

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

УТВЕРЖДАЮ

**Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

к.м.н., доцент

Бутнару Д.В.

2021г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Соколовой Анастасии Владимировны
«**Оптимизация методов диагностики и лечения пациенток со склероатрофическим
лихеном вульвы**», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Соколовой Анастасии Владимировны посвящена решению актуальной задачи – повышению эффективности диагностики и лечения женщин со склероатрофическим лихеном вульвы.

В структуре заболеваний наружных половых органов (НПО) лидирующую позицию занимает склероатрофический лихен вульвы (СЛВ). За последнее десятилетие уровень заболеваемости СЛВ вырос с 14 до 22 на 100 000 женщин-лет, однако его фактическая распространенность вероятно выше, так как у 30% женщин симптомы заболевания отсутствуют. СЛВ сопровождается различными осложнениями: формирование слипчивых процессов и эрозий, рубцевания, что приводит к значительному снижению качества жизни женщин. Следует отметить, что частота развития плоскоклеточного рака вульвы на фоне склероатрофического лихена достигает 61%.

Для повышения эффективности лечения СЛВ у пациенток репродуктивного периода важно не только выявление заболевания на ранних стадиях развития, но и оценка

вероятности рецидива, что остается трудной и нерешенной проблемой. Для поиска маркеров заболеваний в настоящее время все больше применяются молекулярно-генетические методы, среди которых исследования генома и транскриптома занимают ведущие позиции. Биологические маркеры способствуют уточнению диагноза заболевания, пониманию патогенеза и патофизиологических механизмов, прогнозированию прогрессирования заболевания и мониторингованию его течения. Биомаркеры определяют возможность выявления мишеней лекарственных препаратов, что может способствовать созданию новых лекарственных средств с заданными характеристиками, разработке новых терапевтических подходов.

Учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Соколовой Анастасии Владимировны не вызывает сомнений.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые при изучении микробиоты вульвы у пациенток со СЛВ репродуктивного и менопаузального возраста отмечена высокая степень общей микробной обсемененности (≥ 5 lg КОЕ/мл). Среди УПМ у пациенток со СЛВ в репродуктивном возрасте отмечается 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*.

Выявлены особенности экспрессии генов, ассоциированных с работой иммунной системы, в биоптатах вульвы у пациенток со СЛВ по сравнению с группой здоровых женщин, и проведён отбор кандидатных генов, ассоциированных с патогенезом СЛВ. Согласно полученным данным у пациенток со СЛВ в тканях вульвы отмечена повышенная экспрессия генов, отвечающих за развитие воспалительного ответа к антигенам условно-патогенных микроорганизмов (гены *C1QA*, *C2*, *CTLA4*, *CTSS*, *TNF*), и регулирующих ответ на собственные антигены (гены *C4A/B*, *CCL13*, *CCL19*, *CD163*, *CD 53*, *CXCL1*, *CXCL2*, *CYBB*, *DEFB103B*, *DEFB4A*, *ID01*, *S100A8*, *S100A9*, *B2M*). Таким образом, по результатам диссертационной работы расширено теоретическое представление о патогенезе СЛВ и предположена роль микробиоты вульвы как пускового механизма локального иммунного ответа у пациенток со СЛВ.

Оценена эффективность медикаментозных и малоинвазивных методов лечения СЛВ: локальных глюкокортикостероидов (0,05% клобетазола пропионата), фракционного CO₂ лазерного воздействия в режиме монотерапии и в сочетании с плазмой, обогащённой тромбоцитами (PRP-терапия), эффективность которых составила 64%, 74% и 80%,

соответственно. Такие симптомы, как диспареуния и сухость в НПО у женщин со СЛВ, купировались значительно лучше после фракционного CO₂ лазерного воздействия и введения плазмы, обогащённой тромбоцитами. Локальные глюкокортикостероиды были эффективны преимущественно при зуде в области вульвы. На основании полученных данных усовершенствован алгоритм ведения пациенток со СЛВ в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Результаты представленного исследования имеют важное значение для диагностики и определения тактики ведения пациенток репродуктивного и менопаузального возраста со СЛВ. В ходе проведенного нами исследования установлены клинико-анамнестические факторы риска развития СЛВ, такие как рубцовые деформации промежности и сопутствующие аутоиммунные заболевания.

