

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)
101000, г. Москва, ул. Пятницкая, д. 103А
тел.: (495) 624-50-12

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН
Зароченцевой Нины Викторовны на диссертационную работу Соколовой Анастасии Владимировны на тему «Оптимизация методов диагностики и лечения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Актуальность исследования

В течение последнего десятилетия заметно возрос интерес к заболеваниям вульвы, что объясняется увеличением их распространённости. При этом склерозирующий лихен вульвы (СЛВ), ранее относившийся к числу орфанных заболеваний с выявляемостью 0,1 – 0,3% в больницах общего профиля, в настоящее время диагностируется в 1,7% среди гинекологических заболеваний. На поздних стадиях СЛВ сопровождается такими осложнениями как: слипчивые процессы, рубцевание тканей, нарушение акта мочеиспускания и даже апареуния, вместе с тем, у каждой третьей пациентки заболевание прогрессирует до плоскоклеточного рака вульвы. Вопросы ранней диагностики и своевременного лечения заболевания являются особенно актуальными, так как СЛВ стал чаще диагностироваться у женщин детородного возраста. Остаются нерешёнными вопросы этиопатогенеза СЛВ, учёные выделяют множество теорий развития заболевания: аутоиммунная, эндокринная, нейрогенная, обменная, инфекционная и другие. Вероятно, СЛВ имеет многофакторный генез.

Буквально десять лет назад среди учёных преобладало мнение о беспрекословной эффективности гормональной терапии в отношении предотвращения симптомов СЛВ, однако в последнее время появляется всё большее количество публикаций, посвящённых малоинвазивным методам лечения пациенток со СЛВ, таким как: лазерное воздействие, PRP-терапия, высокочастотный сфокусированный ультразвук и другие. Многие

исследователи подтверждают важность поиска новых методов лечения СЛВ, т.к. в настоящее время заболевание ассоциируется не только с зудом в области вульвы, но и с сухостью, диспареунией, эстетическими изменениями наружных половых органов. В целом, научных работ, посвящённых анализу различных современных методов лечения СЛВ в мировой литературе крайне мало, в России же данные исследования вовсе отсутствуют.

Учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы, посвящённой изучению методов диагностики и лечения СЛВ, не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

В работе представлен всесторонний анализ клинико-anamnestических данных и результатов лабораторных исследований 215 пациенток, из них 102 пациентки с САЛВ, обратившихся в отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, что является достаточным объёмом выборки для получения достоверных результатов. Методы исследования, использованные в работе современны, высоко информативны и соответствуют поставленным задачам, статистическая обработка полученных данных проведена на высоком уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации чётко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе представлены и научно обоснованы новые данные о клинических, микробиологических и молекулярно-генетических особенностях СЛВ, оценена эффективность лечения пациенток со СЛВ малоинвазивными методами (лазерное воздействие, PRP-терапия) по сравнению с традиционной гормональной терапией.

В диссертации определена встречаемость СЛВ в общей структуре заболеваний наружных половых органов женщин, обратившихся в отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В виду отсутствия регистра учёта данных о заболеваемости СЛВ на всероссийском уровне, представленная в данной диссертационной работе статистика крайне значима для формирования клинического взгляда на существующую проблему.

Представляется важным, что пациенткам со СЛВ проводилась не только вульвоскопия, но и биопсия вульвы с последующим гистологическим исследованием, что исключает наличие других дерматозов вульвы, близких к СЛВ по клинической картине.

Впервые изучена микробиота вульвы у пациенток со СЛВ и отмечена высокая общая микробная обсемененность условно-патогенной микрофлоры, превышающая 10^5 КОЕ/мл у 78% женщин. Среди УПМ у пациенток со СЛВ в репродуктивном возрасте отмечен обильный рост *Escherichia coli*, а в периоде менопаузы - *Klebsiella pneumoniae*; у пациенток обеих возрастных групп - *Staphylococcus aureus*. Показан активный рост лактобацилл в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл преимущественно у пациенток со СЛВ репродуктивного возраста, среди которых статистически значимо чаще определяется вид *L. gasseri*. Следует отметить, что обилие нормофлоры у пациенток со СЛВ в менопаузальном возрасте связано с использованием эстриол-содержащих средств у 83% женщин. Авторами показано отсутствие связи между ВПЧ и развитием СЛВ, так как у большинства пациенток ВПЧ не определялся.

