

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.02-18/039 -2025

решение диссертационного совета от 21 апреля 2025 года № 18

О присуждении Гусевой Анне Константиновне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита» в виде рукописи по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, принята к защите 17 марта 2025 года, протокол № 12/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Гусева Анна Константиновна, 1996 года рождения, в 2019 году с отличием окончила ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В 2024 году окончила очную аспирантуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Гусева Анна Константиновна работает в должности врача-гастроэнтеролога ООО «БЕСТДОКТОР» с 2021 года по настоящее время; в должности врача-гастроэнтеролога АО «КЛИНИКА К+31» с 2023 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент Охлобыстин Алексей Викторович, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, доцент кафедры

Официальные оппоненты:

Винницкая Елена Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени

А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел гепатологии, заведующий отделом

Полунина Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н. А. Семашко, лечебный факультет, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Абдулхаковым Рустамом Аббасовичем, профессором кафедры госпитальной терапии указала, что 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 изучению клинических вариантов течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, имеющей существенное значение для специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, 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 кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 1,2 печатных листа (авторский вклад определяющий), из них 1 статья в рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 1 обзорная); 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Гусева, А.К.** Диагностическое значение определения IgG₄ сыворотки в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов / А. К. Гусева, А. В. Охлобыстин // **Эффективная фармакотерапия.** – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 42–46.
2. **Гусева, А.К.** Изучение предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита / А. К. Гусева, А. В. Охлобыстин // **Медицинский совет.** – 2024. – Т. 18, № 8. – С. 108–115. [Scopus]
3. **Гусева, А.К.** Особенности клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG₄-склерозирующего холангита / А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин // **Архивъ внутренней медицины.** – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 96–107. [Scopus]

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» –

Райхельсон Карины Леонидовны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Бакулиной Натальи Валерьевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области гастроэнтерологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана классификация клинических вариантов течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита на основе клинических проявлений, характера течения заболевания и локализации поражения желчных протоков.

Выявлены клинические, анамнестические и лабораторно-инструментальные предикторы рецидивирующего течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита.

Разработаны комплексные подходы к диагностике IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, включающие клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Предложен алгоритм ведения пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом на основе выявленных предикторов рецидивов.

Доказана высокая диагностическая точность математической модели дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита (чувствительность – 87,5%, специфичность – 84,6%).

Разработан оригинальный онлайн-калькулятор для проведения дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025616938 Российская Федерация).

Теоретическая значимость проведенного исследования обоснована тем, что были всесторонне изучены клиничко-anamнестические и лабораторно-инструментальные характеристики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита на российской популяции пациентов, что позволило выявить клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также методы статистического анализа.

Доказаны предикторы рецидивирующего течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, включая как ранее предполагаемые (полиорганность поражения и вовлечение внутрипеченочных желчных протоков), так и принципиально новые прогностические маркеры (высокий уровень сывороточного IgG₄ $\geq 2,24$ г/л, задержка в диагностике на срок ≥ 17 месяцев, предшествующие

хирургические вмешательства при внепеченочных билиарных стриктурах), что расширяет фундаментальные представления о причинно-следственных механизмах рецидивирования данного заболевания.

Изложены аргументированные положения о существенном влиянии своевременного начала терапии на эффективность лечения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, которые обосновывают необходимость ранней диагностики и формируют теоретическую основу для оптимизации терапевтических подходов.

Раскрыты научно обоснованные клинические и лабораторно-инструментальные различия между IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом.

Изучены осложнения и исходы IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, что способствует разработке более эффективных подходов к прогнозированию, профилактике и своевременной коррекции осложнений данного заболевания.

Проведена модернизация диагностического алгоритма путем разработки математической модели дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита на основе доступных клиничко-лабораторных параметров.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен онлайн-калькулятор дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита в работу отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт о внедрении № 434 от 29.04.2024 г.).

Определены перспективы практического использования выявленных предикторов рецидивирующего течения IgG₄-ассоциированного

склерозирующего холангита для своевременной идентификации пациентов группы высокого риска и персонализации терапевтических подходов.

Представлен алгоритм ведения пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом с учетом выявленных предикторов рецидива.

Также материалы исследования внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и используются при проведении практических занятий со студентами, изучающими дисциплину «Пропедевтика внутренних болезней», а также при подготовке ординаторов по специальности «Гастроэнтерология и диетология» (акт о внедрении № 435 от 29.04.2024 г.).

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования основаны на комплексном анализе 280 показателей у 100 пациентов (33 с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и 67 с первичным склерозирующим холангитом), продолжительном периоде наблюдения за пациентами (медиана 38 месяцев), строгом соблюдении критериев включения и невключения, а также использовании валидированных методик исследования и применении необходимых методов статистической обработки данных. План обследования полностью соответствует поставленным цели и задачам исследования.

Использовано сравнение авторских данных и результатов, полученных ранее в отечественных и зарубежных исследованиях, посвященных изучению IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, включая валидированные клинические, лабораторно-инструментальные и гистологические методы исследования, а также необходимые статистические методы (логистическая регрессия и анализ ROC-кривых для оценки риска рецидива, дискриминантный анализ для разработки математической модели классификации заболеваний). Проведена

тщательная проверка первичной документации, включая истории болезни, электронную базу данных и протоколы исследований, что подтверждает полноту и точность представленных в работе результатов.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном активном участии на всех этапах исследования. Автор самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработал дизайн исследования, осуществил отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. Соискатель лично проводил наблюдение за пациентами в стационарных и амбулаторных условиях, включая сбор анамнеза, физикальное обследование, анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных, назначение и контроль терапии.

Автор самостоятельно создал электронную базу данных, включающую 280 параметров для каждого из 100 пациентов, и выполнил комплексную статистическую обработку полученного материала. Соискатель лично разработал и внедрил математическую модель дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита, а также создал оригинальный онлайн-калькулятор для практического применения этой модели.

Автором разработана и систематизирована классификация клинических вариантов течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита. Соискатель лично выявил, что полиорганность поражения повышает риск рецидива заболевания в 85 раз ($p=0,001$), наличие хирургических вмешательств в анамнезе у пациентов с внепеченочной локализацией билиарных стриктур увеличивает риск в 12 раз ($p=0,047$), а локализация билиарных стриктур ниже конfluence по сравнению с внутрипеченочными и проксимальными внепеченочными стриктурами ассоциируется со снижением риска рецидива в 7,5 раза ($p=0,032$). Для дифференциальной диагностики между первичным склерозирующим холангитом и IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом автором впервые

установлены пороговые значения сывороточных IgG, IgG₄ и IgG₄/IgG в российской популяции пациентов: 17,1 г/л, 1,99 г/л, 0,11 соответственно. Кроме того, автором выявлено, что при увеличении периода постановки диагноза на 1 месяц шансы наличия полного ответа уменьшались на 6,5%. На основании полученных данных автор разработал и предложил алгоритм ведения и диагностики пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом.

Соискатель самостоятельно подготовил все публикации по теме исследования, лично представил результаты работы на международных и всероссийских научных конференциях. Автор принимал непосредственное участие во внедрении результатов исследования в клиническую практику и образовательный процесс.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Гусева Анна Константиновна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 21 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение: За решение научной задачи – по выявлению клинических

вариантов течения, диагностических маркеров и предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, что имеет важное научно-практическое значение для гастроэнтерологии.

Присудить Гусевой Анне Константиновне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

«23» апреля 2025 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна