

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Кубанский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
С.Н. Алексеенко



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на основании решения, принятого на межкафедральном собрании в составе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Диссертация «Склеротический лихен вульвы. Патогенез, прогнозирование, диагностика и лечение» выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Колесникова Екатерина Викторовна, 25.03.1980 года рождения, гражданка России, в 2005 году с отличием окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Росздрава, присуждена квалификация «Врач» по специальности «Лечебное дело».

В 2005–2006 гг. прошла обучение в клинической интернатуре на базе кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Кубанского государственного медицинского университета Росздрава (ныне - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности акушерство и гинекологии, присвоена квалификация врача акушера-гинеколога. На той же базе в 2002-2010 гг. прошла обучение в клинической ординатуре по специальности «акушерство и гинекология».

С 2010 по 2013 гг. Колесникова Е.В. являлась аспирантом кафедры иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

20 марта 2013 года в диссертационном совете Д 212.203.26 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Профили функционирования врожденного иммунитета у беременных с различными вариантами течения хронической фето-плацентарной недостаточности» по специальности 14.03.09 Клиническая иммунология и аллергология» (приказ от 15.07.2013 года №325/нн-6; серия ДКН № 187081).

В период подготовки диссертации (2020-2023гг) и по настоящее время является доцентом кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – Жаров Александр Владимирович, доктор медицинских наук, специальность 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертационного исследования была утверждена в 2020 году, а в окончательной редакции была утверждена на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №687 от 21 октября 2023 года).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы. Диссертация является завершенным научно-квалификационным исследованием, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения (предложена модификация статистической отчетности склеротического лихена вульвы; выявлены нейросетевые предикторы прогнозирования заболевания и предложены меры, направленные на снижение риска его развития; разнонаправленный характер отклонений цитокинов, наряду с особенностями клинических проявлений, позволили выделить три клинко-иммунологических варианта склеротического лихена вульвы и обосновать иммунотерапию в период обострения заболевания; доказана эффективность предложенных алгоритмов персонифицированной диагностики, терапии и профилактики рецидивов склеротического лихена вульвы, снижающее количество рецидивов и повышающие качество жизни женщин), совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы (прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика и патогенетическая терапия различных вариантов склеротического лихена

вульвы), имеющей важное значение для гинекологии и практического здравоохранения в целом, конечным и главным итогом которой является повышение качества жизни больных склеротическим лихеном вульвы. Соискатель расширил представления о патогенезе склеротического лихена вульвы, разработал новую классификацию заболевания, алгоритмы диагностики и комплексной противорецидивной терапии на основе выделения его клинико-иммунологических вариантов, а также уточнил показания для хирургического лечения больных склеротическим лихеном вульвы. Положительной оценки заслуживает предложенная адаптация имеющейся номенклатуры и шифров склеротического лихена вульвы по Международной классификации болезней 10 пересмотра при постановке диагноза врачами акушерами-гинекологами, что повысит точность статистических данных о распространенности заболевания. Отдельно стоит выделить разработанную и запатентованную автором нейросетевую компьютерную программу прогнозирования развития склеротического лихена вульвы, которая позволит выявлять пациенток с высоким риском развития заболевания. Основные положения и выводы диссертации развивают и дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области патогенеза, диагностики и лечения склеротического лихена вульвы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, определении цели и задач диссертационного исследования, разработке его дизайна, проведении сбора и анализа анамнестических данных, клинических исследований, назначении терапии и ведении больных в течение всего периода исследования, а также статистической обработке результатов исследования, анализе полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, а также в публикации научных статей по теме диссертации. Личный вклад автора составляет 90% при получении результатов и 80% при оформлении публикаций по теме диссертации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Учитывая, что склеротический лихен признан редким заболеванием, количество исследуемых (344 больных лихеном вульвы и 60 условно-здоровых женщин) является достаточным. Результаты исследования грамотно обработаны статистически с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и применением статистических программ «GraphPad Prism 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) и Statistica 13.3 (USA, Tibco). Стоит отметить применение соискателем при выявлении статистически значимых факторов риска склеротического лихена вульвы таких современных статистических методов и критериев, как коэффициент ранговой корреляции Спирмена, таблицы сопряженности с критериями χ^2 -квадрат, статистики Фишера (ϕ^*), Крамера и коэффициент сопряженности (Кч). Кроме того, при разработке *нейросетевой модели прогнозирования склеротического лихена вульвы* соискателем проводилось построение кривых операционных характеристик (Рос-кривых) для обучающей, контрольной и тестовой выборок с целью определения прогностических свойств модели (чувствительности и

