

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Лищука Сергея Владимировича "Патоморфологические критерии диагностики IgG4-связанной болезни", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 патологическая анатомия

### Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Лищука С.В. посвящена актуальной теме - патоморфологической диагностике IgG4-связанной болезни, относящейся к группе фиброзоспалительных иммуноопосредованных заболеваний и находящейся в настоящее время в фокусе внимания специалистов многих областей клинической медицины: онкогематологии, онкологии, ревматологии, офтальмологии, хирургии.

Иммуноопосредованные заболевания включают в себя широкий спектр нозологий, характеризующихся длительной антигенной стимуляцией с формированием лимфоидной ткани/лимфоидных фолликулов и наличием в фиброзированной строме различного количества зрелых плазматических клеток. Формирование выраженного фиброза опосредовано IgG4-позитивными плазматическими клетками и отражает различные звенья молекулярного патогенеза иммунопатологического процесса с участием цитокинов IL-6, TGF- $\beta$ , PDGF. В свою очередь, гиперсекреция IL-6 характерна для иммуноопосредованных процессов, включающих в себя широкий спектр заболеваний – от болезни Кастлемана (плазмоклеточный вариант, в том числе, протекающий с секрецией IgG4), ревматоидного артрита - до IgG4-связанной болезни, характеризующейся локальным или системным поражением. Среди IgG4-связанных заболеваний выделяют локальную/органическую и системную формы, например: поражение области головы и шеи (болезнь Микулича, опухоль Кюттера, мультифокальный фиброзклероз орбит), патология органов брюшной полости (автоиммунный панкреатит, автоиммунный гепатит, автоиммунный холецистит), медиастинальная (склерозирующийся медиастинит) или забрюшинная локализация (болезнь Ормонда), системная патология в виде IgG4-связанной лимфаденопатии. Выраженность инфильтрации IgG4-

позитивными плазматическими клетками в сочетании с фиброзом определяет в данном случае характер процесса и нозологию. Так, повышенное количество IgG4-позитивных клеток может присутствовать в строме злокачественной опухоли как неопластический процесс, или при экстранодальной лимфоме MALT-типа с секрецией IgG4. Таким образом, сходство иммуноопосредованных механизмов формирования фиброза, экстранодальной лимфоидной ткани, плasmоклеточного инфильтрата свойственны широкому спектру патологических процессов – опухолевой и неопухолевой природы. В этой связи крайне важными являются критерии морфологической и иммуногистохимической диагностики для верификации IgG4-связанной болезни с экстранодальной/органной или нодальной локализацией.

IgG4-связанная болезнь - относительно недавно описанное заболевание, еще недостаточно хорошо известное специалистам, чрезвычайно важна его точная и своевременная диагностика. В этой связи диссертационная работа Лищука С.В. является крайне своевременной не только для патологоанатомов, но и для врачей других специальностей, участвующих в диагностике и лечении IgG4-связанных заболеваний.

Автор поставил перед собой цель усовершенствовать патоморфологические критерии диагностики различных клинических вариантов IgG4-связанной болезни. Для ее достижения был изучен большой клинический материал, выполнено комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного и операционного материала пациентов с разнообразными органными поражениями при IgG4-связанной болезни. Полученные результаты позволили автору не только оценить практическую применимость имеющихся в литературе критериев диагностики заболевания, но и дополнить их с разработкой собственного алгоритма.

### **Научная новизна работы**

В работе проведен комплексный анализ и дана подробная клинико-морфологическая характеристика различных клинических вариантов IgG4-связанной болезни в соответствии с опубликованными в 2012 году рекомен-

дациями международного Консенсуса по критериям её диагностики. Автором проведена апробация рекомендаций Консенсуса в зависимости от локализации патологического процесса при заболевании, а также впервые описаны редкие наблюдения IgG4-связанной болезни с поражением орбиты и аппарата глаза, и тимуса. При этом вне зависимости от локализации очага поражения автором сделан вывод о сходстве и универсальности основных патоморфологических проявлений болезни.

Современная патологическая анатомия, как и другие специальности, стремится к доказательности и объективизации описываемых патологических изменений, а также к широкому использованию в диагностическом процессе математических и статистических инструментов. Поэтому особенно актуальным является проведенная автором морфометрическая оценка диагностических значений количества IgG4+ плазматических клеток в воспалительном инфильтрате различных органов и тканей при IgG4-связанной болезни и предложенные им рекомендации по изменению этого показателя для некоторых органов и систем, прежде всего для кожи, слюнных и слезных желез.

