

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук Суркичина Сергея Ивановича 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. Склеротический лихен вульвы (СЛВ) остается недостаточно изученным хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, оказывающим значимое влияние на здоровье и качество жизни женщин. Различия в клинической картине наряду с разрозненными данными о патогенезе заболевания значительно затрудняют своевременную диагностику СЛВ, что часто приводит к развитию серьезных вторичных осложнений, включая злокачественную трансформацию в 5-7% случаев (Соловьев В. И. и соавт., 2024; Singh N. et al., 2020; Corazza M. et al., 2021). При этом патогенез малигнизации СЛВ в настоящий момент также неизвестен. Установлено только, что что большинство случаев рака вульвы, развившегося на фоне СЛВ, не были связаны с вирусом папилломы человека (D.D. Rach et al., 2025; J.M. Krapf et al., 2020). Кроме того, остаются контрверсионными предположения о повышении риска развития рака вульвы при применении топических глюкокортикоидов, которые на сегодняшний день признаны препаратами первой линии при лечении СЛВ (W.I. van der Meijden et al., 2021; D.A. De Luca et al., 2023). Только углубленное изучение патогенеза заболевания может дать возможность разработать более эффективные методы его раннего выявления и лечения. Перспективным направлением в области прогнозирования развития заболеваний является внедрение технологий искусственного интеллекта,

основанных на методах машинного обучения, что позволяет объективизировать расчеты индивидуального риска с помощью специализированного программного обеспечения для ЭВМ. Улучшение процесса принятия решений, основанного на таких технологиях, способствует снижению числа диагностических ошибок, а применение этих методов находит все более широкое распространение в различных областях медицины (Туценко К.О. и соавт., 2022; Халафян А.А., 2023; Yang X. et al., 2022). Именно от точной и своевременной диагностики СЛВ, как и от правильно подобранной схемы лечения, напрямую зависит прогноз для пациентки. К сожалению, на сегодняшний день с ранней постановкой диагноза «Склеротический лихен вульвы» как в нашей стране, так и за рубежом, существуют определенные трудности, связанные, в том числе, с неоднозначной номенклатурной принадлежностью заболевания, из-за чего большую могут длительно наблюдать специалисты различных областей медицины (врачи-гинекологи, дерматовенерологи, онкологи и другие) (Хрянин А.А. и соавт., 2021; Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., 2022; Kirtschig G., Kinberger M., 2024). Нередко различающиеся взгляды на патогенез, диагностику и лечение заболевания разными специалистами приводят к его запоздалой (иногда до 10 лет и более) диагностике и малоэффективному лечению, и как следствие - к серьезным функциональным, органическим и психологическим осложнениям (Солопова А.Г. и соавт., 2020; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2023; Borghi A. et al., 2023). Часто таким больным уже требуется хирургическая и, в том числе, онкологическая помощь. При этом любое хирургическое лечение СЛВ нередко сопровождается развитием нежелательных косметических дефектов, не исключает развитие рецидива заболевания и не является методом выбора при неосложненном течении заболевания (Simms-Cendan J. et al., 2022; Madsen E.P. et al., 2022).

В этой связи диссертационное исследование Колесниковой Е.В. является крайне своевременным и актуальным, так как его результаты могут не только

существенно расширить имеющиеся представления о патогенезе СЛВ, но и обосновать новые подходы к прогнозированию заболевания, его диагностике и терапии.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов. Степень достоверности и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством обследованных женщин (404 исследуемых), использованием для выделения исследуемых групп метода «простого случайного рандомизирования» (или «неограниченной рандомизации»), а также применением современных и адекватных методов аналитической и статистической обработки результатов исследования. Четко сформулированы цель исследования - «Улучшить исходы лечения, репродуктивное здоровье и качество жизни больных склеротическим лихеном вульвы», а также девять задач, направленных на выполнение поставленной цели. Разработанная концептуальная основа и дизайн исследования основываются на глубоком понимании автором исследуемой области. Методология исследования обеспечила четкий и структурированный подход, гарантирующий надежность и обоснованность полученных данных. Набор клинических исследований был разработан и реализован автором в соответствии с принципами доказательной медицины, гарантируя надежные и объективные результаты. Статистический анализ и интерпретация результатов основаны на строгих научных принципах, что позволило автору сформировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

В целях достижения поставленных задач в рамках диссертационного исследования было запланировано осуществление четырех последовательных этапов, направленных на глубокое изучение и всесторонний анализ ключевых аспектов исследуемой темы, что позволило не только расширить данные о патогенезе СЛВ, но и предложить

эффективные решения по прогнозированию, диагностике и терапии заболевания.

