

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни, медицинские науки), заведующего отделом гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ), Винницкой Елены Владимировны на диссертацию Гусевой Анны Константиновны на тему «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Среди аутоиммунных заболеваний печени IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG₄-СХ) остается одним из наименее изученных как в диагностическом, так и терапевтическом аспектах. Существующие диагностические критерии IgG₄-СХ подразумевают обязательное проведение морфологического исследования для верификации диагноза. Однако доступность биопсии печени и желчных протоков нередко ограничена, а получение репрезентативных биоптатов сопряжено с техническими трудностями.

Клинические и лабораторно-инструментальные проявления IgG₄-СХ неспецифичны, что создает предпосылки для диагностических ошибок. IgG₄-СХ может протекать под маской первичного склерозирующего холангита (ПСХ), холангиокарциномы и других заболеваний билиарного тракта. Вследствие этого задерживается постановка правильного диагноза, а некоторые пациенты подвергаются оперативным вмешательствам вследствие ошибочной интерпретации данных, указывающих на злокачественный процесс. Все вышеперечисленное обуславливает необходимость поиска неинвазивных диагностических маркеров и детального изучения различных клинических вариантов течения IgG₄-СХ.

Не менее важным направлением является изучение предикторов рецидивирующего течения IgG₄-СХ после достижения ремиссии. Выявление факторов, позволяющих прогнозировать высокий риск рецидива, имеет ключевое значение для персонализации схем поддерживающей терапии и разработки оптимального плана длительного наблюдения за пациентами.

Таким образом, изучение клинических вариантов течения, комплексный анализ клинических и лабораторно-инструментальных характеристик, поиск информативных диагностических маркеров и выявление факторов рецидива при IgG₄-СХ представляет собой

актуальную научно-практическую задачу, решение которой имеет важное значение для оптимизации ведения пациентов с IgG₄-СХ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Гусевой А.К. выполнено на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко в период 2021–2024 гг. В исследование включены 100 пациентов (33 с IgG₄-СХ и 67 с ПСХ), проходивших стационарное лечение и находившихся под динамическим наблюдением на протяжении всего исследуемого периода. Работа выполнена в полном соответствии с этическими требованиями и одобрена Локальным этическим комитетом.

Автором четко сформулирована цель исследования и поставлены задачи, полностью соответствующие заявленной цели. Методология и методы исследования характеризуются современностью, научной обоснованностью и высокой информативностью. Диагностическая верификация проводилась в строгом соответствии с актуальными международными и отечественными клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием современных статистических программ: StatTech v. 4.2.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 22. Примененные методы статистического анализа, включающие логистическую регрессию, анализ ROC-кривых и дискриминантный анализ, соответствуют поставленным исследовательским задачам и обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов.

На основе комплексного анализа полученных данных автором сформулированы научно обоснованные выводы, положения и практические рекомендации, логически вытекающие из результатов исследования и имеющие достаточную степень доказательности.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Представленное диссертационное исследование характеризуется высокой степенью достоверности, что обусловлено применением комплексного методологического подхода, включающего валидированные клинические, лабораторно-инструментальные и гистологические методы исследования, а также длительным периодом наблюдения. Все результаты подвергнуты

тщательному анализу с использованием современных методов статистической обработки, соответствующих характеру исследуемых данных. Проведена проверка исходных данных, медицинских карт пациентов, протоколов исследований и других материалов, которая подтвердила их полноту, точность и соответствие представленным в работе результатам.

Научная новизна данного исследования заключается в следующих аспектах:

1. Установлены пороговые значения соотношения IgG_4/IgG и сывороточных уровней IgG , IgG_4 для дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG_4 -СХ в российской популяции пациентов.

2. Впервые разработан специализированный онлайн-калькулятор для проведения дифференциальной диагностики IgG_4 -СХ и ПСХ.

3. Подтверждено существенное влияние своевременного начала терапии на эффективность лечения IgG_4 -СХ.

4. Впервые определены факторы, связанные с повышенным риском рецидива IgG_4 -СХ:

- исходный уровень $IgG_4 \geq 2,24$ г/л;
- задержка в диагностике на срок от 17 месяцев и более;
- хирургические вмешательства при внепеченочных билиарных стриктурах.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты имеют важное научное значение, учитывая недостаточную изученность IgG_4 -СХ. Научная ценность работы подтверждается представлением основных результатов исследования на ведущих российских и международных конференциях. Результаты также внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

Практическая значимость исследования определяется разработкой дифференциально-диагностических критериев IgG_4 -СХ в сравнении с ПСХ. В работе определены конкретные пороговые значения сывороточных IgG , IgG_4 и их соотношения, позволяющие дифференцировать эти заболевания. Созданная на основе полученных данных математическая модель и реализованная в формате общедоступного онлайн-калькулятора имеет потенциал для использования в клинической практике. Также определены ключевые предикторы рецидивирующего течения IgG_4 -СХ: полиорганность поражения, значительная задержка верификации диагноза (≥ 17 месяцев), повышенный исходный уровень IgG_4 ($\geq 2,24$ г/л), наличие в анамнезе хирургических вмешательств при внепеченочных стриктурах желчных протоков и поражение желчных протоков выше конfluence. Систематизация клинических вариантов

