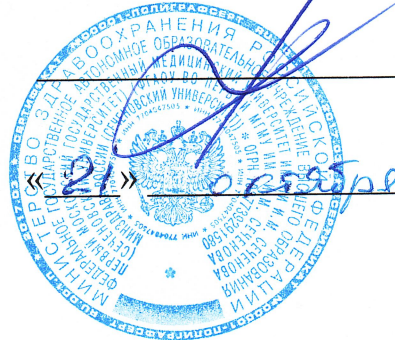


УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Демура



20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания учебно-методической конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита» на соискание степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гусева Анна Константиновна, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1906/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Охлобыстин Алексей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 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).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по своему научному уровню, актуальности, новизне результатов, их достоверности, обоснованности выводов, научной и практической значимости отвечает всем требованиям, предъявляемым к

кандидатским диссертациям. Работа посвящена решению одной из актуальных проблем современной клинической медицины по разработке обоснованных рекомендаций по диагностике и тактике ведения пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом. Автором создана математическая модель и определены пороговые значения IgG, IgG₄ и соотношения IgG₄/IgG в сыворотке крови, что может быть использовано для дифференциальной диагностики первичного склерозирующего холангита и IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита. Также выявлены предикторы, которые могут быть использованы для предсказания рецидивов IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, тем самым способствуя разработке персонализированной тактики ведения данных пациентов.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит характеризуется наличием лимфоплазмочитарной инфильтрации и фиброзом желчных протоков, что приводит к формированию билиарных стриктур, механической желтухе. Активное изучение IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита началось в последние два десятилетия. Среди азиатской популяции распространенность IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита составляет около 2 случаев на 100000 человек.

Согласно классификации Nakazawa и соавторов, выделяют четыре типа IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита в зависимости от холангиографической картины. Наиболее распространён первый тип (65% случаев), при котором обнаруживается стриктура дистальной части общего желчного протока. Эти изменения могут имитировать опухоль головки поджелудочной железы, псевдотуморозный панкреатит и холангиокарциному. При втором типе характерно появление мультифокальных стриктур внутрипечёночных желчных протоков, что требует проведения дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом. Третий и четвёртый типы проявляются изменениями, которые характерны для холангиокарциномы.

У 75–90% пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом уровень сывороточного IgG₄ превышает 1,35 г/л. Однако данный маркер также может быть повышен при первичном склерозирующем холангите, холангиокарциноме и раке поджелудочной железы. Кроме того, у 25% пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом уровень IgG₄ в крови оставался в пределах нормы. Таким образом, дифференциальная диагностика оказывается крайне затруднительной. Согласно исследованию, 42% пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом подвергались хирургическим вмешательствам до верификации диагноза.

Рецидивы заболевания после отмены глюкокортикостероидов наблюдались у 30–50% пациентов, преимущественно в течение первых шести месяцев после завершения лечения. Остаются неизвестными факторы, повышающие риск рецидива, а долгосрочный прогноз малоизучен. Таким образом, подробное изучение клинического течения, прогноза, и факторов риска рецидивов IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита, а также разработка высокоспецифичных и чувствительных диагностических тестов являются актуальными направлениями.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор проанализировал литературу, связанную с исследуемой тематикой, подготовил литературный обзор и публикации по результатам исследования. Автор участвовал в формировании концепции и разработке методологии исследования; осуществлял набор участников исследования; участвовал в стационарном и амбулаторном ведении пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом. Автор разработал электронную базу данных в программе Excel, осуществил статистический анализ и обработку полученных результатов. Работа была представлена на нескольких международных конференциях и опубликована в научных журналах. Основные результаты

диссертационной работы внедрены в клиническую практику и учебный процесс.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов данного исследования обеспечивается продолжительностью периода наблюдения за пациентами (медиана периода наблюдения составила 38 месяцев), а также использованием современных диагностических методов (трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эндоскопическое ультразвуковое исследование панкреатобилиарной зоны, магнитно-резонансная холангиопанкреатикография, компьютерная томография, морфологическое и иммуногистохимическое исследования ткани печени), осуществляемых высококвалифицированными специалистами. Оценка надёжности выводов научной работы проводилась с помощью применения необходимых статистических методов анализа данных: построение прогностической модели вероятности развития рецидива выполнялось при помощи метода логистической регрессии; для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании рецидива и определения пороговых значений сывороточных IgG, IgG₄, соотношения IgG₄/IgG применялся метод анализа ROC-кривых; с помощью дискриминантного анализа разработана математическая модель, позволяющая классифицировать IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит и первичный склерозирующий холангит. Методы математической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в научно-квалификационной работе, достоверны и логично вытекают из полученных результатов.