Научная новизна результатов исследования. В работе расширены представления о патогенезе СЛВ и предикторах риска его развития. Разработанная нейросетевая модель прогнозирования, позволяющая идентифицировать группу риска развития СЛВ, является значительным шагом вперед в области профилактики и ранней диагностики заболевания.

Полученные данные о динамике сывороточной концентрации цитокинов, включая ранее не исследованные при СЛВ IL-20 и IL-23, концептуально обосновывают различия в патогенетических механизмах и особенностях клинической картины СЛВ. Важным достижением является установление возможности использования уровней цитокинов в качестве маркеров для дифференциальной диагностики клинко-иммунологических вариантов СЛВ. Это открывает новые горизонты в оценке иммунологической эффективности проводимого лечения на примере предложенной автором комплексной терапии с применением дезоксирибонуклеата натрия в остром периоде СЛВ, эффективность которой подтверждена как клинически, так и иммунологически.

Предложенная клинко-иммунологическая классификация СЛВ, с выделением атрофического, склерозирующего и склероатрофического вариантов, наряду с разработанным персонифицированным алгоритмом терапии и профилактики рецидивов СЛВ, демонстрируют свою эффективность, что выражается в значительном уменьшении частоты и количества рецидивов, а также в снижении негативного влияния СЛВ на качество жизни пациенток.

Представленные данные свидетельствуют о высоком уровне научной новизны диссертационной работы Е.В. Колесниковой. Работа выделяется внедрением инновационных концепций, методов и подходов, которые расширяют границы существующих знаний в данной области исследования.

Научная новизна не только подчеркивает оригинальность подхода автора, но и открывает новые перспективы для дальнейших научных изысканий, способствуя развитию теоретических основ и практических приложений в области изучения СЛВ.

Ценность результатов диссертационного исследования для науки и практики. Автором представлена и проанализирована распространенность СЛВ в Краснодарском крае с указанием на особенности статистического учета и предложением мер, направленных на повышение его качества в сфере акушерско-гинекологической помощи, особенно среди пациенток репродуктивного возраста. С 2023 года предложенная модификация статистического учета больных СЛВ была успешно внедрена в клиническую практику женских консультаций г. Краснодара и г. Майкопа, что свидетельствует о ее практической значимости и готовности медицинских учреждений к изменениям.

Большим вкладом в клиническую практику можно считать разработанную и запатентованную автором нейросетевую модель и компьютерную программу для прогнозирования развития СЛВ. Для интеграции в клиническую практику предложены QR-коды, содержащие ссылки на «Памятку для пациенток со склеротическим лихеном вульвы» и «Памятку для пациенток из группы риска по развитию склеротического лихена вульвы», включающие рекомендации по уходу за кожей вульвы, а также информацию о необходимых гигиенических и профилактических мероприятиях. Это облегчает доступ к информации и повышает уровень осведомленности пациенток.

Разработаны оценочная таблица клинической стратификации СЛВ и клинико-иммунологическая классификация заболевания, выделяющая три варианта заболевания. Уточнение показаний к хирургическому лечению пациенток, как и рекомендуемые оперативные методики, в зависимости от

варианта СЛВ и вида осложнения, являются важным вкладом в оптимизацию лечебного процесса.

На основе полученных результатов исследования в диссертационном исследовании аргументирована клиническая значимость предложенной классификации СЛВ, а также концептуально обоснован персонифицированный подход к диагностике и противорецидивному лечению заболевания, способствующих достоверному ($p < 0,001$) повышению качества жизни женщин. Таким образом, работа имеет высокую практическую ценность и может существенно повлиять на качество медицинской помощи в области акушерства и гинекологии.

