

Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Соколовой Анастасии Владимировны на тему «Оптимизация методов диагностики и лечения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, предполагающая совершенствование алгоритма ведения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы (СЛВ), включающего персонифицированный подход в зависимости от клинических проявлений заболевания у женщин репродуктивного и менопаузального возраста, что позволит повысить эффективность терапии.

предложен нетрадиционный подход, основанный на определении критериев клинических форм и стадий СЛВ, которые позволяют выделить группу пациенток на ранней (обратимой) стадии заболевания, имеющих высокие показатели эффективности лечения, вплоть до полного излечения;

доказана перспективность использования новых идей в науке и практике, в частности определение степени обсеменённости и видового состава микробиоты вульвы, с дисбалансом которой связано формирование локального иммунного ответа у пациенток со СЛВ.

введены новые понятия относительно патогенеза СЛВ, основанные на определении экспрессии генов в тканях вульвы у пациенток со СЛВ, таких как: гены *CIQA, C2, CTLA4, CTSS, TNF* (участвующие в антимикробном ответе) и гены *C4A/B, CCL13, CCL19, CD163, CD 53, CXCL1, CXCL2, CYBB, DEFB103B, DEFB4A, ID01, S100A8, S100A9, B2M* (развитие аутоиммунных реакций на собственные антигены).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны методики, вносящие вклад в расширение представлений о генезе СЛВ, в первую очередь благодаря использованию микробиологического

исследования и детекции экспрессии генов, ассоциированных с работой иммунной системы (врожденные, адаптивные и приобретенные звенья иммунитета, процесс воспаления, активация Т клеток), свидетельствующие об аутовоспалительном характере заболевания;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе и специальных, таких как: комплексный микробиологический анализ методом MALDI-TOF-MS и молекулярно-генетическое исследование биоптатов вульвы с помощью технологии NanoString;

изложены аргументы, свидетельствующие о целесообразности проведения биопсии вульвы с последующим гистологическим исследованием у пациенток на ранней стадии заболевания, а также необходимости исследования микробиоты вульвы у пациенток в репродуктивном и менопаузальном возрасте;

раскрыты несоответствия относительно назначения локальных кортикостероидов у пациенток со СЛВ, проявляющимся диспареунией, сухостью и болью в области вульвы, и определены показания к персонифицированному назначению схемы лечения, в зависимости от симптомов заболевания у женщин репродуктивного возраста и в периоде менопаузы;

*изучены связи данного заболевания с возрастом, клинико-anamнестическими характеристиками пациенток, дисбалансом микробиоценоза вульвы. Полученные в ходе исследования оригинальные данные, позволяют утверждать, что к анамнестическим факторам риска развития СЛВ относятся эстроген-дефицитные состояния, избыточная масса тела и ожирение, наличие рубцовых деформаций промежности и аутоиммунных заболеваний. Из клинических особенностей течения СЛВ следует отметить наличие полисимптомных проявлений, таких как: зуд, жжение, сухость, диспареуния, боль в области вульвы, и рецидивирование зуда ночью и перед менструацией у большинства пациенток, а также бессимптомное течение заболевания у 11% женщин. При изучении микробиоты вульвы у пациенток со СЛВ отмечена высокая степень общей микробной обсемененности (≥ 5 Ig КОЕ/мл) и обильный рост факультативно-анаэробных видов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*;*

проведена модернизация существующих алгоритмов ведения пациенток с СЛВ, обеспечивающих индивидуализацию подхода к лечению, основанному на симптомах заболевания.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России современные технологии диагностики СЛВ, основанные на определении клиническо-анамнестических и микробиологических предикторов заболевания, а также новые малоинвазивные подходы к лечению, связанные с клиническими проявлениями заболевания;

определены пределы и перспективы практического использования ранжирования пациенток с учетом клинических проявлений заболевания с целью формирования целевых групп, эффективных в отношении применения локальных кортикостероидов, фракционного CO₂ лазерного воздействия и плазмы, обогащённой тромбоцитами;

создана система практических рекомендаций и алгоритм лечения пациенток со СЛВ репродуктивного и менопаузального возраста;

представлены методические рекомендации на основании клинико-анамнестических данных, результатов лечения, а также выявленных микробиологических и молекулярно-генетических предикторов, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации ведения пациенток со СЛВ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Культуральное исследование микробиоты вульвы с видовой идентификацией микроорганизмов методом культуромики выполнено на аппарате MALDI TOF MS AutoFlex III поколения с программным обеспечением MaldiBioTyper версии 3.0 (Bruker Daltonik, Германия). Молекулярно-генетическое исследование включало ВПЧ-тестирование методом количественной

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора «Проба-ГС», прибора «ДТ-964» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Молекулярно-генетическое исследование на основе технологии Наностринг (NanoString) проводилось в два этапа: 1. Выделение суммарной РНК выполнялось с использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) с обработкой ДНКазой из набора RNasy-Free DNase I Kit (Norgen Biotek Corp., Канада) в соответствии с протоколами производителей. Количественная и качественная оценка выделенной РНК проводилась на спектрофотометре NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США); 2. Экспрессия генов анализировалась с помощью цифрового анализатора нуклеиновых кислот nCounter (NanoString Technologies, США), состоящий из двух приборов (станция пробоподготовки Prepstation, цифровой сканер) с использованием панели зондов nCounter ®Human Immunology v2, картриджами №41020525-0193, № 41020827-0063, №41020827-0064;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе данных международных исследований (Cooper S.M. et al., 2004; Goldstein A.T. et al., 2005; Regauer S. et al., 2004-2005; Terlou A. et al., 2012; Tran D.A. et al., 2019; Pagano T. et al., 2020), а также изучении результатов практической деятельности отделения эстетической гинекологии и реабилитации (заведующая – проф., д.м.н. И.А. Аполихина), отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии (заведующая – д.м.н. Т.В. Припутневич, с.н.с. В.В. Муравьева), лаборатории молекулярно–генетических методов института репродуктивной генетики (заведующий – к.м.н. А.Е. Донников), 3 патологоанатомического отделения (заведующий - д.м.н., проф. А.И. Щёголев, н.с. М.К. Тагирова), лаборатории нейрофизиологии (заведующий - к.б.н. В. В. Логинов, к.п.н., с.н.с. А.В. Вартанов) ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих);

использованы сравнения авторских данных, полученных в результате исследования, и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлены качественные совпадения полученных авторских результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемым проблемам: клинико-

анамнестическим факторам риска СЛВ (Oyama N. 2003, Cooper S.M. 2004, Kreuter A. 2013, Hofer M.D. 2014, Virgili A. 2016), молекулярно-генетическим биологическим маркерам (Terlou A. et al., 2012; Tran D.A. et al., 2019).

использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием электронных таблиц на платформе MS Excel Microsoft и статистических программ Statistica 10, R v.3.5 и R 3.6.2.

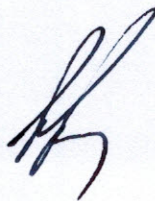
Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии автора во всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, определении цели и постановке задач, разработке дизайна исследования, систематизации и анализе литературных и клинико-анамнестических данных по теме диссертации, заборе биологического материала и ассистенции на этапе молекулярно-генетического исследования, оформлении медицинской документации, лечении пациенток со СЛВ. Полученные результаты исследования были систематизированы, статистически обработаны и проанализированы диссертантом. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения, подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Чернуха Г.Е.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Баранов И.И.

доктор медицинских наук, доцент

Яроцкая Е.Л.