

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Казанский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгының
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем биру федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКНО 61963640, ОГРН 1021602848189, ИНН КИП1655007760, 165501001

№ 1904 27 марта 202 5 г.
На № _____ от _____ 202 _____ г.
Г _____ Г _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук, профессор
Абдулганиева Диана Ильдаровна



23 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гусевой Анны Константиновны «Клинические варианты течения IgG4-ассоциированного холангита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология в диссертационном совете ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Гусевой Анны Константиновны посвящена актуальной задаче - изучению клинических вариантов течения IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита (IgG4-CX). Это заболевание представляет собой относительно новую нозологическую единицу в гепатологии. Этиология и патогенез его до настоящего времени полностью не раскрыты. Эпидемиологические данные свидетельствуют о

распространенности IgG₄-СХ в азиатских странах около 2 случаев на 100 000 населения, тогда как в Российской Федерации соответствующая статистика отсутствует.

Особую клиническую проблему представляют трудности дифференциальной диагностики, поскольку клинические проявления и рентгенологические изменения желчных протоков при IgG₄-СХ могут имитировать проявления первичного склерозирующего холангита (ПСХ), а также злокачественных новообразований желчных протоков и поджелудочной железы. Согласно исследованиям, более трети пациентов с IgG₄-СХ подвергаются хирургическим вмешательствам до установления правильного диагноза, включая дренирующие операции, резекцию печени и поджелудочной железы. Дифференциальную диагностику осложняет тот факт, что повышение уровня IgG₄ в сыворотке крови может наблюдаться при всех вышеперечисленных заболеваниях. При этом терапевтические подходы, тактика ведения пациентов и долгосрочный прогноз при данных нозологиях принципиально различаются.

Одной из наиболее актуальных клинических проблем IgG₄-СХ остается высокая частота рецидивов после завершения иммуносупрессивной терапии, которая превышает 50%. Современные публикации указывают на влияние рецидивирующего течения заболевания на риск развития злокачественных новообразований у данной группы пациентов. Факторы риска развития рецидива до настоящего времени окончательно не определены. Предполагается, что прогностическое значение имеет высокий уровень IgG₄ в крови до и после терапии, однако в клинической практике отсутствуют четко установленные пороговые значения этого показателя, что затрудняет стратификацию риска и персонализацию лечебной тактики.

Несмотря на то, что IgG₄-СХ характеризуется относительно благоприятным прогнозом благодаря быстрому ответу на иммуносупрессивную терапию (случаи развития билиарного цирроза наблюдаются лишь в 4-7% случаев), долгосрочные исходы заболевания изучены недостаточно. Исследование Matsuo T. и соавт. (2022 г.) продемонстрировало повышенный риск развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с IgG₄-ассоциированной болезнью, причем злокачественная трансформация может происходить спустя 18 лет после дебюта заболевания. В работе Kubota K. и соавт. (2023 г.) у 15% пациентов с IgG₄-СХ (из 139 наблюдений) было зафиксировано развитие злокачественных новообразований как во время дебюта заболевания, так и в течение последующего года после постановки диагноза. Эти данные свидетельствуют о необходимости длительного мониторинга пациентов с IgG₄-СХ даже при достижении клинической ремиссии.

Все вышеизложенное определяет высокую актуальность диссертационной работы, направленной на комплексное изучение клинических вариантов течения IgG₄-СХ, определение предикторов рецидива, оценку исходов заболевания, а также разработку оптимального диагностического алгоритма. Результаты данного исследования имеют существенное значение для совершенствования диагностики и оптимизации ведения пациентов с IgG₄-СХ, что в конечном итоге будет способствовать снижению частоты диагностических ошибок, уменьшению числа хирургических вмешательств и улучшению качества жизни пациентов с IgG₄-СХ.

Связь работы с планом соответствующей отрасли науки

Диссертационная работа Гусевой Анны Константиновны на тему «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита» выполнена в соответствии с планом работ 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).

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексном описании вариантов течения IgG₄-СХ с учетом спектра клинических проявлений, особенностей терапевтического ответа, наличия сопутствующих проявлений IgG₄-ассоциированной болезни и локализации поражения желчных протоков.