Результаты проведенной работы внедрены в клиническую практику лечебных учреждений Краснодарского края (ПЦ ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, ГБУЗ «Родильный дом» МЗ КК) и республики Адыгея (ГБУЗ РА «МГП»), а также в учебную и научно-исследовательскую работу на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии №2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации. Диссертация Колесниковой Е.В. является завершенным научным исследованием на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполнена в традиционном стиле, изложена на 276 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: «введение», «обзор литературы», «программа, контингент, материалы и методы исследования»; 4 главы с результатами собственных исследований («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». Список литературы содержит 327 источника (88 - отечественных и 239 - зарубежных). Диссертационная работа иллюстрирована 59 таблицами и 102 рисунками, включая фотоизображения.

Дизайн диссертационного исследования детализирован, соответствует поставленным цели и задачам, подробно отражает все проводимые этапы.

Полученные в результате проведенного исследования выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, обоснованы и логично вытекают из поставленной цели, полностью соответствуют задачам диссертационной работы.

Во **введении** ясно отражены актуальность и степень разработанности изучаемой темы, необходимость выполнения диссертационной работы, ее целенаправленность, решаемые задачи, основные положения, выносимые на защиту, новизна полученных результатов, а также их теоретическое и практическое значение. Отражены сведения об апробации собственных результатов исследования, их публикации в научных изданиях.

В **I главе** представлен обзор литературы с превалирующей глубиной 5 лет и менее, в котором проанализированы различные, как схожие, так и контраверсионные, взгляды на патогенез, особенности клинической картины, методы диагностики и лечения СЛВ. Этика цитирования работ соблюдена, а включение данных в литературный обзор обосновано. В обзоре широко изучена и проанализирована научная литература об основных исторических этапах в диагностике СЛВ, от взглядов на происхождение заболевания в XVIII веке до иммунологических и молекулярно-генетических биомаркеров заболевания в последние годы. Подробно рассмотрены наиболее современные патогенетические теории заболевания, а также большинство предлагаемых методов терапии СЛВ (медикаментозные, хирургические и физиотерапевтические), проанализированы как плюсы, так и минусы представленных методов. Обзор литературы перекликается с поставленными целью и задачами диссертационного исследования, читается с интересом и

демонстрирует неподдельный интерес автора к изучаемой научной проблеме.

Во **II главе** подробно и в полном объеме изложены сведения о программе, контингенте, материалах и методах проведенного исследования, обоснование дизайна исследования, критериев включения и исключения, а также стратификация клинических групп. Подробно описаны клинические методы исследования, включая функциональные, гистологические, лабораторные и статистические, а также применяемые методы консервативного и хирургического лечения СЛВ. Особого внимания заслуживают подробное описание критериев клинических проявлений заболевания (выраженность зуда вульвы, атрофии и депигментации тканей, степень стеноза входа во влагалище и другие критерии), а также адаптированный для больных СЛВ опросник качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI). Методы статистической обработки ясно и подробно изложены, что позволяет читателю интерпретировать данные автора.

В **III, IV и V главах** диссертационной работы представлены результаты собственных исследований, изложенные с привлечением большого числа наглядных таблиц, рисунков и фотоизображений.

В начале **III главы** представлен анализ динамики распространенности СЛВ в Краснодарском крае в течение 10 лет (с 2012 по 2022 год), который указывает на продолжающийся рост данного показателя, а также на проблемы, связанные с отсутствием официальных статистических данных по заболеваемости и распространенности СЛВ как в Краснодарском крае, так и в Российской Федерации в целом. Автор обращает внимание на преимущественный рост обращаемости больных СЛВ в районные учреждения здравоохранения Краснодарского края, в то время как данный показатель в г. Краснодаре остается примерно на одном уровне. Далее в главе представлен статистический анализ клинико-анамнестических данных исследуемых, а также подробное описание процесса и результаты разработки нейросетевой модели прогнозирования СЛВ. Статистически

проанализирован индекс массы тела, а также возраст исследуемых, при этом автор обращает внимание на то, что принципиально важным является не столько анализ возраста больных на момент проведения исследования, сколько возраст и период старения репродуктивной системы на момент дебюта СЛВ. Также в главе представлены результаты статистического корреляционного анализа клинико-анамнестических данных больных СЛВ и женщин из группы контроля, автором статистически рассчитано и подробно описано влияние каждого клинико-анамнестического показателя (возраст, перенесенные заболевания, количество родов/абортов, возраст менархе, менопаузы и т.д.) на риск развития заболевания, проведен анализ степени взаимосвязи (критерии Фишера ϕ^* , V Крамера и коэффициента взаимной сопряженности Чупрова K_{ch}) между полученными клинико-анамнестическими данными (потенциальными факторами риска) и риском развития СЛВ, на основе которого определены высокочувствительные нейросетевые предикторы развития заболевания. В результате была разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания, алгоритм разработки которой, как и способ применения ее в клинической практике в виде компьютерной программы, также подробно описан в III главе. При этом обращают на себя внимание высокие прогностические свойства полученной нейросетевой модели – доля правильной классификации на тестовой выборке составила максимально возможное значение – 100%.

