

УТВЕРЖДАЮ  
Директор  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» РАН  
Академик РАН, д.и.н. РФ профессор  
ЭДУАРД КАРЦОВИЧ АЙЛАМАЗЯН

20 \_\_\_\_\_ 2017 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-Исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта».

Диссертация «Глубокий инфильтративный эндометриоз: особенности патогенеза и комбинированное лечение» выполнена в гинекологическом отделении, с операционным блоком ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта».

В период подготовки диссертации соискатель Цицкарава Дмитрий Зурикович проходил обучение в аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

В 2011 году окончил Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова по специальности «лечебное дело».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 году Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Научные руководители:

Ярмолинская Мария Игоревна, доктор медицинских наук, профессор РАН работает руководителем отдела гинекологической эндокринологии в

Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Сельков Сергей Алексеевич, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунологии и межклеточного взаимодействия в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

1. Тема диссертации актуальна.

2. Автором разработан дизайн диссертационного исследования в соответствии с целью и задачами, проведено анкетирование 170 пациенток, с глубоким инфильтративным эндометриозом, была проведена сравнительная оценка эффективности различных методов терапии данного заболевания. Проведена оценка клинических данных у данной группы пациенток, а также проведено комплексное иммунологическое обследование с применением проточной цитофлуориметрии и иммуноферментного анализа перитонеальной жидкости и риферической крови паиценток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Участие в проведении клинического исследования, функционального обследования, операциях по поводу инфильтративной формы эндометриоза, иммунологическом исследовании периферической ркови и перитонеальной жидкости, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, в том числе, с их критической оценкой и сопоставление с данными, полученными отечественными и зарубежными учеными при изучении рассматриваемой проблемы, формулировка теоретических выводов и разработка практических рекомендаций, подготовка к публикации в научных журналах и изданиях материалов по основным результатам диссертационного исследования проведены автором лично.

3. Достоверность работы обеспечена соответствием научного дизайна поставленным целям и задачам исследования. Обоснованность выводов и практических рекомендаций, сделанных автором, определены современным методическим уровнем работы с достаточным объемом наблюдений, использованием современного пакета программ для статистической обработки результатов исследования с применением достоверного уровня значимости.

4. Научная новизна. Впервые определена роль провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов, хемокинов (MCP-1, IP-10), а также факторов роста (FGF, TGF- $\beta$ ) в патогенезе ГИЭ. У больных с ГИЭ впервые определён уровень ИЛ-33 в перитонеальной жидкости, который играет важную роль в регуляции гуморального и клеточного иммунного ответа, влияя на Т-регуляторные лимфоциты (Т-хелперы), а также на образование инфильтратов, индуцируя синтез соединительной ткани.

Впервые установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и ИЛ-33 в перитонеальной жидкости у пациенток с ГИЭ и степенью выраженности болевого синдрома. Оценена взаимосвязь между сниженным уровнем ИЛ-2, степенью распространённости и частотой рецидивов ГИЭ. Впервые доказано влияние цитокинотерапии с применением рекомбинантного ИЛ-2 на клинические и лабораторные показатели у больных с ГИЭ, что подтверждается повышением цитотоксической активности НК-клеток и снижением интенсивности болевого синдрома.

5. Практическое значение работы. Впервые предложена стандартизация комплексного обследования больных с глубоким инфильтративным эндометриозом с помощью объективных методов обследования, анализа иммунологического статуса и субъективной оценки болевого синдрома с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли МакГилла.

Разработаны критерии назначения иммуномодулирующей терапии на основании исследования цитокинового состава перитонеальной жидкости у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом и оценки изменений

содержания активированных форм НК-клеток в периферической крови. Впервые предложено использование коэффициента стимуляции НК-клеток, для возможного прогнозирования эффективности иммуномодулирующей терапии.

Доказана эффективность цитокинотерапии с применением человеческого рекомбинантного ИЛ-2 у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. Впервые предложена схема иммуномодулирующей терапии глубокого инфильтративного эндометриоза, включающая интраоперационное внутривенное введение рекомбинантного интерлейкина-2 с последующими внутривенными инфузиями каждые 48 ч №3 в дозировке 500000 МЕ. Сочетание иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2 и схемы гормональной терапии (аГнРГ или Диеногеста 2 мг) у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом позволило повысить эффективность проводимой терапии в 2 раза, а также достоверно снизить число рецидивов заболевания по сравнению со стандартной схемой гормонотерапии.

Предложен новый протокол обследования больных с глубоким инфильтративным эндометриозом, включающий в себя данные анамнеза и предшествующей гормональной терапии, выраженность болевого синдрома, оцененный на основании ВАШ, интраоперационную картину при сочетанном применении классификаций R-AFS и ENZIAN SCORE, результаты гормонального обследования и предшествующей медикаментозной терапии, а также репродуктивные планы пациенток.

Результаты исследования внедрены в работу гинекологического отделения с операционным блоком ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта», гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

6. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. По теме диссертации в период с 2015 по 2017 гг. опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 статей – в рецензируемых научных журналах и изданиях. Работы написаны в соавторстве с научными

руководителями с равным долевым авторским участием. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 10-й междисциплинарной научно-практической конференции "Актуальные вопросы урологии и гинекологии" (Санкт-Петербург 2016), 2-й всероссийской конференции "Современные проблемы гинекологии и репродуктивного здоровья" (Иваново 2016), 8-м международном научном конгрессе "Оперативная гинекология – новые технологии" (Санкт-Петербург 2016), на 17 всемирном конгрессе "The 17<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology" (Firenze, Italy 2016), на 13 всемирном конгрессе "The 13<sup>th</sup> World Congress of Endometriosis" (Vancouver, Canada 2017).

Диссертация «Глубокий инфильтративный эндометриоз особенности патогенеза и комбинированное лечение» Цицкарава Дмитрий Зуриковича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Заключение принято на заседании сотрудников ФГБНУ «НИИАГиР им.Д.О. Отта»: родильного отделения, отдела патоморфологии, отделения гинекологической эндокринологии, гинекологического отделения с операционным блоком, отделения вспомогательных репродуктивных технологий, акушерских отделений патологии беременности I, II, III, лаборатории иммунологии с группой по диагностике СПИД. Присутствовало на заседании: 35 человек, в голосовании участвовало 35 человек. Результаты голосования: «за» - 35 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №10 от 19 декабря 2017 г.



Комаров Евгений Константинович –  
доктор медицинских наук,  
I акушерское отделение патологии  
беременности, ведущий научный сотрудник