерства и гинекологии, всесторонне исследуя важные клинико-анамнестические факторы риска и представляя новый инструмент для прогнозирования СЛВ (компьютерная программа на основе нейросетевой модели), новую авторскую клинико-иммунологическую классификацию, инновационные алгоритмы диагностики и лечения различных вариантов заболевания, основанные на интеграции клинических признаков и иммунологических маркеров. Это существенно повышает точность диагностики и обеспечивает индивидуальный подбор терапевтических стратегий.

Диссертационное исследование Колесниковой Екатерины Викторовны на тему «Склеротический лихен вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержит новое решение актуальной научной проблемы акушерства и гинекологии – улучшение исходов лечения, репродуктивного здоровья и качества жизни больных склеротическим лихеном вульвы, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология согласно 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., а её автор, Колесникова Екатерина Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Колесниковой Е.В. на тему «Склеротический лихен вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение» обсужден и утвержден на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт

акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»
Министерства здравоохранения Московской области.

«24» июня 2025 года (протокол № 9.4.1/21)

Заместитель директора по науке,
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии имени
академика В.И. Краснопольского»
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Зароченцева Нина Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Зароченцевой Нины
Викторовны «заверяю»:

- Ученый секретарь ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии имени
академика В.И. Краснопольского»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«24» июня 2025 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. академика В.И. Краснопольского»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. Тел.: +7 (495) 011-00-42. E-mail: guzmoniiag@gmail.com