

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Хашукоевой Асият Зулчифовны 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

Склероатрофический лихен вульвы (СЛВ) – хроническое аутоиммунное мультифакторное заболевание с прогредиентным характером течения и прогрессирующим поражением соединительной ткани, порой диагностирующееся на поздних стадиях склероза при развитии постменопаузального генитоуринарного менопаузального синдрома.

Заболеваемость СЛВ вульвы составляет 14,6 наблюдений на 100 000 женщин в год, в то же время данные о частоте поражений вульвы единичны и разрозненны, как правило, не ассоциируется у врачей со склеродермией и трактуются как косметический дефект. Развитие склероатрофических поражений вульвы сопровождается нарастающей клинической симптоматикой, включающей: зуд, 4 болевых ощущений разной интенсивности, дизурию, диспареунию и значительную сексуальную дисфункцию. Неуклонно прогрессирующие процессы склероза проявляются прогрессированием генитоуринарного менопаузального синдрома, развитием психо-эмоциональной и социальной дезадаптации.

Этиология СЛВ мало изучена, невзирая на исследования, в которых акцентируется полигенный характер наследования и мультифакториальность в инициации склероатрофического процесса: эндокринные, инфекционные, химические и физические триггерные факторы. В последние годы активно обсуждается роль аэробно-анаэробно-бактериально-грибковых ассоциаций, приобретающих при определенных условиях агрессивный потенциал и могущих

явиться этиологическим фактором воспалительного процесса при ограниченной склеродермии.

Высокий риск и частота малигнизации СЛВ, которая может составлять от 9 до 50%, делают проблему ранней диагностики особо актуальной и диктуют необходимость дальнейшего детального изучения фенотипических механизмов их развития. Важно отметить, что стандартные методы лечения ограниченной склеродермии, не предусматривают назначения специальных препаратов с целью влияния на склероатрофические процессы.

Таким образом, изучение частоты встречаемости СЛВ, разработка алгоритма ранней диагностики и оптимизации протокола лечения у данных пациенток, является актуальной задачей, способствующей профилактике развития генитоуренарного синдрома и озлокачествления.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватной программой исследования, обеспечивающей статистически значимые положения, заключения и выводы. Проведено комплексное обследование 215 пациенток в возрасте от 18 до 80 лет, среди которых 102 женщины имели СЛВ, остальные были включены в контрольную группу и являлись соматически здоровыми.

В ходе исследования автором были применены традиционные методы обследования гинекологических пациенток. Специальными методами исследования явились: молекулярно-генетическое исследование биоптатов вульвы на основе технологии NanoString, позволяющей исследовать отдельную часть транскриптома (мРНК) кожи вульвы у пациенток со СЛВ, была выбрана иммунная панель генов, а также электроэнцефалографическое исследование с целью изучения биоэлектрофизической активности мозга пациенток со СЛВ и заполнение валидированных опросников для контроля эффективности лечения.

Согласно критериям включения и исключения, обследованным пациенткам, было проведено воздействие фракционным CO<sub>2</sub> лазером в режиме монотерапии или в сочетании с введением плазмы, обогащённой тромбоцитами (PRP-терапия), результаты сравнивались с традиционной терапией локальными ГКС.

## **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе определены факторы риска развития СЛВ, временные границы между ранней и поздней стадиями заболевания, что важно при выборе тактики лечения, предложены критерии оценки форм СЛВ, позволивших обосновать тактику ведения.

Автором для поиска биомаркеров у пациенток с СЛВ была выбрана ткань вульвы, что сделало диагностику более точной. На основании полученных данных были выделены гены и внесён существенный вклад в понимание патогенеза СЛВ: установлен аутовоспалительный механизм развития СЛВ, подтверждена роль микробиоты в возможном запуске локального иммунного ответа у пациенток со СЛВ. Установлено, что высокая степень обсеменённости условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) отделяемого вульвы, хроническая травматизация вульвы и рубцовые деформации промежности способствуют и усиливают процесс воспаления.

## **Практическая значимость**

В работе Соколовой А.В. определена семиотика симптомов заболевания, установлено их многообразие, что обосновало необходимость комплексного подхода в лечении пациенток со КЛВ. В диссертационной работе впервые предложено сочетание фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия и введения PRP с интервалом 4 недели, показавшее высокую эффективность. Определены показания к применению локальных ГКС (0,05% мазь клобетазола пропионат), показавшие высокую эффективность в купировании зуда и жжения вульвы и комбинированной терапии, эффективной в лечении диспареунии, сухости и боли. Показано, что обе схемы терапии могут дополнять друг друга, что представляется важным, поскольку у большинства пациенток отмечаются полисимптомные проявления СЛВ.

