

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Зароченцевой Нины Викторовны на диссертационную работу Лины Халимовны Лукмановой «Клинико-морфологическое обоснование диагностики и лечения склерозирующего лишена у девочки», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации

В 2018 году склерозирующий лишень был включён в «топ-10» приоритетных для исследования болезней. На сегодняшний день, несмотря на все возрастающее количество исследований, это заболевание не имеет четкого определения, не решены вопросы, касающиеся его патогенеза, дифференциальной диагностики и, соответственно, не разработаны методы эффективного лечения.

В последние годы отмечается рост заболеваемости склерозирующим лихеном (СЛ). Поскольку чаще всего очаги СЛ локализуются в области вульвы и больные обращаются к гинекологу, значительная часть работ, посвященных особенностям его клиники и эффективности различных видов лечения, проводится в гинекологических клиниках и публикуется в журналах, посвящённых вопросам акушерства и гинекологии. Склерозирующий лишень вульвы (СЛВ) относится к хроническим рецидивирующим заболеваниям с неясным патогенезом и 15% диагностированных случаев этого заболевания приходится на девочек препубертатного возраста. Детский возраст, безусловно, затрудняет и ограничивает применение инвазивных методов диагностики и выбор методов лечения. Ошибки при диагностике и неправильная тактика лечения, отсутствие мотивации к длительным, многократно повторяющимся курсам терапии как у родителей, так и у специалистов педиатрического профиля приводит к развитию тяжелых осложнений, таких как: трещины, эрозии и фиброз тканей вульвы. При отсутствии адекватной терапии СЛВ доказан высокий риск развития карциномы вульвы.

Области вульвы, промежности и перианальной зоны являются излюбленным местом локализации более 90 различных лихеноидных дерматозов, и их дифференциальная диагностика является крайне сложной, поскольку описаны случаи их сосуществования. В последнее время активно ведутся поиски типичных дерматоскопических признаков с помощью дерматоскопии. Однако практически все исследования посвящены взрослым женщинам и разрабатываются исключительно дерматологами, хотя принципы вульвоскопии были разработаны одновременно с разработкой кольпоскопа Гансом Гинзельманом еще в 1925 году. Применение современных цифровых кольпоскопов позволяет быстро и безболезненно, с хорошим освещением и многократным увеличением провести не только осмотр вульвы, но и зафиксировать результат, что значительно облегчает дифференциальную диагностику и позволяет достоверно оценивать результаты терапии.

Признанным «золотым стандартом» лечения СЛВ является применение сверхсильных топических глюкокортикоидов. При отсутствии эффекта применяются препараты второй линии – местные ингибиторы кальциневрина, такие как пимекролимус или такролимус. Однако на сегодняшний день ни один вид терапии не позволяет полностью вылечить заболевание, а приводит только к более или менее длительной ремиссии у части больных. Использование препаратов третьей линии терапии, которые предназначены для лечения устойчивых очагов, таких как местные или пероральные ретиноиды, инъекции стероидов, циклоспорина, метотрексата или гидроксимочевины имеют ограничения в детской практике.

В связи с изложенным диссертационное исследование Лукмановой Л. Х., направленное на изучение нерешенных вопросов диагностики и лечения СЛВ у девочек, безусловно, является своевременным и актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Диссертантом было показано, что частота СЛ у девочек в Республике Бакортостан за последние 20 лет возросла с 0,22 до 0,46 %. Возраст дебюта СЛ равен 4-5 годам и приходится на время перехода от периода среднего к

периоду позднего детства. Автор подтвердил ведущую роль в патогенезе СЛ аутоиммунного процесса, на основании высокой частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний у больных и их ближайших родственников (40,1% и 9,9% соответственно), также выявленной при электронно-микроскопическом исследовании морфофункциональной незрелостью и дефицитом макрофагов. По результатам сравнительного изучения дерматоскопических и гистологических особенностей склерозирующего лишена вульвы у девочек был сделан вывод, что тяжесть заболевания определяется в первую очередь наличием атрофии, сращений и стеноза, а площадь гиперкератоза не отражает степень поражения кожи. На основании этого ею была усовершенствована классификация СЛ по степеням тяжести, что позволило разработать алгоритм лечения. На основании результатов дерматоскопических и морфологических методов исследования было доказано, что лечение диспергированным биоматериалом Аллоплант® позволяет не только предотвратить, но и уменьшить атрофию и склероз кожи вульвы. Она впервые разработала вульвоскопические критерии дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести СЛ у девочек с помощью цифрового кольпоскопа. Автор провела сравнительное изучение дерматоскопических и гистологических особенностей склерозирующего лишена вульвы у девочек. Проведенное электронно-микроскопическое исследование биоптатов кожи вульвы у девочек со склерозирующим лихеном позволило ей подтвердить аутоиммунный характер патологического процесса и доказать эффективность применения диспергированного биоматериала Аллоплант® при лечении атрофии и склероза вульвы у девочек со СЛ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