течения заболевания может способствовать более ранней диагностике и предотвращению необоснованных хирургических вмешательств. Результаты исследования внедрены в работу отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно: пункт 6 – диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения; пункт 7 – лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения; пункт 11 – заболевания печени и билиарной системы.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журнале из перечня ВАК и индексируемых международных базах данных

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, среди которых 1 статья в рецензируемом журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 1 обзорная), 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 128 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений. Список литературы содержит 121 источник, в том числе 15 отечественных и 106 зарубежных изданий. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками, 28 таблицами и 3 клиническими примерами.

Во введении автор четко формулирует объект исследования, аргументированно обосновывает актуальность работы, конкретизирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, а также представляет личный вклад и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен подробный обзор данных отечественной и зарубежной литературы. Автором тщательно проанализированы эпидемиологические данные, современные аспекты диагностики, методы лечения и возможные исходы заболевания. Материал

систематизирован и критически осмыслен в контексте актуальных научных достижений в данной области.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» четко сформулированы критерии включения и невключения пациентов. Подробно описаны все лабораторно-инструментальные методы исследования, использованные в работе. Представлена методология статистической обработки полученных данных с обоснованием выбора конкретных статистических методов в соответствии с задачами исследования.

В главе 3 представлены собственные результаты исследования, включающие детальную характеристику пациентов с IgG₄-СХ. Проведен сравнительный анализ с группой пациентов с ПСХ. Автором разработана математическая модель дифференциальной диагностики данных заболеваний. Описаны исходы заболевания и возникшие осложнения, систематизированы клинические варианты течения IgG₄-СХ. Также в виде схемы представлен алгоритм диагностики, терапии и ведения пациентов. Выявлены и статистически обоснованы предикторы рецидива заболевания. Работа иллюстрирована тремя клиническими примерами, демонстрирующими различные варианты течения IgG₄-СХ.

В разделе «Заключение» автор проводит анализ собственных результатов в сопоставлении с данными других исследователей, определяет научную и практическую значимость полученных результатов, а также намечает перспективные направления дальнейших исследований в данной области.

Выводы логически вытекают из полученных автором данных и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Практические рекомендации научно обоснованы и могут быть непосредственно использованы в клинической практике, что направлено на совершенствование диагностического алгоритма и оптимизацию лечебной тактики у пациентов с IgG₄-СХ.

Диссертационное исследование Гусевой А.К. представляет собой завершённый, комплексный научный труд, посвящённый изучению особенностей течения и диагностики IgG₄-СХ. Работа методически грамотно структурирована, хорошо иллюстрирована необходимым количеством информативных таблиц и наглядных рисунков, что способствует лучшему восприятию представленного материала.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует установленным требованиям к объёму и структуре, отражает основные положения, результаты и выводы, представленные в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному плану и полностью соответствует требованиям ВАК к оформлению и структуре диссертации. Текст логически структурирован, включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, главу с результатами исследований и клиническими примерами, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список.

К достоинствам работы следует отнести создание оригинальной математической модели дифференциальной диагностики между IgG₄-СХ и ПСХ, и ее преобразование в удобный для использования в клинической практике онлайн-калькулятор, что значительно упрощает применение результатов исследования. Также можно отметить подробную иллюстрацию клинических примеров, что способствует более глубокому пониманию представленных случаев и демонстрирует практическую значимость проведенного исследования.

К недостаткам можно лишь отнести отдельные стилистические неточности, не имеющие принципиального значения.

В процессе изучения работы возникли вопросы, которые бы хотелось публично обсудить при защите диссертации:

1. Имеет ли это клиническое значение исходная концентрация IgG₄ сыворотки крови?
2. Изменяется ли в процессе лечения кортикостероидами концентрация IgG₄ сыворотки крови у пациентов IgG₄ – СХ?
3. Существуют ли серонегативные варианты IgG₄ ассоциированного холангита?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы, и не снижают ее научно-практическую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Гусевой Анны Константиновны на тему: «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению клинических вариантов течения, предикторов рецидива и диагностических маркеров IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, имеющей существенное значение для гастроэнтерологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гусева Анна Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),
заведующий отделом гепатологии

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Московский клинический
научно-практический центр имени А. С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

/ Елена Владимировна Винницкая

Подпись доктора медицинских наук Винницкой Е.В. заверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический
центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,
к.м.н.

/ Татьяна Александровна Косачева

«*04*» *апреля* _____ 2025 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, улица Новогиреевская д.1 корпус 1.

Телефон: +7 (495) 304-30-39.

E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

