

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни, медицинские науки), доцента, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Минздрава России), Полуниной Татьяны Евгеньевны 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

IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-CX) представляет собой особую форму поражения желчных протоков в рамках системного иммуноопосредованного заболевания — IgG4-ассоциированной болезни. Выделение данной патологии в отдельную нозологическую единицу произошло относительно недавно, что обуславливает значительный научный интерес к комплексному изучению её клинических, диагностических и терапевтических аспектов.

Клиническая картина IgG4-CX характеризуется выраженной вариабельностью — от бессимптомного течения до развития механической желтухи, требующей выполнения стентирования и наружного дренирования желчных протоков. Несмотря на то, что в большинстве случаев (80%) IgG4-CX сочетается с аутоиммунным панкреатитом 1 типа, заболевание может манифестировать как изолированное поражение желчных протоков, что существенно затрудняет своевременную диагностику. Отсутствие систематизированной классификации клинических вариантов течения IgG4-CX препятствует разработке персонализированных подходов к диагностике и лечению данного заболевания.

Диагностика IgG4-CX сопряжена со значительными трудностями, поскольку ни один из применяемых методов обследования (серологические, радиологические, гистологические) не обладает достаточной специфичностью. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови наблюдается не у всех пациентов с IgG4-CX, а рентгенологические признаки могут быть неотличимы от проявлений первичного склерозирующего холангита (ПСХ) или холангиокарциномы. Гистологическая верификация диагноза осложняется ограниченной доступностью тканей желчных протоков для биопсии, а основные морфологические изменения локализуются глубже

слизистого слоя. В связи с этим актуальным остается поиск специфических маркеров, способных повысить точность неинвазивной диагностики и дифференциальной диагностики IgG4-CX.

Особого внимания заслуживает высокая частота рецидивов заболевания (более 50% случаев). Механизмы, лежащие в основе рецидивирующего течения, а также предикторы рецидивов остаются малоизученными.

Таким образом, актуальность данного диссертационного исследования обусловлена необходимостью всестороннего изучения клинических особенностей IgG4-CX, совершенствования диагностических алгоритмов, поиска маркеров дифференциальной диагностики и определения прогностических факторов течения заболевания. Решение этих задач имеет важное практическое значение для улучшения своевременной диагностики, повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов с данной патологией.

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

Обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций базируется на комплексном анализе 280 показателей у 100 пациентов (33 с IgG4-CX и 67 с ПСХ), продолжительном периоде наблюдения за пациентами (медиана 38 месяцев), строгом соблюдении критериев включения и исключения, а также использовании валидированных методик исследования и применении необходимых методов статистической обработки данных.

Проведение работы было одобрено Локальным этическим комитетом в соответствии с действующими нормативными требованиями (протокол № 01-22 от 20.01.2022). Результаты исследования прошли апробацию на международных научных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, логично вытекают из полученных результатов, имеют надежное научное обоснование. Научные положения диссертации аргументированы и подкреплены статистически значимыми данными, что подтверждает их обоснованность и ценность для клинической медицины.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, а также адекватных статистических методов: логистической регрессии для оценки риска рецидива, анализа ROC-кривых для определения пороговых значений и дискриминантного анализа для разработки математической модели классификации заболеваний. Проведена тщательная проверка первичной документации, включая истории болезни, электронные базы данных и протоколы исследований.

Научная новизна исследования заключается в определении пороговых значений сывороточных уровней IgG, IgG₄ и соотношения IgG₄/IgG для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ в российской популяции. Впервые установлена связь между хирургическими вмешательствами при внепеченочных билиарных стриктурах, исходным уровнем IgG₄ $\geq 2,24$ г/л и задержкой в диагностике ≥ 17 месяцев с повышенным риском рецидива IgG₄-СХ. Доказано влияние своевременного начала терапии на эффективность терапии. Впервые был разработан онлайн-калькулятор для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование представляет существенный вклад в медицинскую науку и клиническую практику, значительно расширяя современные представления о клинических особенностях IgG₄-СХ.

Ценным научным достижением работы является установление пороговых значений IgG₄, IgG и соотношения IgG₄/IgG в крови, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между IgG₄-СХ и ПСХ. Выявлены и охарактеризованы ключевые предикторы рецидивирующего течения IgG₄-СХ: полиорганность поражения, задержка верификации диагноза ≥ 17 месяцев, исходный уровень IgG₄ $\geq 2,24$ г/л, наличие в анамнезе хирургических вмешательств у пациентов с внепеченочными стриктурами желчных протоков и поражение желчных протоков выше конfluence. Получены убедительные доказательства того, что своевременное начало терапии является критическим фактором, определяющим полноту ответа на лечение ГКС.

Разработанная математическая модель, реализованная в виде общедоступного онлайн-калькулятора, представляет собой диагностический инструмент, позволяющий повысить точность диагностики и оптимизировать терапевтические стратегии.