- подтверждении значительного роста частоты склерозирующего лишена вульвы у девочек Республики Башкортостан за последние 20 лет;
- подтверждении роли аутоиммунного характера патологии на основании высокой частоты сопутствующих аллергических и аутоиммунных заболеваний у девочек со СЛ и их ближайших родственников, а также

морфофункциональной незрелостью и дефицитом макрофагов, выявленных при электронно-микроскопическом исследовании.

- разработке и внедрении в практику работы гинекологов, оказывающих помощь девочкам в РБ алгоритма определения тяжести СЛВ у девочек с учетом дерматоскопических критериев
- обосновании эффективности лечения при тяжелом поражении кожи вульвы диспергированным биоматериалом Аллоплант®, которое позволяет не только предотвратить, но и уменьшить атрофию и склероз тканей вульвы. Достигнуто уменьшение гиперкератоза на 38,1 %, исчезновение зуда на 95,2 %, трансформация склероатрофических бляшек на 96,4 %.
- разработке показаний к применению топических глюкокортикоидов, регенеративной терапии и схемы лечения СЛ в зависимости от степени тяжести.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов

В исследование включено 202 девочки в возрасте до 18 лет. Дизайн исследования построен с разделением алгоритмов для решения каждой из 4 задач. Актуальность исследования обоснована при решении первой задачи позволившей выявить тенденцию к увеличению частоты склерозирующего лишена у девочек в РБ за длительный период времени с 1996 по 2023 годы. Особенности клиники СЛ у девочек в зависимости от возраста позволило выявить проведенное автором проспективное исследование, включающее сравнение клинических характеристик заболевания в различных возрастных. Изучение специфических элементов при вульвоскопии и сопоставление с морфологическими изменениями позволило автору обосновать клиническую классификацию степеней тяжести процесса у девочек. Современные методики морфологического исследования (иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое) позволили подтвердить роль аутоиммунного процесса в патогенезе склерозирующего лишена, сформировать схему патогенеза и подтвердить высокую эффективность методов регенеративной терапии, в частности диспергированного биоматериала Аллоплант® при лечении СЛ с

преобладанием фиброза. Методы исследования, использованные в диссертации, соответствуют современным утверждённым критериям для научно-исследовательских работ и позволяют обеспечить объективность, воспроизводимость и надежность полученных результатов. Анализ результатов с использованием методов математической статистики подтверждает обоснованность положений и выводов. В работе использованы современные непараметрические критерии χ^2 Пирсона, Манна-Уитни, Вилкоксона, коэффициенты корреляции сопряженности, Спирмена, Крамера. Пять положений, выносимых на защиту, сформулированы на основании полученных результатов и подтверждают выводы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», глав посвященных описанию результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. В приложения включены система клинической оценки СЛ вульвы и алгоритм лечения СЛВ у девочек.

Текст диссертации иллюстрирован 24 таблицами, 46 рисунками. Библиографический список состоит из 205 научных литературных источников, в том числе содержит 45 работ отечественных авторов и 160 работ зарубежных исследователей. Во введение доказана актуальность проведенного исследования. Автор провела клиническое, лабораторное обследование и лечение 202 девочек в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней с диагнозом склерозирующий лишай вульвы. Проведена проверка первичной документации (амбулаторные карты, результаты клинических и лабораторных исследований, разработочные таблицы, базы данных), которая соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Цель представленной научной работы заключается в усовершенствовании диагностики и лечения склерозирующего лишена у девочек на основании изучения его вульвоскопических и патогистологических характеристик.

В обзоре литературы соискателем был проведен подробный анализ 205 отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых различным аспектам склерозирующего лишена вульвы. Она детально изложила современные взгляды на эпидемиологию, патогенез, различные варианты клиники и особенности диагностики этого заболевания у женщин и девочек с включением данных последних исследований дерматоскопических критериев заболевания. Подробно изложены достоинства и недостатки современных принципов диагностики и терапии склерозирующего лишена, как у женщин, так и у девочек.

Во второй главе подробно описаны методы исследования и дана клиническая характеристика обследованных больных. Дизайн исследования разработан в отдельности для каждой задачи и соответствует поставленной цели. Сформированы критерии включения в исследование и исключения из исследования. С целью верификации диагноза СЛ и дифференциальной диагностики с другими лишеноидными дерматозами соискатель проводила вульвоскопию с помощью оптического цифрового видеокольпоскопа Kernel KN 2200 A HD и сравнивала полученные данные с результатами гистологического исследования. Обоснованность выводов подтверждена методами математической статистики.

