

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Костика Михаила Михайловича на диссертационную работу Барсук Марии Вадимовны на тему «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, в диссертационный совет ДСУ 208.001.38 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность избранной темы

Периодическая болезнь (ПБ) является классической моделью аутовоспалительного заболевания, изучение которой не только имеет самостоятельное клиническое значение, но и позволяет глубже понять фундаментальные механизмы врожденного иммунитета. Несмотря на то, что ген MEFV был открыт более 25 лет назад, многие вопросы диагностики и лечения этой патологии остаются нерешенными. Это особенно актуально для России, где наблюдается широкая этническая представленность заболевания, включая народы Кавказа и Закавказья, но при этом отсутствуют масштабные систематические исследования на больших когортах.

Диссертационная работа Барсук М.В. посвящена решению научно-практической задачи – оценке изменившегося клинического фенотипа ПБ в связи с внедрением новых классификационных критериев Eurofever/PRINTO и широкой доступностью генетического тестирования. Особую остроту

проблеме придает высокая частота колхицинорезистентности (достигающая по данным автора 51,8%) и отсутствие в нашей стране четких алгоритмов раннего выявления этой категории пациентов, нуждающихся в дорогостоящей антицитокиновой терапии. Кроме того, современный взгляд на проблему субклинического воспаления и его влияния на риск развития вторичного АА-амилоидоза делает диссертацию Барсук М.В. своевременной и востребованной для практического здравоохранения.

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

Представленная работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием двунаправленного когортного дизайна. Достаточный объем клинического материала (316 пациентов, из которых 130 вошли в проспективную когорту), сопоставимость групп по основным демографическим показателям и применение современных методов статистической обработки, включая многофакторный анализ соответствий и структурное моделирование SEPATH, подтверждают обоснованность научных положений и рекомендаций.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования сформулированы четко, структурно, строго обоснованы и достоверны, имеют существенное научное и практическое значение. Заслугой автора можно считать дизайн исследования, позволяющий максимально всесторонне проследить эволюцию течения ПБ на примере ретроспективной группы (диагностированной по старым критериям) и проспективной группы (диагностированной по современным подходам).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается репрезентативным объемом выборки, использованием валидированных международных опросников (ISSF, Pras, ADDI, AIDAI, FMF50, MASIF) и

применением адекватных методов параметрической и непараметрической статистики. Все пациенты обследованы с использованием современных молекулярно-генетических методов, включая полное секвенирование гена MEFV у 88,5% пациентов, а в ряде случаев и полноэкзомное секвенирование, что обеспечивает высокую достоверность верификации диагноза.

В представленном исследовании впервые:

- Проведена комплексная оценка изменения клинического фенотипа ПБ на большой российской когорте в эпоху молекулярно-генетической диагностики. Показано, что современные критерии Eurofever/PRINTO привели к увеличению доли гетерозиготных носителей (с 9% до 26,2%, $p < 0,001$) и снижению частоты типичных проявлений (лихорадки, перитонита, экссудативного артрита).

- Впервые в российской популяции определена частота колхицинорезистентности (51,8%) и на основе многофакторной модели выделены ее ведущие предикторы: наличие острых моноартритов, гомозиготное носительство мутации M694V и наличие нетипичных абдоминалгий.

- Продемонстрировано, что длительные спонтанные ремиссии, достигающие 10-30 лет по отдельным симптомам, не означают истинного контроля над заболеванием и не снижают риска развития вторичного АА-амилоидоза. Автором убедительно показано, что частота амилоидоза в группе с длительными ремиссиями остается высокой (до 60% в ретроспективной когорте), что кардинально меняет представление о «доброкачественности» бессимптомного течения ПБ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Представленная работа является оригинальным исследованием, имеющим существенное значение для ревматологии. Материалы исследования направлены на совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с аутовоспалительными заболеваниями.

Теоретическая значимость работы заключается в переосмыслении современного клинического фенотипа ПБ, который становится менее стереотипным и все чаще маскируется под другие ревматические патологии (псевдоподагра, серонегативные спондилоартропатии и др.). Автор убедительно доказывает, что генетическое подтверждение мутации в гене MEFV без типичной клинической картины не является достаточным основанием для упрощенной трактовки диагноза.

Особого внимания заслуживает разработанный автором диагностический алгоритм, предполагающий последовательное применение критериев Eurofever/PRINTO (для подтверждения аутовоспалительной природы заболевания), критериев Тель-Хашомер (для уточнения типичности ПБ) и последующую оценку риска колхицинорезистентности. Такой подход позволяет своевременно назначать антицитокиновую терапию (ингибиторы ИЛ-1) и предотвращать развитие вторичного АА-амилоидоза. Автором предложен эффективный инструмент сбора анамнеза по декадам, что позволяет объективизировать периодичность течения заболевания и выявить острые артриты, даже если в момент обращения они отсутствуют.

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, а также в практической работе ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3 Клинического центра федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Таким образом, представленная диссертационная работа имеет высокую практическую ценность, что позволяет использовать полученные

автором результаты в работе лечебно-диагностических отделений и профильных стационаров.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология (медицинские науки), конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 и 5, что подтверждено решением комиссии диссертационного совета.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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. Основные положения диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и включает введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, заключение), выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 110 источников, из них 12 работ отечественных авторов.

По построению, объему и изложению материала диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, четко сформулированы цель и задачи, отражающие название работы. Автором в

лаконичной форме приведены основные характеристики работы, результаты ее апробации.

В первой главе на основании отечественных и зарубежных источников подробно отражены современные представления о патогенезе ПБ, клинической картине, проблеме колхицинорезистентности и критериях оценки активности заболевания. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы, поставленной во введении диссертационной работы. Глава написана хорошим литературным языком, читается с интересом, нареканий не вызывает.

Вторая глава включает описание материалов и методов исследования. Автором достаточно четко дана характеристика дизайна исследования, клинических, лабораторных и инструментальных методов. Особый интерес представляет использование уникальной методики сбора анамнеза по декадам, а также использование сложных многофакторных методов статистического моделирования (анализ соответствий и SEPATH), что свидетельствует о глубокой проработке методологии исследования.

Третья глава является центральной и содержит основные результаты работы. Автор последовательно характеризует изменение этнической и генетической структуры ПБ, детально анализирует частоту и длительность различных симптомов в возрастном аспекте. Отдельного внимания заслуживает детальный анализ проблемы колхицинорезистентности, выявление ее частоты и предикторов. С использованием построенной многофакторной модели автор убедительно доказывает лидирующую роль острых моноартритов в прогнозировании резистентности.

Четвертая глава содержит обобщение полученных результатов и их сравнение с данными литературы. Автор убедительно демонстрирует, что в настоящее время клинический фенотип ПБ кардинально трансформировался, что требует пересмотра подходов к диагностике и лечению. Выводы и

практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

В обсуждениях и заключении автор проводит сравнение полученных результатов с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы, дает краткое научное обобщение результатов диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам, научно обоснованы, логично вытекают из содержания работы. Автором также определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью раскрывает основные положения диссертационного исследования. Содержание автореферата полностью соответствует выводам, изложенным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Оценивая диссертационную работу Барсук М.В. в целом, следует отметить её несомненную новизну и высокую научно-практическую значимость. Текст диссертации логически структурирован, изложен грамотным научным языком, качественно проиллюстрирован таблицами и диаграммами. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Барсук Марии Вадимовны на тему: «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи — оптимизации подходов к диагностике