вульвы), имеющей важное значение для гинекологии и практического здравоохранения в целом, конечным и главным итогом которой является повышение качества жизни больных склеротическим лихеном вульвы. Соискатель расширил представления о патогенезе склеротического лихена вульвы, разработал новую классификацию заболевания, алгоритмы диагностики и комплексной противорецидивной терапии на основе выделения его клинико-иммунологических вариантов, а также уточнил показания для хирургического лечения больных склеротическим лихеном вульвы. Положительной оценки заслуживает предложенная адаптация имеющейся номенклатуры и шифров склеротического лихена вульвы по Международной классификации болезней 10 пересмотра при постановке диагноза врачами акушерами-гинекологами, что повысит точность статистических данных о распространенности заболевания. Отдельно стоит выделить разработанную и запатентованную автором нейросетевую компьютерную программу прогнозирования развития склеротического лихена вульвы, которая позволит выявлять пациенток с высоким риском развития заболевания. Основные положения и выводы диссертации развивают и дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области патогенеза, диагностики и лечения склеротического лихена вульвы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, определении цели и задач диссертационного исследования, разработке его дизайна, проведении сбора и анализа анамнестических данных, клинических исследований, назначении терапии и ведении больных в течение всего периода исследования, а также статистической обработке результатов исследования, анализе полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, а также в публикации научных статей по теме диссертации. Личный вклад автора составляет 90% при получении результатов и 80% при оформлении публикаций по теме диссертации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Учитывая, что склеротический лихен признан редким заболеванием, количество исследуемых (344 больных лихеном вульвы и 60 условно-здоровых женщин) является достаточным. Результаты исследования грамотно обработаны статистически с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и применением статистических программ «GraphPad Prism 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) и Statistica 13.3 (USA, Tibco). Стоит отметить применение соискателем при выявлении статистически значимых факторов риска склеротического лихена вульвы таких современных статистических методов и критериев, как коэффициент ранговой корреляции Спирмена, таблицы сопряженности с критериями χ^2 -квадрат, статистики Фишера (ϕ^*), Крамера и коэффициент сопряженности (Кч). Кроме того, при разработке *нейросетевой модели прогнозирования склеротического лихена вульвы* соискателем проводилось построение кривых операционных характеристик (Рос-кривых) для обучающей, контрольной и тестовой выборок с целью определения прогностических свойств модели (чувствительности и

специфичности). Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Работа написана ясным литературным языком с использованием таблиц, иллюстраций и фотоизображений. Первичные материалы исследования (анкеты 344 больных склеротическим лишеном вульвы; протоколы простой обзорной и расширенной вульвоскопии 292 пациенток; 300 фотоизображений измененных тканей вульвы пациенток со склеротическим лишеном; протоколы ответов пациенток для оценки качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI) в виде заполненного опросника; протоколы ответов пациенток для оценки выраженности поверхностной вульводиинии в баллах от 0 до 10 с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (Numeric rating scale for pain); протоколы результатов гистологического исследования биоптатов вульвы 344 пациенток; 30 фотоизображений электронной микроскопии тканей вульвы больных с различными вариантами течения склеротического лишена вульвы; журналы результатов цитологических и молекулярно-биологических исследований пациенток за 2016-2022 гг.; журналы иммунологических исследований (содержание IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ в плазме крови исследуемых пациенток основной и контрольной групп), а также данные тех же показателей у пациенток из основной исследуемой группы через 1 месяц после иммунотерапии за 2016-2022 гг.; компьютерная база данных клинического, цитологического, молекулярно-биологического, гистологического и иммунологического исследований больных склеротическим лишеном вульвы; таблицы статистического анализа данных, использованных в исследовании; сведения о литературных источниках, представленных в виде 408 рефератов по теме диссертации; информированные согласия пациенток на сбор и обработку данных, общеклиническое и гинекологическое обследование, забор биологических материалов, проведение инструментальных и лабораторных исследований, а также лечебные мероприятия в рамках проводимого исследования) проверены комиссией в составе д.м.н., профессора, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Куценко И.И. (председатель), д.б.н., доцента, профессора кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Чудиловой Г.А. и д.м.н., доцента, доцента кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Ковалевой С.В., установивших соответствие представленных материалов необходимым научным требованиям.

Новизна результатов проведенных исследований. Результаты исследования обладают достаточной новизной. В обсуждаемой работе расширены представления о патогенезе склеротического лишена вульвы. Углублены и дополнены сведения о предикторах риска развития заболевания. Получены приоритетные данные о динамике сывороточной концентрации цитокинов, которые концептуально определяют различия в патогенезе заболевания. Впервые доказана возможность использования уровней цитокинов как маркеров для дифференциальной диагностики клинко-иммунологических вариантов заболевания, а также для оценки иммунологической эффективности

проводимого лечения. Разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания, позволяющая выявить группу риска его развития (свидетельство о регистрации № 202365584 от 18.07.2023 года). Предложена новая клинко-иммунологическая классификация склеротического лишена вульвы с выделением атрофического, склерозирующего и склероатрофического вариантов. Подтверждена клинко-иммунологическая эффективность иммунотерапии при любом варианте заболевания в остром периоде. Разработан персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена вульвы с учетом клинко-иммунологического варианта, доказана его эффективность.

Практическая значимость проведенных исследований. Получены приоритетные сведения о распространенности склеротического лишена вульвы в Краснодарском крае, актуализированы проблемы, связанные с его номенклатурной принадлежностью. Обоснованы меры, направленные на повышение качества статистического учета заболевания в рамках оказания акушерско-гинекологической помощи, в том числе среди пациенток репродуктивного возраста. Предложенная модификация статистического учета больных заболеванием внедрена в клиническую практику женских консультаций г. Краснодара и г. Майкоп Республики Адыгея с 2023 года. Разработана доступная для широкого применения в клинической практике нейросетевая модель прогнозирования с целью выявления контингента риска развития склеротического лишена вульвы и реализации в данной группе предложенных профилактических и гигиенических мероприятий. Разработаны оценочная таблица клинической стратификации склеротического лишена вульвы и клинко-иммунологическая классификация заболевания с выделением трех вариантов. Уточнены показания к хирургическому лечению пациенток. 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 лишена вульвы», содержащие рекомендации по уходу за кожей вульвы, информацию о необходимых гигиенических и профилактических мероприятиях. Научно обоснованы для применения в практическом здравоохранении алгоритм персонифицированной диагностики и персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена вульвы, доказана их эффективность (частота рецидивов, повышение качества жизни пациенток).

Ценность научных работ соискателя. Результаты исследования отражены в 18 публикациях соискателя, из которых 15 научных статей опубликованы в журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов исследования, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, из них 12 статей – в изданиях, включенных в систему Scopus. При этом 12 статей опубликованы в изданиях из первого и второго квартилей.

Список наиболее значимых работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Жаров, А.В. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы / А.В. Жаров, Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – №25(6). – С.78-82. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-78-82

2. *Колесникова, Е.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы // Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян, А.В. Жаров / Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 2 (24). – С. 38-41.
3. *Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лишая у женщин / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, И. А. Харитонов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 551-556.
5. * Жаров, А. В. Редкие опухоли вульвы с агрессивным характером клинического течения / А. В. Жаров, Е. В. Колесникова, Г. А. Пенжоян // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 9. – С. 127-133. – DOI 10.18565/aig.2021.9.127-133
6. ** Варианты клинического течения склеротического лишая наружных половых органов у женщин / А. В. Жаров, Е. В. Колесникова, Г. А. Пенжоян, Г. А. Аникина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 92-99. – DOI 10.17116/rosakush20222205192
7. ** Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишая вульвы / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, Г. А. Пенжоян, Н. В. Мингалева // Гинекология. – 2022. – Т. 24, №5. – С. 362–368. – DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898
8. ** Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая / А. В. Жаров, Е. Г. Новикова, А. Г. Рерберг, Е. В. Колесникова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, №4. – С. 59-68. – DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-00-00
9. ** Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишая вульвы: проспективное когортное исследование / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, М. А. Пенжоян, Д. И. Дуплеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, №5. – С. 41-53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>
10. **Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишая вульвы // Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, Н.В. Мингалева, М.А. Пенжоян / Гинекология. – 2024. – Т. 26, №2. – С.176-184. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202663

** - K2; * - K1

Соответствие пунктам паспорта научной специальности. Основные научные положения диссертации соответствуют области исследования, указанной в паспорте специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология: п.1 - исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; п.4 - разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; п.5 - экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основные результаты исследования в полном объеме отражены в 18 публикациях соискателя, изложенных на 232 страницах печатных изданий. Общая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 16 публикаций общим

объемом 150 страниц, авторский вклад – 90%; патенты на изобретение – 1 патент (1 страница), авторский вклад – 90%; учебно-методическое пособие – 1, объем - 81 страница, авторский вклад – 90%.

Текст диссертации был проверен системой «Антиплагиат» (ЗАО «Форексис») на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено, оценка оригинальности составила 93,84%.

Заключение.

Диссертационная работа Колесниковой Екатерины Викторовны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Присутствовало на заседании 22 чел.

Результаты голосования: «за» – 26 чел. (включая соискателя и научного консультанта), «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

21.06.2024г., протокол № 14.

Председательствующий на заседании:

заведующий кафедрой акушерства,

гинекологии и перинатологии факультета

повышения квалификации и профессиональной

переподготовки специалистов,

доктор медицинских наук, профессор

«29» августа 2024г



Г.А. Пенжоян

Подпись профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Пенжояна Григория Артемовича удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

д.ф.н., профессор

«29» августа 2024г



Т.А. Ковелина

Почтовый адрес: 350063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Телефон: 8(861)262-97-59. E-mail: pr_com@ksma.ru