Главы три и четыре посвящены изложению материалов диссертационной работы, изложению результатов проведенных исследований и их обсуждению. Результаты проведенного за 20 лет эпидемиологического исследования СЛВ у девочек в Республике Башкортостан показали двукратное увеличение частоты его выявления, что подтверждает актуальность избранной темы исследования.

Подробное изучение анамнеза девочек со СЛВ показало высокий процент сопутствующей аллергологической реакции равный 40,1%, что

указывает на поражение иммунной системы. Особенностью клинических проявлений СЛВ явилось его бессимптомное течение у 27,7% девочек и отсутствие корреляции площади гиперкератоза с тяжестью поражения кожи вульвы.

Результатом сравнения вульвоскопических и гистологических характеристик очагов СЛВ явилось заключение о том, что при гиперкератотических очагах в дерме наблюдается воспаление и выявляются инфильтраты с преобладанием лимфоцитов, а склероатрофические очаги характеризуются наличием гиалиноза и фиброза. Это позволило автору, используя дерматоскопические характеристики очагов поражения определять тяжесть и стадии процесса. На основании полученных данных Лукмановой Л.Х. разработана классификация СЛ у девочек по степени тяжести.

Данные гистологического исследования биоптатов кожи вульвы, с включением электронной микроскопии, позволили соискателю сделать заключение об аутоиммунном характере заболевания.

Проведенный анализ результатов лечения СЛВ топическими глюкокортикоидами, показал отсутствие приемлемости данного вида терапии как у больных, так и у врачей, быстрое возникновение рецидивов и прогрессирование фиброза и склероза. Автором была предложена и опробована методика инъекционного лечения тяжёлых форм СЛ у девочек с помощью диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант®. На основании данных вульвоскопии и гистологического исследования было доказано, что применение для лечения атрофии и склероза при тяжелых формах СЛ у девочек диспергированный аллогенный материал ДАБМ Аллоплант® приводит к восстановлению всех слоев дермы. Количество препарата и кратность введения зависит от вида бляшек, площади зоны поражения и тяжести процесса.

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества больных со склерозирующим лишеном вульвы. Результаты исследования научно обоснованы.

Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Результаты диссертационной работы включают все основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается общепринятой совокупностью подходов, методов и принципов, достоверностью используемых приемов и методов статистического анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертационной работы Лукмановой Л.Х. опубликовано 5 статей, из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ – 4, в журнале, внесённом в международную базу данных SCOPUS – 1. Основные положения диссертационного исследования были представлены, обсуждены и получили одобрение на 13 международных, всероссийских, межрегиональных и республиканских конгрессах и конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат представляет собой точное и полное освещение работы, обеспечивая прозрачность и доступность результатов исследования.

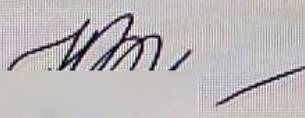
Заключение

Диссертационную работу Лукмановой Лины Халимовны на тему «Клинико-морфологическое обоснование диагностики и лечения склерозирующего лишая у девочек» можно считать самостоятельной и завершённой, содержащей актуальное для акушерства и гинекологии решения научных задач – определения роли вульвоскопии при диагностике СЛ вульвы у девочек и изучение эффективности различных методов лечения СЛ вульвы у девочек, на основании которых, автором разработана система клинической оценки СЛ вульвы и алгоритма лечения СЛ вульвы у девочек, что имеет высокую научную новизну и практическое

значение для гинекологии. Работа соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, представленным в полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в действующей редакции.

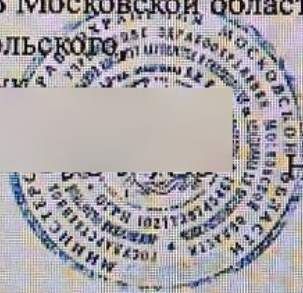
Исходя из вышеизложенного, Лукманова Лина Халимовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заместитель директора по научной работе
ГБУЗ Московской области МОНИИАГ
им. акад. В.И. Краснопольского
профессор, профессор РАН,
« 09 » 04 2026 г.



Зароченцева Нина Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН
Зароченцевой Н.В. заверяю:
Учёный секретарь ГБУЗ Московской области МОНИИАГ
им. акад. В.И. Краснопольского
доктор медицинский наук



Никольская Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского».
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
+7 (495) 011-00-42
e-mail: mz_moniiag@mosreg.ru

« 09 » 04 2026 г.

Согласна на обработку персональных данных.