

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

20 26 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 внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Барсук Мария Вадимовна, 1997 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2021 году по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.27. Ревматология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2340/Ао от 17.02.2026 выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2026 году.

С 2023 года работает в должности врача-терапевта в Университетской клинической больнице № 3 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Рамеев Вилен Вилевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии 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 «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Работа посвящена оценке изменений клинического фенотипа периодической болезни (ПБ) на современном этапе, определению распространенности и предикторов колхицинорезистентности, а также сравнению эффективности разных подходов к диагностике заболевания с использованием классических критериев Тель-Хашомер и современных классификационных критериев Eurofever/PRINTO. Исследование позволяет оптимизировать диагностическую тактику у пациентов с атипичными и стертыми формами ПБ, а предложенная многофакторная модель предсказания

колхицинорезистентности (на основе выявления экссудативных моноартритов, гомозиготного носительства мутации M694V и атипичных абдоминалгий) помогает определить группу риска для своевременного назначения антицитокиновой терапии (ингибиторов интерлейкина-1) и профилактики вторичного АА-амилоидоза.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Периодическая болезнь (ПБ) – системное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами асептического перитонита, плеврита, моноартрита и лихорадки, обычно развивающееся у лиц из этногеографических зон Средиземноморья, Ближнего Востока и Кавказа. Хронический воспалительный процесс при ПБ приводит к накоплению необратимых повреждений (амилоидоз почек, спаечная болезнь, деструктивные артриты) и при отсутствии своевременной терапии – к терминальной почечной недостаточности, являющейся основной причиной летального исхода. Клинические проявления заболевания разнообразны и зависят от типа мутации в гене MEFV и степени пенетрантности. Лабораторные признаки воспаления (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А) неспецифичны, в то же время молекулярно-генетическое исследование позволяет верифицировать диагноз, однако его интерпретация затруднена при нетипичных и гетерозиготных вариантах носительства.

Терапия первой линии включает колхицин, однако примерно у половины пациентов с ПБ наблюдается резистентность к препарату или его непереносимость, в связи с чем для достижения контроля над заболеванием может потребоваться назначение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов интерлейкина-1 (анакинра, канакинумаб).

В нескольких исследованиях сообщалось об эффективности ингибиторов ИЛ-1 при колхицинрезистентной ПБ, однако при этом отсутствуют единые критерии колхицинорезистентности, что затрудняет своевременное назначение биологической терапии.

При этом за последние десятилетия в России не было предпринято систематических попыток долгосрочного наблюдения за когортами пациентов с

ПБ для оценки изменения клинического фенотипа заболевания в связи с внедрением новых классификационных критериев Eurofever/PRINTO. До настоящего времени не проводилась комплексная оценка распространенности колхицинорезистентности, предикторов ее развития, динамики накопления необратимых повреждений (в частности, вторичного АА-амилоидоза) в этой популяции, а также эффективности разных типов ГИБП. В связи с этим представляется оправданным проведение наблюдательного исследования на российской популяции пациентов.

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

Барсук Мария Вадимовна принимала участие в разработке концепции исследования, определении задач и их реализации, в частности, в формировании базы данных; организации проспективного наблюдения за пациентами с оценкой частоты и характера приступов периодической болезни; оценке клинических, лабораторных данных (СРБ, СОЭ, фибриноген, креатинин), результатов молекулярно-генетического исследования (секвенирование гена MEFV) с их последующей статистической обработкой; обсуждении результатов; формулировке выводов и основных положений, выносимых на защиту. Вклад автора охватывает все этапы исследования и является определяющим, включает в себя анализ данных, активное участие в обсуждении результатов, формулировку выводов, подготовку публикаций и внедрение результатов в учебную и лечебную деятельность.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством материала (n=316, в том числе проспективная группа n=130, ретроспективная группа n=186) с обоснованным научно-методическим подходом, что обеспечило репрезентативность и достоверность данных, корректность анализа методик исследования (молекулярно-генетическое исследование гена MEFV, оценка клинических и лабораторных маркеров воспаления – СРБ, СОЭ, фибриноген, а также валидированных шкал ISSF, Pras, ADDI, AIDAI, FMF50, MASIF), а также применением современных методов

статистической обработки и анализа. Статистический анализ был проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics версия 23.0 и Statistica версия 10. В связи с несоответствием большинства количественных параметров нормальному распределению использовали непараметрические методы: критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью χ^2 Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе ≤ 10). Анализ связанных совокупностей качественных данных проводили с помощью теста МакНемара. Данные о времени до события (почечная выживаемость) оценивали с использованием метода Каплана-Майера и логарифмического рангового теста. Для построения факторной модели колхицинорезистентности использовали многофакторный метод анализа соответствий. Для разработки диагностического алгоритма применяли метод моделирования структурных уравнений SEPATH. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в виде текстовых и графических материалов.

При проверке первичной документации установлено, что диссертация оформлена в соответствии с фактическими данными и содержит результаты, соответствующие полученному у соискателя первичному материалу.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые на большой группе пациентов с периодической болезнью в российской популяции проведен комплексный анализ изменения клинического фенотипа заболевания на современном этапе в связи с внедрением классификационных критериев Eurofever/PRINTO. Впервые в российской когорте выполнена оценка распространенности колхицинорезистентности, разработана многофакторная модель предсказания колхицинорезистентности и выявлены ее ведущие предикторы. Предложен оптимальный диагностический алгоритм, включающий последовательное применение критериев Eurofever/PRINTO, критериев Тель-Хашомер и оценку риска колхицинорезистентности, что позволяет своевременно назначать

антицитокиновую терапию и предотвращать развитие вторичного АА-амилоидоза.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Проведен анализ изменений клинического фенотипа периодической болезни на современном этапе, что имеет значение для ранней диагностики заболевания (включая нетипичные и стертые формы) и своевременного начала терапии. Выполнена оценка распространенности колхицинорезистентности в когорте пациентов с ПБ. Установлены ведущие предикторы колхицинорезистентности (экссудативные моноартриты, гомозиготное носительство мутации M694V, атипичные абдоминалгии), что позволяет выделить группу риска для тщательного мониторинга. Предложен метод оценки клинических проявлений по декадам течения заболевания, что облегчает сбор анамнеза и выявление периодичности как типичной черты ПБ. Разработан оптимальный диагностический алгоритм, включающий последовательное применение критериев Eurofever/PRINTO, критериев Тель-Хашомер и оценку риска колхицинорезистентности, что позволяет своевременно назначать антицитокиновую терапию (ингибиторы ИЛ-1) и предотвращать развитие вторичного АА-амилоидоза.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведен анализ клинико-лабораторной картины и молекулярно-генетических исследований, частоты возникновения типичных и нетипичных проявлений у пациентов с периодической болезнью. Показано, что внедрение классификационных критериев Eurofever/PRINTO привело к изменению клинического фенотипа заболевания: увеличению доли гетерозиготных носителей мутаций, снижению частоты типичных проявлений (лихорадки, перитонита, экссудативного артрита) и появлению нетипичных форм течения у каждого четвертого пациента. Определена распространенность колхицинорезистентности, установлены ее ведущие предикторы (экссудативные моноартриты, гомозиготное носительство мутации M694V, атипичные абдоминалгии). При оценке качества жизни с помощью специализированных шкал (ISSF, Pras, ADDI, AIDAI, FMF50) выявлена

корреляция колхицинорезистентности с более высокими баллами тяжести. Продemonстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) у пациентов с колхицинрезистентной ПБ, что позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов и предотвратить развитие вторичного АА-амилоидоза. Основные положения и результаты диссертации отражены в 3 научных работах, опубликованных в рецензируемых изданиях.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Барсук Марии Вадимовны на тему «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» внедрены в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Госпитальная терапия», «Внутренние болезни», читаемых студентам по направлениям подготовки 31.05.02 Педиатрия, 31.05.01 Лечебное дело, 32.05.01 Медико-профилактическое дело (акт № 851 от 02.02.2026), а также внедрены в лечебный процесс ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 823 от 02.02.2026).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» (исполнитель – Барсук Мария Вадимовна). Выписка из протокола № 02-24 очередного заседания Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 29.01.2024.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на тему «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует Паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология, направлениям исследований пунктов 1, 2, 3, 4, 5: пункт 1 «Изучение распространенности, факторов риска, этиологии и патогенеза ревматических заболеваний», пункт 2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений ревматических болезней с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункт 3 «Совершенствование иммунологической и молекулярно-биологической диагностики ревматических заболеваний у взрослых и детей на разных стадиях развития», пункт 4 «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов лечения ревматических заболеваний у взрослых и детей», пункт 5 «Разработка персонализированной модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями и полиморбидностью».

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

По результатам исследования автором опубликовано 7 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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в научные издания, индексируемые в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI):

- 1) Лечение колхицинрезистентной периодической болезни: ретроспективное когортное исследование / М. В. Барсук, А. В. Новиков, В. В.

Рамеев, Л. В. Козловская // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 2. – С. 49-55.

2) Колхицинрезистентность – актуальная проблема в диагностике и лечении периодической болезни / М. В. Барсук, А. В. Новиков, В. В. Рамеев, Л. В. Лысенко (Козловская) // Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – Т. 34. – № 2. – С. 37-43.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные базы данных, индексируемые в Web of Science, Scopus, PubMed:

1) Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению / В. В. Рамеев, Л. В. Козловская, А. С. Рамеева, А. В. Новиков, М. В. Барсук // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 6. – С. 672–678.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях / М. В. Барсук, А. В. Новиков, Т. А. Михалина, В. В. Рамеев, Л. В. Лысенко (Козловская) // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 6. – С. 622–627.

2) Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) / В. В. Рамеев, Л. В. Лысенко (Козловская), С. О. Салугина, Н. В. Чеботарева, Н. М. Буланов, А. В. Новиков, М. В. Барсук, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32. – № 2. – С. 43-50.

3) Болезнь Стилла взрослых у пациента с мутацией в гене периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) / В. В. Рамеев, А. В. Новиков, М. В. Барсук, Л. В. Козловская, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 4. – С. 51-57.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Клинический случай периодической болезни, осложненной развитием Бехчета-подобного синдрома / А. В. Новиков, С. М. Тимиршин, М. В. Барсук, В. В. Рамеев // Нефрология и диализ. Тезисы XIX Общероссийской

конференции РДО и XXIII Северо-Западной нефрологической школы. - 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 251-252.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Барсук Марии Вадимовны «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

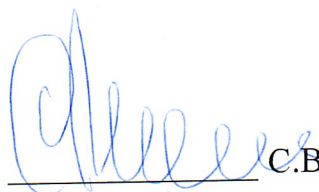
Заключение принято на заседании учебно-методической конференции кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 03.04.2026.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

 С.В. Моисеев