В IV главе диссертационной работы автор подробно описывает характерные клинические особенности различных вариантов СЛВ. В начале главы представлено подробное описание клинических случаев (включая фотоизображение пораженных участков вульвы) больных с атрофическим, склерозирующим и склероатрофическим вариантами заболевания (по 4 примера на каждый вариант). Далее автором представлен статистический анализ выраженности наиболее показательных клинических критериев СЛВ, таких как депигментация, атрофия, стеноз преддверия влагалища (объективные симптомы), а также зуд вульвы, вульводиния, диспареуния

(субъективные симптомы). В результате проведенного статистического анализа клинических и анамнестических данных пациенток с различными вариантами СЛВ автор установил статистически значимые, характерные для определенного варианта заболевания, объективные и субъективные клинические критерии. Особого внимания заслуживает разработанная автором и представленная в заключении данной главы оценочная таблица клинической стратификации СЛВ, которая позволяет практическому врачу на основании опроса и гинекологического осмотра определить вариант течения заболевания.

V глава диссертационной работы содержит результаты морфологических и иммунологических методов исследования больных с различными вариантами СЛВ. Автором подробно описаны и представлены в виде электронных микрофотографий морфологические характеристики тканей вульвы больных с атрофическим, склерозирующим и склероатрофическим вариантом заболевания. Автор отмечает, что несмотря на выявленные некоторые отличия в количестве клеточных слоев эпидермиса, выраженности склероза и гиалиноза в стенках кровеносных сосудов, количестве, толщине и структуре коллагеновых волокон, а также выраженности воспалительного процесса, в ходе исследования не удалось определить специфических морфологических маркеров или критериев, позволяющих точно морфологически дифференцировать один вариант СЛВ от другого. Последнее указывает на необходимость проведения именно клинической дифференциальной диагностики вариантов заболевания с применением вышеуказанной оценочной таблицы. Большой раздел V главы посвящен результатам иммунологического исследования больных с различными вариантами СЛВ, а именно статистическому анализу показателей исследуемых цитокинов (IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ , IL-10) в сравниваемых группах, включая группу контроля. В результате исследования установлены статистически значимые отклонения в сывороточной концентрации исследуемых цитокинов у больных СЛВ в сравнении с

группой контроля, что подтверждает и уточняет иммунопатогенез заболевания. Однако особую ценность представляет выявленный разнонаправленный характер отклонений цитокинов в группах с различными вариантами заболевания, что подтверждает целесообразность выделения их клинически, а также во многом объясняет характер тех или иных патологических процессов в тканях вульвы (атрофия, склероз и т.п.), на развитие которых способны влиять исследуемые цитокины. Таким образом, чрезвычайную значимость исследованию придает разработанные автором клинко-иммунологическая классификация и алгоритм диагностики вариантов СЛВ, меняющие взгляд на патогенез, диагностику и подходы к лечению заболевания.

В **VI главе** автор обосновывает проведение комплексной терапии СЛВ с применением дезоксирибонуклеата натрия, с учетом полученных результатов иммунологического исследования. Подробно представлены обоснование выбора иммуномодулирующего препарата, статистический анализ клинко-иммунологической эффективности проводимой терапии в целом и в зависимости от варианта СЛВ. Об иммунологической эффективности свидетельствует представленное автором достоверное ($p < 0,03$) снижение содержания исходно высоких и увеличение исходно низких концентраций цитокинов с вхождением в пределы контрольных значений после проведенной терапии; о клинической эффективности – статистически значимое ($p < 0,01$) снижение выраженности зуда вульвы и вульводинии. Отдельный раздел VI главы посвящен хирургическому лечению больных с осложнениями СЛВ (общезвестные - dVIN, функциональные нарушения со стороны уретры и/или влагалища вследствие анулярных стенозов, грубые язвенные дефекты на вульве с подозрением на злокачественных процесс, а также уточненные автором - неэффективность и негативные последствия ранее перенесенных оперативных вмешательств и фотодинамической терапии). Автором приводятся клинические примеры больных с осложненным течением СЛВ, которые не вошли в основное