В ходе исследования автором впервые установлена роль предшествующих хирургических вмешательств у пациентов с внепеченочной локализацией билиарных стриктур, как фактора, повышающего риск рецидива в 12 раз ($p=0,047$). Также доказано, что задержка в диагностике IgG₄-СХ на 17 месяцев и более статистически значимо увеличивает риск рецидивирующего течения заболевания ($p=0,049$). Определено пороговое значение сывороточного IgG₄ ($\geq 2,24$ г/л) в качестве значимого маркера прогнозирования рецидива IgG₄-СХ ($p=0,04$).

Особую научную ценность представляет впервые разработанный онлайн-калькулятор для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ. Математическая модель калькулятора основана на комплексной оценке клинических, анамнестических и лабораторных параметров (возраст манифестации заболевания, пол пациента, профессиональные вредности, наличие желтухи, панкреатита, эрозивно-язвенных поражений кишечника, уровни IgG, IgG₄, холестерина и эозинофилов в крови). Внутренняя валидация подтвердила высокую точность данной модели.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования Гусевой А.К. представляют существенную научную и практическую ценность, так как значительно расширяют понимание клинического течения IgG₄-СХ, выявляют предикторы рецидивов, описывают спектр возможных осложнений и совершенствуют методы дифференциальной диагностики данного заболевания.

Автором не только получены объективные подтверждения ранее предполагаемых предикторов рецидивирующего течения IgG₄-СХ (полиорганность поражения и вовлечение внутрипеченочных желчных протоков), но и выявлены принципиально новые прогностические маркеры: предшествующие хирургические вмешательства у пациентов с внепеченочной локализацией билиарных стриктур, длительность периода до установления диагноза (≥ 17 месяцев) и высокий уровень сывороточного IgG₄ ($\geq 2,24$ г/л). Эти данные позволяют своевременно идентифицировать пациентов группы высокого риска и персонализировать терапевтические подходы.

Разработанный онлайн-калькулятор представляет собой диагностический инструмент, способный повысить точность дифференциальной диагностики между IgG₄-СХ и ПСХ. Успешная апробация и внедрение калькулятора в работу отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко демонстрирует его практическую ценность и перспективность широкого использования в специализированных гастроэнтерологических и гепатологических отделениях.

Личный вклад автора

Диссертант внес существенный личный вклад на всех этапах исследования. Автор участвовал в формировании концепции и разработке методологии, самостоятельно отбирал пациентов согласно критериям включения и исключения, лично вел наблюдение за пациентами в стационарных и амбулаторных условиях. Создана электронная база с 280 показателями для каждого пациента, выполнена самостоятельная статистическая обработка материала. Подготовлен литературный обзор, сформулированы выводы и практические рекомендации, написаны все разделы работы. Результаты исследования представлены на международных и всероссийских конференциях, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, внедрены в клиническую практику и образовательный процесс.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Гусевой А.К. имеют высокую практическую значимость и могут быть успешно внедрены в клиническую практику. Рекомендуем использование полученных данных по следующим направлениям:

1. Для оптимизации диагностического алгоритма при обследовании пациентов с билиарными стриктурами целесообразно внедрить разработанный автором онлайн-калькулятор для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ. Данный инструмент следует использовать в гастроэнтерологических и гепатологических отделениях для своевременной идентификации пациентов с IgG₄-СХ.

2. Установленные в работе пороговые значения IgG₄, IgG и соотношения IgG₄/IgG рекомендуется включить в диагностические критерии IgG₄-СХ, что позволит повысить точность диагностики.

3. Выявленные предикторы рецидива IgG₄-СХ целесообразно учитывать при планировании терапии и диспансерного наблюдения за пациентами, что позволит оптимизировать индивидуальные схемы лечения и снизить частоту рецидивов заболевания.

4. Материалы клинических примеров, представленных в диссертации, рекомендуются для использования в образовательных программах по гастроэнтерологии, гепатологии и терапии при подготовке врачей и студентов медицинских вузов.

5. Результаты работы могут стать основой для создания регистра пациентов с IgG₄-СХ, что позволит накапливать и систематизировать клинический опыт ведения таких больных и в дальнейшем совершенствовать диагностические и лечебные подходы.

Перспективными направлениями дальнейших исследований на основе полученных результатов являются изучение долгосрочных исходов у пациентов с IgG₄-СХ, оценка эффективности различных терапевтических стратегий с учетом выявленных предикторов рецидива. Также рекомендуется проведение валидации калькулятора на новой выборке пациентов.

Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение позволит улучшить раннюю диагностику, оптимизировать лечение и повысить качество жизни пациентов с IgG₄-СХ.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ: 1 статья в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/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.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа оформлена традиционно, в соответствии с требованиями ВАК, на 128 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов работы, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 38 рисунков, 28 таблиц, 3 клинических примера. В работе использованы 15 отечественных и 106 иностранных источников литературы.

Во введении отражена актуальность и степень разработанности темы, приведены цели и задачи исследования, описана научная новизна, степень достоверности и апробация полученных результатов, методология и методы, использованные в работе, сформулированы положения, выносимые на защиту, показана теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором подробно изложены литературные данные об этиологии и патогенезе, описаны клинические, лабораторно-инструментальные характеристики заболевания, варианты лечения, исходы заболевания. Отдельно описан фенотип ПСХ с высоким уровнем IgG₄ в крови. Представлены последние исследования о новых вариантах лечения.

Во второй главе детально представлены материалы и методы диссертационного исследования, включая дизайн работы, критерии включения и исключения пациентов, а также методику формирования исследуемых групп. Подробно описаны и обоснованы примененные лабораторные, инструментальные методы исследования, а также методы математико-статистического анализа, обеспечивающие достоверность полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, на основании которых описаны клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ, а также выявлены предикторы рецидива IgG₄-СХ. Определены пороговые значения IgG₄, IgG, соотношения IgG₄/IgG и разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики с ПСХ. Приведены три ярких клинических примера, иллюстрирующих особенности течения заболевания и эффективность предложенных диагностических подходов.

В заключении описаны основные научные и практические результаты диссертационного исследования, проведено сравнение полученных результатов с имеющимися опубликованными научными данными. Выводы диссертации сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам работы. Практические рекомендации по применению результатов в клинической практике обоснованы и позволяют повысить эффективность диагностического алгоритма и ведения пациентов с IgG₄-СХ.

В целом диссертация является завершенной научной работой, написана хорошим литературным языком с использованием современных научных терминов и формулировок, оформлена грамотно, достаточно иллюстрирована и производит благоприятное впечатление. Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, основаны на результатах применения современных высокотехнологичных методов, достоверны и убедительны, все научные положения хорошо аргументированы, имеют большое научное и практическое значение для медицины. Стиль изложения материалов диссертационного исследования последователен, работе присуще логическое единство.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Гусевой А.К. оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации ГОСТ Р 7.0.11-2011, выполнена на высоком научно-методическом уровне в строгом соответствии с принципами проведения научных исследований.

Достоверность полученных результатов определяется применением современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, продолжительностью периода наблюдения за пациентами (медиана периода наблюдения составила 38 месяцев). Оценка надежности выводов научной работы проводилась с помощью применения необходимых статистических методов анализа данных. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации достоверны и логично вытекают из полученных результатов.

Среди достоинств работы следует отметить подробное описание трех клинических случаев с наглядной иллюстрацией фотографий лучевых и гистологических результатов исследований, что значительно повышает практическую ценность диссертации для клиницистов. Особого внимания заслуживают разработанная автором математическая модель и онлайн-калькулятор для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ, что позволяет ускорить принятие клинических решений и снизить риск диагностических ошибок благодаря учёту множества параметров.

Принципиальных замечаний по оформлению, структуре и содержанию диссертации, изложению полученных результатов нет.

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 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.


Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гусевой Анны Константиновны на тему «Клинические варианты течения IgG4-ассоциированного холангита» обсужден и утвержден на заседании кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 12 от «26» марта 2025 г.

Профессор кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),
профессор


/Абдулхаков Рустам Аббасович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Абдулхакова Р.А. «ЗАВЕРЯЮ»:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор




/Мустафин Ильшат Ганиевич
«26» 03 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова д. 49
Веб-сайт: <https://kazangmu.ru/>
Телефон: +7(843) 236-06-52
Адрес электронной почты: rector@kazangmu.ru