Кроме того, автор затронул еще один актуальный аспект IgG4-связанной болезни - её связь с опухолями как проявление неопластического процесса, описав перстневидноклеточный рак желудка при IgG4-связанной болезни, проанализировав современные литературные данные о возможном единстве некоторых патогенетических механизмов IgG4-связанной болезни и злокачественных новообразований.

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

Материал, использованный в диссертационной работе, уникален по предмету исследования и количеству проанализированных случаев IgG4-связанного заболевания, достаточен по числу наблюдений и включает в себя диагностические биопсии и операционный материал, полученный от 89 пациентов с опухолеподобными поражениями различной локализации. Диссер-

тационная работа выполнена на современном методическом уровне и включает в себя гистологический, гистохимический, морфометрический и иммуногистохимический методы исследования. Использование в диссертационной работе Лищука С.В. клинико-морфологических сопоставлений, а также морфометрического и иммуногистохимического методов исследования, дополняющих клинико-морфологические данные, послужили основой для обоснованности полученных результатов. Полученные результаты подвергнуты анализу с помощью адекватных статистических методов. Все это позволяет сделать заключение о высокой репрезентативности результатов и обоснованности выводов диссертационной работы.

### **Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов**

Полученные в результате работы теоретические данные имеют как прикладное, так и фундаментальное значение для медицинской науки, расширяют и систематизируют существующие представления об органных поражениях при IgG4-связанной болезни, в целом, служат основой для проведения исследований по изучению патогенеза аутоиммунных поражений различных локализаций.

Приведенная автором подробная клинико-морфологическая характеристика IgG4-связанной болезни и описанные особенности морфологических изменений в различных органах и тканях, несомненно, важны для клинической практики, прежде всего, для оптимизации патоморфологической диагностики заболевания и дальнейшего выбора адекватной терапевтической тактики. Разработанный автором алгоритм морфологической диагностики, предложенный набор морфологических и иммуногистохимических методов диагностики IgG4-связанной болезни, позволяют совершенствовать диагностический процесс, оптимизировать обучение молодых специалистов-патологоанатомов.

Полученные данные могут быть использованы в повседневной работе патологоанатомических отделений для диагностики IgG4-связанной болезни

при исследовании биопсийного и операционного материала, а также в образовательных программах кафедр патологической анатомии медицинских ВУЗов и институтов повышения квалификации специалистов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, самостоятельном проведении исследования на всех этапах, включая обработку полученных данных, а также подготовке публикаций по результатам выполненной работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российских и Международных конференциях.

Диссертационная работа Лищука С.В. построена по традиционному плану. Полученные автором результаты грамотно, последовательно изложены. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 56 рисунков, 5 таблиц. Список цитируемой литературы включает 11 отечественных и 172 зарубежных источника.

В автореферате и опубликованных работах отражены основные положения диссертации. По материалам работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею.

### **Заключение**

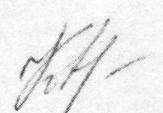
Диссертация Лищука С.В. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача совершенствования патоморфологических критерий диагностики различных клинико-патологоанатомических вариантов IgG4-связанной болезни.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, а также

смежных клинических специальностей: онкогематологии, онкологии, ревматологии, хирургии, офтальмологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Лищука С.В. "Патоморфологические критерии диагностики IgG4-связанной болезни", соответствует требованиям пп. 9 - 14 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Официальный оппонент  
доктор биологических наук (шифр специальности 14.01.12 онкология)  
заведующая патологоанатомическим отделением  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр гематологии» МЗ РФ

  
Ковригина Алла Михайловна

Сведения об оппоненте: Ковригина Алла Михайловна доктор биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ

Тел.: (495) 612 61 12, +7 925 003 68 10  
e-mail: [kovrigina.alla@gmail.com](mailto:kovrigina.alla@gmail.com)

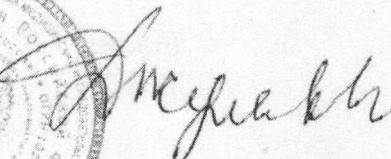
Адрес учреждения:  
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4,  
тел.: +7 (495) 612-42-52, +7 (495) 612-64-63  
e-mail: [director@blood.ru](mailto:director@blood.ru)

Подпись доктора биологических наук, заведующей патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ» Ковригиной А.М. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, к.м.н.



30.11.18,

  
Джулакян У.Л.