исследование, так как не соответствовали критериям исключения, однако позволили выполнить одну из задач исследования – уточнить показания к оперативному лечению больных с данным заболеванием. Особое внимание автор уделяет значимости поддерживающей, длительной терапии СЛВ, направленной на снижение частоты обострений заболевания и профилактику его осложнений. Для этого, на основе полученных данных о клинико-иммунологических особенностях вариантов заболевания, автор анализирует рекомендуемые к применению медикаментозные средства для лечения СЛВ и адаптирует их, в зависимости от выделенного варианта. Украшением работы является разработанный автором и представленный в главе персонифицированный алгоритм комплексной терапии и профилактики рецидивов СЛВ, учитывающий его патогенетический вариант, эффективность которого статистически доказана в виде снижения рецидивов заболевания в течение года в 3,7 раза и повышения в 1,3 раза качества жизни пациенток по сравнению со стандартной терапией.

В VII главе автор проводит тщательное сопоставление полученных результатов исследования с данными отечественной и зарубежной научной литературы и предпринимает успешную попытку объяснить выявленные различия в клиническом течении и результатах иммунологического исследования больных СЛВ, как в отличие от контроля, так и при проведении межгруппового сравнения. В результате проведенного анализа собственных данных и данных научной литературы, автор обосновывает рациональность и важность выделения трех клинико-иммунологических вариантов заболевания. В свою очередь, выявленные различия в клинической картине и иммунопатогенезе патологических процессов в коже вульвы, в зависимости от варианта СЛВ, обосновывают не только проведение иммунотерапии, но и дифференцированный подход к персонифицированному противорецидивному лечению больных с адаптацией консервативных и оперативных методов лечения, в зависимости от варианта заболевания.

В заключении автор резюмирует результаты проведенного исследования. Выводы логически обоснованы, вытекают из представленных результатов исследования, являются значимыми для развития науки, имеют теоретическое и практическое значение. Практические рекомендации, представленные в исследовании, являются конкретными и реалистичными, доступными для понимания и применения, подкрепленными полученными результатами исследования и ориентированы на решение актуальных проблем в области акушерства и гинекологии. Необходимо отметить, что в практических рекомендациях представлены не только четкие и понятные алгоритмы диагностики и комплексного лечения различных вариантов СЛВ, но указаны не менее важные интимно-бытовые и гигиенические рекомендации для пациенток в виде ссылок (QR-кода) на «Памятку для пациенток со склеротическим лихеном вульвы» и «Рекомендации по уходу за вульвой для профилактики развития склеротического лихена вульвы».

В приложениях представлены оценочная таблица клинической стратификации склеротического лихена вульвы, алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лихена вульвы, а также персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лихена вульвы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Материалы, представленные в диссертации, нашли свое отражение в 18 научных публикациях. Из них 15 статей были опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РUDN. Особое внимание заслуживает тот факт, что 12 из этих статей индексируются в международной базе данных SCOPUS, что служит показателем их значимости и влияния в научной среде на международном уровне. Дополнительно было получено свидетельство о государственной регистрации программного обеспечения для электронных вычислительных машин (ЭВМ), что подтверждает практическую ценность и инновационный характер разработок. Основные

положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на 11 межрегиональных и всероссийских научных конгрессах и конференциях, где они получили положительные отзывы и высокую оценку со стороны участников научного сообщества.

Аннотация соответствует по содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако у оппонента возникли некоторые вопросы дискуссионного характера, которые не снижают общего позитивного впечатления о диссертационном исследовании Колесниковой Е.В.:

1. С Вашей точки зрения, есть ли взаимосвязь содержания исследуемых Вами цитокинов в плазме крови и в патологических тканях?
2. В чем принципиальное отличие предложенной Вами классификации склероатрофического лишена? Какие проблемы она позволяет решить?

Таким образом, диссертационная работа Колесниковой Екатерины Викторовны «Склеротический лишай вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение» является самостоятельной и завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научной задачи, актуальное для акушерства и гинекологии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения, обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Колесниковой Е.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора 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

15