Проведена проверка первичной документации (истории болезни, электронная база данных, протоколы исследований, включая бланки с результатами анализа сывороточного IgG₄).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

По результатам проведенного исследования выявлены и систематизированы клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного

склерозирующего холангита, включая детальный анализ клинических проявлений, частоты оперативных вмешательств, длительности ремиссий, частоты рецидивов и исходов заболевания. Среди факторов, способствующих развитию рецидивов заболевания у пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом, идентифицированы наиболее значимые: экстрабилиарные поражения, локализация стриктур выше уровня конfluence, предшествующие хирургические вмешательства и повышенный уровень IgG₄ в сыворотке крови. Подчеркнута важность своевременной диагностики для предотвращения рецидивов. В рамках сравнительного анализа клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом разработана математическая модель для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные результаты позволили идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива. Созданная математическая модель дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита может быть интегрирована в клиническую практику для оптимизации ведения пациентов со стриктурами желчных протоков.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность проведенной работы заключается в том, что у пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом проведена комплексная оценка клинических вариантов течения данного холангита, определены факторы, предрасполагающие к развитию рецидивов, создана математическая модель для дифференциальной диагностики между IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом. Полученные результаты имеют важное значение для уменьшения количества диагностических ошибок у пациентов со стриктурами желчных протоков и выявления пациентов из группы риска рецидивов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**
Основные положения диссертации включены 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). Акт о внедрении № 435 от 29.04.2024 г.

Полученная модель была апробирована и внедрена в лечебный процесс отделения гепатологии Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт о внедрении № 434 от 29.04.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита». Выписка из протокола № 01-22 очередного заседания Локального этического Комитета от 20.01.2022 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Гусевой А.К. соответствует паспорту специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, пунктам 6, 7 и 11.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) 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.

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) Изучение предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита / А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 8. – С. 108–115. (ВАК, Scopus)

2) 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.(ВАК, Scopus) – обзорная статья

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Сочетание илеоколита и аутоиммунного панкреатита I типа: клиническое наблюдение / А. К. Уфимцева, А. В. Охлобыстин, О.З. Охлобыстина, [и др.] // Двадцать седьмая Объединенная Гастроэнтерологическая неделя / Приложение № 58. Материалы Двадцать седьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. - Москва, 26–28 сентября 2021 год. – С. 36.

2. Особенности аутоиммунного панкреатита в Российской популяции: опыт одного центра / А. В. Охлобыстин, А. К. Уфимцева, С. С. Кардашева // Двадцать седьмая Объединенная Гастроэнтерологическая неделя / Приложение № 58. Материалы Двадцать седьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. - Москва, 26–28 сентября 2021 год. – С. 35.

3. Terminal Ileitis and Colitis in a Patient with IgG₄-associated Cholangitis: A Case Report / Ufimtseva A K, Okhlobystin A V // International Conference of the Korean Pancreatobiliary Association 2022 / Материалы конференции. - Сеул, 22–23 апреля 2022 год. – С. 301.

4. Трудности дифференциальной диагностики IgG₄-склерозирующего холангита: клиническое наблюдение / А. К. Уфимцева, А. В. Охлобыстин // Двадцать восьмая Объединенная гастроэнтерологическая неделя / Приложение № 60. Материалы Двадцать восьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. - Москва, 26–28 сентября 2022 год. – С. 45.

• **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. XXXIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы» (Москва, 3 июня 2021 г.)

2. 27 Объединенная Гастроэнтерологическая неделя (Москва, 26–28 сентября 2021 г.)

3. United European Gastroenterology Week Virtual 2021 (дистанционное участие, 3–5 октября 2021 г.)

4. 119 Осенняя Международная Сессии Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (Москва, 18–20 октября 2021 г.).

5. International Conference of the Korean Pancreatobiliary Association 2022 (Сеул, 22–23 апреля 2022 г.)

6. 28 Объединенная гастроэнтерологическая неделя (Москва, 26–28 сентября 2022 г.)

7. 123 Весенняя Сессия Национальная Школа гастроэнтерологии, гепатологии РГА (Москва, 21–23 апреля 2023 г.)

8. 125 Осенняя Сессия Национальная Школа гастроэнтерологии, гепатологии РГА (Москва, 3–5 ноября 2023 г.)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Гусевой Анны Константиновны «Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного холангита» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

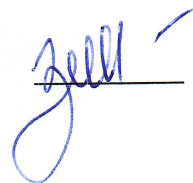
Заключение принято на заседании учебно-методической конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №2 от 04.09.2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор 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)



О.Ю. Зольникова