Автором обосновано проведение гистологического исследования у пациенток со СЛВ на ранних стадиях для своевременной верификации заболевания и его лечения, что в дальнейшем позволит снизить риски его злокачественной трансформации.

В диссертационной работе отмечена важность оценки инфекционного фактора у пациенток со СЛВ и проведения санации урогенитального тракта по

показаниям, так как у большинства пациенток отмечен высокий уровень общей микробной обсеменённости.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа изложена в традиционной для научных трудов структуре на 141 странице печатного текста: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты проведённого исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список используемых сокращений и приложения. Библиографический список содержит 163 источника, из них 26 – отечественных и 137 – зарубежных авторов, иллюстрирована 22 таблицами и 57 рисунками.

Во введении автором убедительно показана актуальность темы исследования, чётко сформулирована цель и задачи, подчёркнута новизна работы. Задачи исследования конкретны, последовательны, логично вытекают из поставленной цели работы – повышение эффективности диагностики и лечения женщин со СЛВ с учетом клинических, микробиологических, гистологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания.

В обзоре литературы (глава I) отражены наиболее важные работы последних лет, глубина поиска достаточна, обеспечивает высокую информативность и объективность. Обзор литературы раскрывает способность автора к научному анализу заявленной проблемы. Данные литературы убедительно подтверждают актуальность выбранной темы диссертации и проведенного исследования. В обзоре проведён полноценный анализ, имеющихся научных данных, касающихся молекулярных триггерных механизмов развития СЛВ, методов диагностики и лечения, дана историческая справка классификации заболевания.

Во второй главе представлен дизайн и методы исследования. Методы исследования современны и соответствуют характеру исследования. Дается подробная клиническая характеристика пациенток, определены критерии включения и исключения.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведён подробный сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик пациенток со СЛВ и соматически здоровыми женщинами. Изучены

клинические проявления заболевания, оценена эффективность лечения, дано описание лабораторных и специальных методов исследования.

Обращает внимание большой объем проведенного исследования, который, наряду с использованием современных методов статистики, позволил получить высокую достоверность результатов.

В четвертой главе, посвящённой обсуждению полученных результатов, автор последовательно обобщает и анализирует результаты собственного исследования, сопоставляет полученные данные с результатами отечественных и зарубежных исследователей. Автору удалось грамотно обосновать полученные результаты, что позволило определить показания к выбору терапии СЛВ в зависимости от симптомов заболевания. Клинико-лабораторные данные логичны и позволили автору предположить роль микробиоты вульвы в развитии локального ответа иммунной системы.

Объём исследования достаточен. Поставленные цель и задачи исследования соответствуют результатам диссертационной работы. Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации научно обоснованы, конкретны и понятны, могут быть использованы в работе научных и лечебных учреждениях здравоохранения.

Автореферат диссертации отражает основные направления и результаты проведённого исследования.

Материалы диссертации освещены в 7 научных работах, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Опубликовано 1 учебно-методическое пособие, подано заявление о выдаче патента на изобретение «Способ лечения склероатрофического лишая вульвы у женщин» (регистрационный номер: 2021108115 от 26.03.21).

Принципиальных замечаний по работе нет, важность её как с научных, так и с практических позиций не вызывает сомнений.

### **Заключение**

Диссертационная работа Соколовой Анастасии Владимировны «Оптимизация методов диагностики и лечения пациенток со склероатрофическим лишаем вульвы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора

Аполихиной Инны Анатольевны, является законченной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальных клинических и научных задач акушерства и гинекологии, а именно повышение эффективности диагностики и лечения женщин со СЛВ.


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 заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.01 – акушерство и гинекология.

#### **Официальный оппонент**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
лечебного факультета ФГАОУ ВО  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор  
(14.01.01 – Акушерство и гинекология)

« 02 » сентября 2021 года  Хашукоева Асият Зульчифовна

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Хашукоевой А.З. заверяю:**

Учёный секретарь  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России  
к.м.н., доцент  Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России)

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова дом 1  
Тел.: 8(495) 434-03-29,8 (495) 434-61-29 E-mail: rsmu@rsmu.ru