На основании изучения клинико-морфологических данных предложены критерии оценки форм СЛВ (склероатрофическая, атрофическая, гиперкератическая и отёчная) и рассчитан временной интервал между ранней и поздней стадиями заболевания. При длительности заболевания более 5 лет с чувствительностью 67,9% и специфичностью 93% вероятно наличие поздней стадии заболевания, что важно для прогноза и выбора терапии.

Исследован состав микробиоты вульвы у женщин со СЛВ, с помощью технологии NanoString оценена экспрессия 579 генов в биоптатах вульвы, и изучены биомаркеры заболевания, которые свидетельствуют об аутовоспалительном патогенезе СЛВ, и в последующем могут быть информативными для определения ранних форм и дифференциальной диагностики с другими дерматозами вульвы.

Диссертантом усовершенствован алгоритм ведения пациенток со СЛВ и даны практические рекомендации, что позволит повысить эффективность ранней диагностики и оптимизировать лечение пациенток в зависимости от симптомов.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 1 учебно-методическое пособие. Подано заявление о выдаче патента на изобретение «Способ лечения склероатрофического лишена вульвы у женщин» (регистрационный номер: 2021108115 от 26.03.21).

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты

собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 6 приложений. Библиографический указатель включает 26 работ на русском языке и 137 иностранные работы.

Работа выполнена на достаточном клиническом и биологическом материале с использованием современных и достоверных методов исследования. Результаты работы изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы 22 таблицами и 57 рисунками. Статистическая значимость полученных результатов не вызывает сомнений.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты диссертационной работы Соколовой Анастасии Владимировны внедрены в работу отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, использованы при составлении клинических рекомендаций лечения пациенток со СЛВ. Материалы работы включены в лекции циклов тематического усовершенствования врачей в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

На ранних стадиях СЛВ рекомендуется проводить гистологическое исследование биоптатов вульвы с целью ранней верификации заболевания, что влияет на эффективность лечения и прогноз заболевания. Пациенткам со СЛВ целесообразно проводить микробиологическое исследование отделяемого вульвы для оценки видового состава и уровня общей микробной обсеменённости и проведения санации урогенитального тракта по показаниям. Локальные глюкокортикостероиды (0,05% клобетазола пропионат) являются препаратами первого выбора в лечении зуда у пациенток со СЛВ. В случае отсутствия ответа на проводимую терапию глюкокортикостероидами или её недостаточной эффективности, а также при наличии сухости и диспареунии, рекомендуется проводить фракционное CO₂ лазерное воздействие и PRP-терапию.

Заключение

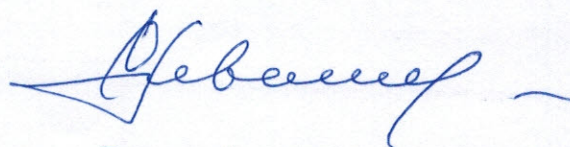
Диссертационная работа Соколовой Анастасии Владимировны «Оптимизация методов диагностики и лечения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований,

решена актуальная научная задача акушерства и гинекологии – повышение эффективности диагностики и лечения женщин со склероатрофическим лихеном вульвы с учетом клинических, микробиологических, гистологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания.

По своей актуальности, объёму выполненных работ, научной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы обсуждён и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 06-01 от 03.06.2021 г.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Леваков Сергей Александрович

подпись
Начальник отдела
Ученого совета
«04» 06



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр.2
Тел.: +7(499) 248-05-53, e-mail: rektorat@sechenov.ru, сайт: <https://www.sechenov.ru>