Систематизация клинических вариантов течения IgG₄-СХ способствует более раннему выявлению заболевания и предотвращению необоснованных хирургических вмешательств.

Полученные результаты создают основу для персонализированного подхода к ведению пациентов с IgG₄-СХ, включая стратификацию риска рецидива заболевания и индивидуализацию тактики лечения, что имеет важное значение для снижения частоты осложнений и улучшения долгосрочных исходов.

Результаты исследования внедрены в работу отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, а также 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 (Сеченовский Университет)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, конкретно пунктам 6, 7 и 11 паспорта специальности.

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

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ: 1 статья в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и 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. Публикации по теме диссертации полностью соответствуют содержанию работы.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация представлена в классическом формате согласно нормативам ВАК и содержит 128 страниц. Работа разделена на стандартные разделы: введение, обзор литературных источников, описание методологии и материалов исследования, анализ полученных результатов, заключение, основные выводы и практические рекомендации. Иллюстративный материал включает 38 рисунков и 28 таблиц, дополненных 3 развернутыми клиническими примерами. В процессе работы автор опирался на 121 научный источник, среди которых 15 отечественных и 106 зарубежных публикаций.

Введение диссертации представляет собой глубокий анализ актуальности исследуемой проблемы, убедительно обосновывает научную новизну и практическую значимость работы. Цель сформулирована четко и конкретно, а поставленные задачи полностью соответствуют заявленной цели исследования. Положения, выносимые на защиту, логично структурированы и отражают ключевые результаты работы.

В главе "Обзор литературы" автор представил исчерпывающий анализ современных отечественных и зарубежных публикаций по этиологии, патогенезу, клинико-диагностическим особенностям, лечению и исходам IgG4-CX. Представленный литературный обзор демонстрирует глубокое понимание автором изучаемой проблемы, что позволило определить наиболее актуальные и проблемные аспекты исследования.

Глава, посвященная материалам и методам исследования, содержит подробное описание дизайна работы с обоснованием критериев включения и исключения пациентов. Детально описаны использованные в исследовании лабораторные и инструментальные методики. Выбранные методы статистического анализа аргументированы и полностью соответствуют поставленным научным задачам.

В главе собственных результатов автор последовательно раскрывает клинико-лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с IgG4-CX и ПСХ. Особенно ценным достижением работы является выявление значимых предикторов рецидива IgG4-CX и разработка оригинальной диагностической модели для дифференциальной диагностики с ПСХ. Показана практическая применимость разработанной модели в клинической практике, что иллюстрируется тремя клиническими примерами.

В разделе "Обсуждение результатов исследования" автор проводит аналитическое сопоставление собственных данных с результатами других исследователей, что подчеркивает научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

Выводы диссертации логически вытекают из полученных автором данных и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы и направлены на совершенствование диагностического алгоритма и лечебной тактики у пациентов с IgG4-CX.

Диссертация Гусевой А.К. имеет завершенный характер, цель работы достигнута, все поставленные автором задачи успешно решены, полученный фактический материал статистически обработан и проанализирован.

Диссертация написана хорошим литературным языком и грамотно изложена. Работа хорошо иллюстрирована, в ней присутствует необходимое количество таблиц и рисунков.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, четко отражает суть проведенной автором исследовательской работы, выполнен в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве образования и наук Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Представленная диссертационная работа полностью соответствует стандартам ГОСТ Р 7.0.11-2011, регламентирующим оформление диссертационных исследований. Работа выполнена с соблюдением всех научно-методологических принципов проведения медицинских исследований и демонстрирует высокий профессиональный уровень автора.

К несомненным достоинствам работы следует отнести детальное описание трех клинических наблюдений, сопровождающихся качественным иллюстративным материалом, включающим лучевые и гистологические изображения. Наиболее значимым практическим достижением автора является создание математической модели дифференциальной диагностики между IgG4-CX и ПСХ.

При рецензировании диссертационной работы не выявлено существенных замечаний к ее структуре, содержанию, форме представления результатов и оформлению.

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

1. Имеет ли значение повышение уровня IgG4 сыворотки крови (его степень и устойчивость) для прогноза течения первичного склерозирующего холангита, например частоты формирования цирротической трансформации?

2. Влияет ли наличие аллергических заболеваний у пациента на характер течения IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита и частоту рецидивов?

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), доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Подпись доктора медицинских наук, профессора Полуниной Т.Е., заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет Медицины» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

« 28 » марта 2025 г.



/ Полунина Татьяна Евгеньевна

/ Васюк Юрий Александрович

Адрес: Российская Федерация, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4,
Телефон +7(495)609-67-00;
Веб сайт: <https://rosunimed.ru>; E-mail: info@rosunimed.ru