Впервые в рамках диссертационной работы применена технология NanoString, позволяющая одновременно детектировать большое количество генов (579), что позволило изучить «локальную» иммунную систему в тканях вульвы у пациенток со СЛВ. Согласно полученным данным у исследуемых пациенток отмечена повышенная экспрессия генов, отвечающих за развитие воспалительного ответа к антигенам условно-патогенных микроорганизмов,

а также к собственным антигенам, влияющим на синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, антимикробных пептидов, которые являются первой линией защиты генитального тракта и секретируются в ответ на проникновение микроорганизмов. Данная находка имеет важное научное значение и свидетельствует о роли микробиоты в запуске локального иммунного ответа у пациенток со СЛВ и согласуется с результатами клинико-анамнестического и микробиологического исследований.

Практическая значимость

Приведённые автором практические рекомендации имеют большое значение для клинической практики и так или иначе нацелены на раннее выявление групп риска по развитию СЛВ.

В данной диссертационной работе продемонстрировано, что вне зависимости от стадии СЛВ, у таких пациенток целесообразно проведение биопсии вульвы с ее последующим гистологическим исследованием. Это особенно важно у пациенток на ранней стадии и женщин детородного возраста. Автор особенно указывает на необходимость исследования микрофлоры вульвы при СЛВ и своевременное проведение санации урогенитального тракта, таких пациенток, так как у большинства из них отмечен рост условно- патогенной микрофлоры.

Бесспорно, наибольшая практическая значимость данной работы для врачей акушеров-гинекологов заключается в разработке комплексного подхода к ведению пациенток со СЛВ, сочетающем в себе применение локальных ГКС с целью купирования зуда, коррекцию эстетических нарушений, улучшение сексуальной функции и качества жизни, что становится возможным благодаря применению высокоэнергетических методов, таких как лазерное воздействие и регенеративная медицина (PRP-терапии).

Оценка содержания работы

Диссертационная работа оформлена по традиционному плану, включает в себя введение и обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение. Во введении раскрыт вопрос актуальности выбранной темы, научная и практическая значимость исследования, определены основные цели и задачи работы, критерии включения и исключения.

С интересом читается обзор литературы, написанный литературным языком, с анализом научных публикаций последних лет. Кроме того, автор подробно уделяет внимание вопросам этиопатогенеза, классификации и методам лечения СЛВ. В главе материалы и методы автором представлен дизайн исследования, дано подробное описание использованных лабораторных и специальных методов исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведён подробный анализ клинико-anamнестических и лабораторных данных, включающих новые методы диагностики. Полученные автором результаты ретроспективного исследования подтверждают данные литературы. Так, в настоящее время отмечается тенденция увеличения случаев верификации СЛВ. Безусловно, важной частью работы является проспективное исследование 102 пациенток со СЛВ, проведённое с целью определения клинико-anamнестических факторов риска СЛВ, поиска новых клинических маркёров заболевания, изучения микрофлоры вульвы и, конечно, оптимизации алгоритма ведения пациенток со СЛВ. Обращает на себя внимание объёмный молекулярно-генетический анализ 579 генов, определённых в тканях вульвы, что потребовало от автора и сотрудников лаборатории значительного усердия, в результате которого определены биомаркеры и уточнён патогенез СЛВ. Продолжение данной работы крайне

интересно в направлении поиска ранних молекулярно-генетических предикторов СЛВ, способствующих уточнению диагноза заболевания, прогнозированию его прогрессирования и разработке новых терапевтических подходов.

Информация подаётся в доступной форме, работа проиллюстрирована 57 рисунками, 22 таблицами и включает 6 приложений.

В главе «Обсуждение» сопоставляются результаты собственных исследований с результатами других авторов по данной тематике. В главе просматривается аналитический подход к проблеме, из неё логично вытекают выводы и практические рекомендации. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и могут использоваться в работе научных и лечебных учреждений здравоохранения. По результатам диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, из которых 6 - в журналах, рекомендованных ВАК, издано одно учебно-методическое пособие, получен патент на изобретение «Способ лечения склероатрофического лишена вульвы у женщин» (регистрационный номер: 2021108115 от 26.03.21).

Заключение

Диссертационная работа Соколовой Анастасии Владимировны «Оптимизация методов диагностики и лечения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы» является завершённой научно-квалификационной работой, которая содержит новые решения актуальных клинических и научных задач акушерства и гинекологии.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Соколовой Анастасии Владимировны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в

редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2019г. № 748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант – Соколова Анастасия Владимировна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
(14.01.01 – «Акушерство и гинекология»)
профессор РАН,
заместитель директора по научной работе
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
Минздрава Московской области

« 02 » сентября 2021 года

Зароченцева Нина Викторовна

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
Тел: +7 (495) 623-96-84
e-mail: guzmoniiag@gmail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зароченцевой Н.В. заверяю:
Учёный секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
Минздрава Московской области
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна