

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Клименко Алеси Александровны на диссертационную работу Барсук Марии Вадимовны на тему «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.38 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.27. Ревматология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Периодическая болезнь представляет собой одно из наиболее хорошо изученных моногенных аутовоспалительных заболеваний и в то же время сохраняет значительное число нерешенных клинических вопросов. Несмотря на развитие молекулярно-генетической диагностики и появление таргетных противовоспалительных препаратов, своевременное установление диагноза, оценка активности заболевания и профилактика вторичного АА-амилоидоза по-прежнему представляют серьезную клиническую проблему.

Особую актуальность теме диссертационной работы придает изменение диагностической парадигмы периодической болезни. Широкое внедрение генетического тестирования позволило выявлять заболевание у пациентов с менее характерными клиническими проявлениями и в популяциях, ранее не считавшихся типичными для ПБ. Одновременно это создало новые трудности интерпретации выявленных вариантов гена MEFV и дифференциальной

диагностики ПБ с другими аутовоспалительными и иммуновоспалительными заболеваниями.

Не менее значимой является проблема эффективности терапии колхицином. Именно персистирующее воспаление, включая субклиническую воспалительную активность, определяет риск наиболее тяжелого осложнения ПБ — вторичного АА-амилоидоза. В связи с появлением возможности применения ингибиторов интерлейкина-1 особое клиническое значение приобретают своевременное выявление недостаточного ответа на колхицин и определение группы пациентов, нуждающихся в изменении лечебной стратегии. Автор обоснованно рассматривает колхицинорезистентность как одну из центральных проблем современного ведения пациентов с ПБ.

В связи с этим диссертационная работа Барсук М.В., посвященная всестороннему анализу клинического течения ПБ на современном этапе на большой российской выборке, является своевременной, высоко востребованной и имеет несомненную научно-практическую значимость.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Дизайн работы (двунаправленное когортное исследование) позволил автору провести сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик ПБ в двух группах пациентов: ретроспективной (n=186, диагноз устанавливался преимущественно по критериям Тель-Хашомер) и проспективной (n=130, диагноз верифицирован согласно современным критериям Eurofever/PRINTO с обязательным генетическим подтверждением). Такой подход обеспечил возможность объективной оценки изменений клинического фенотипа заболевания под влиянием современных диагностических подходов.

Обоснованность научных положений подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием валидированных международных опросников (ISSF, Pras, ADDI, AIDAI, FMF50, MASIF), применением современных методов статистической обработки, включая многофакторный анализ соответствий и моделирование структурными уравнениями SEPATH. Выводы и практические рекомендации строго аргументированы полученными данными, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, логически завершают работу.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и обусловлена следующими факторами: репрезентативной выборкой пациентов (316 человек), в том числе крупнейшей на сегодняшний день российской проспективной когортой; использованием современных молекулярно-генетических методов (полное секвенирование гена MEFV проведено у 88,5% пациентов, у части больных выполнено исследование панели других аутовоспалительных синдромов и полноэкзомное секвенирование); применением стандартизированных инструментов оценки активности, тяжести и повреждения при ПБ; корректным статистическим анализом с применением непараметрических методов, многофакторного анализа и структурного моделирования.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые на большой российской когорте:

- проведена комплексная оценка изменения клинического фенотипа ПБ в эпоху широкого внедрения молекулярно-генетической диагностики. Показано, что современные критерии Eurofever/PRINTO привели к статистически значимому увеличению доли гетерозиготных носителей мутаций (с 9% до 26,2%, $p < 0,001$), снижению частоты типичных проявлений

(лихорадки, перитонита, экссудативного артрита) и появлению нетипичных вариантов течения у каждого четвертого пациента (26,9%);

- впервые определена частота колхицинорезистентности в российской популяции, составившая 51,8%, и разработана многофакторная модель ее предсказания, в которой ведущими предикторами признаны наличие острых моноартритов, гомозиготное носительство мутации M694V и нетипичные абдоминалгии;

- убедительно продемонстрировано, что длительные спонтанные клинические ремиссии (достигающие 10–30 лет и более по отдельным симптомам) не означают истинного контроля над заболеванием и не снижают риска развития вторичного АА-амилоидоза. Показано, что частота амилоидоза у пациентов с длительными ремиссиями составляет 22% в проспективной группе и достигала 60% в ретроспективной когорте, что кардинально меняет представление о «доброкачественном» течении ПБ;

- на основе многофакторного моделирования SEPATH обоснован и предложен оптимальный диагностический алгоритм, предполагающий последовательное применение критериев Eurofever/PRINTO (подтверждение аутовоспалительной природы заболевания), критериев Тель-Хашомер (уточнение типичности проявлений ПБ) и последующую оценку риска колхицинорезистентности, что позволяет своевременно назначать антицитокиновую терапию.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Барсук М.В. имеет высокую научную и практическую значимость. Теоретическая значимость работы заключается в переосмыслении современного клинического фенотипа ПБ. Автором убедительно показано, что в условиях широкого применения генетического тестирования клиническая картина ПБ становится менее специфичной, что требует от врача-ревматолога высокой настороженности и комплексного

подхода к диагностике, сочетающего современные классификационные критерии с традиционными клиническими подходами.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением основных положений диссертационного исследования в лечебный процесс ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в образовательный процесс при преподавании дисциплин «Госпитальная терапия» и «Внутренние болезни».

Разработанный автором диагностический алгоритм, основанный на последовательном применении трех диагностических этапов, позволяет практикующему врачу не только верифицировать диагноз ПБ, но и своевременно выявить пациентов с высоким риском колхицинорезистентности, нуждающихся в назначении ингибиторов ИЛ-1. Особого внимания заслуживает предложенный автором подход к мониторингу эффективности терапии, предполагающий регулярный (не менее 6 раз) ежемесячный контроль маркеров острой фазы воспаления (СРБ и SAA), при котором любое повышение этих показателей, в том числе вне клинических приступов, следует расценивать как признак персистирующей активности, требующей коррекции терапии.

Автором также предложен практический инструмент сбора анамнеза по декадам, позволяющий объективизировать периодичность течения ПБ и выявить наличие острых моноартритов, даже если в момент обращения пациента они отсутствуют. Данный подход существенно облегчает диагностику колхицинорезистентности и может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология, конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 и 5, что подтверждено решением комиссии диссертационного совета. Результаты проведенного исследования направлены на изучение распространенности, факторов риска, этиологии и патогенеза ПБ (пункт 1); совершенствование иммунологической и молекулярно-биологической диагностики (пункт 3); изучение эффективности и безопасности лекарственных препаратов (пункт 4); разработку персонализированной модели оказания специализированной медицинской помощи (пункт 5).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI), 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 3 иных публикации по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 110

источников (из них 12 работ отечественных авторов). Текст диссертации иллюстрирован 37 таблицами и 17 рисунками.

Во введении обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, отражена научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой исчерпывающий анализ современных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, критериям диагностики и оценки эффективности лечения ПБ, а также проблеме колхицинорезистентности. Глава написана хорошим литературным языком, читается с интересом, нареканий не вызывает.

Вторая глава включает подробное описание дизайна исследования, клинических, лабораторных и инструментальных методов, использованных валидированных опросников, а также методов статистической обработки данных. Особого внимания заслуживает использование автором сложных многофакторных методов статистического моделирования (анализ соответствий и структурное моделирование SEPATH), что свидетельствует о высоком методологическом уровне работы.

Третья глава является центральной и содержит основные результаты исследования. Автор последовательно характеризует изменение этногеографической и генетической структуры ПБ, детально анализирует частоту и длительность различных клинических проявлений в возрастном аспекте. Подробно и убедительно представлены данные о частоте и предикторах колхицинорезистентности, а также о частоте вторичного АА-амилоидоза. С использованием построенной многофакторной модели автор убедительно доказывает лидирующую роль острых моноартритов в прогнозировании резистентности к терапии колхицином.

Четвертая глава содержит обобщение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. Автор убедительно демонстрирует, что

в настоящее время клинический фенотип ПБ существенно трансформировался, что требует пересмотра подходов к диагностике и лечению, а основным вектором клинической работы является своевременное выявление пациентов с колхицинорезистентностью для назначения таргетной антицитокиновой терапии.

Выводы и практические рекомендации логически завершают работу, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, строго обоснованы полученными данными и имеют несомненную практическую ценность.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Барсук М.В. составлен в соответствии с классической структурой и полностью отражает содержание диссертации. В автореферате представлены основные положения диссертационного исследования, полученные результаты с доказательством их достоверности, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автореферат соответствует специальности 3.1.27. Ревматология и оформлен в соответствии с актуальными требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации Барсук Марии Вадимовны нет. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, результаты исследования имеют большую научную и практическую значимость. Имеющиеся стилистические погрешности не умаляют достоинств работы.

В качестве научной дискуссии предлагается ответить на два вопроса:

1. В Вашей работе выявлена частота колхицинорезистентности 51,8%, что существенно расширяет группу потенциальных кандидатов на альтернативную терапию. Как Вы предлагаете в практической деятельности

отличать минимальную персистирующую активность ПБ от повышения СРБ, связанного с иными воспалительными состояниями?

2. Может ли сохранение одного приступа ПБ в год при нормальных показателях СРБ и SAA действительно рассматриваться как достаточное основание для отнесения пациента в группу колхицинорезистентных и обсуждения терапии ингибиторами ИЛ-1, или в данном случае необходима дополнительная стратификация риска?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Барсук Марии Вадимовны на тему: «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Рамеева В.В., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи — оптимизации подходов к диагностике и лечению пациентов с периодической болезнью на основе анализа современного клинического фенотипа, оценки предикторов колхицинорезистентности и разработки диагностического алгоритма, позволяющего своевременно назначать антицитокиновую терапию и предотвращать развитие вторичного АА-амилоидоза.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г.,

приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.),
предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Барсук Мария
Вадимовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(по специальности 3.1.18. Внутренние болезни),

доцент, заведующий кафедрой факультетской

терапии имени академика А.И. Нестерова ИКМ

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

(Пироговский Университет)



Клименко Алеся Александровна

«19» августа 2026 г.

Подлинность подписи д.м.н., доцента Клименко А. А. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

(Пироговский Университет)

д.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6.

Телефон: +7 (495) 434-14-22; +7 (495) 434-03-29

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Сайт: <https://www.rsmu.ru>