УТВЕРЖДАЮ
Проректор по образовательной
и научной деятельности
ФГАОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
к.м.н. Хавкина Е.Ю.

«04» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Барсук Марии Вадимовны на тему: «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Барсук Марии Вадимовны посвящена актуальным вопросам ведения периодической болезни (ПБ). ПБ является наиболее частым моногенным аутовоспалительным заболеванием и представляет собой классическую клиническую модель для изучения механизмов врожденного иммунитета. Заболевание характеризуется рецидивирующими приступами лихорадки с артритами и серозитом, а его

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

По результатам диссертационного исследования М.В. Барсук впервые на большой российской когорте (316 пациентов) проведен комплексный анализ изменения клинического фенотипа ПБ при широком внедрении молекулярно-генетической диагностики. Автором убедительно продемонстрировано статистически значимое увеличение доли гетерозиготных носителей мутаций (с 9% до 26,2%, $p<0,001$), снижение частоты типичных проявлений (лихорадки, перитонита, артрита) и появление нетипичных вариантов течения у каждого четвертого пациента (26,9%).

Впервые в российской популяции определена частота колхицинорезистентности (51,8%) и на основе многофакторного анализа соответствий разработана предсказательная модель, в которой ведущими предикторами резистентности к терапии колхицином признаны наличие острого моноартрита, гомозиготное носительство мутации M694V и нетипичные абдоминалгии. Данный результат имеет не только научное, но и важное практическое значение, поскольку позволяет врачу на ранних этапах ведения пациента выделить группу риска и своевременно скорректировать терапевтическую тактику.

Принципиально новым является вывод о том, что длительные спонтанные клинические ремиссии (достигающие 10–30 лет и более по отдельным симптомам) не являются признаком истинного контроля над заболеванием и не снижают риска развития вторичного АА-амилоидоза. Автором показано, что частота амилоидоза у пациентов с длительными ремиссиями остается высокой (22% в проспективной группе и до 60% в ретроспективной когорте). Этот результат кардинально меняет представление о «доброкачественном» течении ПБ и подчеркивает необходимость объективной оценки субклинического воспаления с помощью лабораторного мониторинга маркеров острой фазы, а не только оценки частоты и тяжести клинических приступов.

С использованием метода структурного моделирования SEPATH автором 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 результатов исследования для науки и практики

Результаты диссертационной работы имеют существенное значение для медицинской науки и клинической практики. Теоретическая значимость выполненной работы заключается в переосмыслении современного клинического фенотипа ПБ. Автором убедительно показано, что в условиях широкого применения генетического тестирования интерпретация клинической картины ПБ становится менее специфичной, что требует от врача-ревматолога высокой настороженности и комплексного подхода к диагностике, сочетающего современные классификационные критерии с традиционными клиническими подходами. Полученные данные вносят существенный вклад в понимание естественного течения ПБ и факторов, определяющих его прогноз.

Практическая значимость работы определяется разработкой четких, воспроизводимых критериев колхицинорезистентности и алгоритма ее выявления в реальной клинической практике. Автором предложен эффективный инструмент сбора анамнеза по декадам, позволяющий объективизировать периодичность течения заболевания и выявлять наличие острого моноартрита, даже если в момент обращения пациента поражения суставов отсутствуют. Особого внимания заслуживает рекомендация по обязательному ежемесячному мониторингу 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.

Предложенный 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. Это имеет принципиальное значение для предотвращения развития вторичного АА-амилоидоза и терминальной почечной недостаточности, а также для оптимизации затрат на дорогостоящую терапию за счет ее своевременного и обоснованного назначения.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, а также в работу ревматологического отделения Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт о внедрении в учебный процесс № 851 от 02.02.2026. Акт о внедрении в лечебный процесс № 823 от 02.02.2026.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень достоверности полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки (316 пациентов), использованием двунаправленного когортного дизайна, применением современных молекулярно-генетических методов диагностики (полное секвенирование гена MEFV проведено у 88,5% пациентов, в ряде случаев — исследование панели других аутовоспалительных синдромов и полноэкзомное секвенирование), а

также использованием валидированных международных опросников (ISSF, Pras, ADDI, AIDAI, FMF50, MASIF).

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов непараметрической статистики, многофакторного анализа соответствий и структурного моделирования SEPATH, что обеспечивает высокую достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации логически обоснованы, строго аргументированы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Личный вклад автора

Барсук М.В. принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, определении его цели и задач, разработке дизайна и плана научного исследования. Автором лично проведен набор и клиническое обследование 130 пациентов проспективной группы, создана и верифицирована база данных, проведен анализ ретроспективной группы (186 пациентов) на основе доступной медицинской документации. Автор лично принимала участие в оценке клинических, лабораторных данных и результатов молекулярно-генетического исследования, проводила анкетирование пациентов с использованием валидированных опросников, осуществляла статистическую обработку полученных результатов, формулировала выводы и разрабатывала практические рекомендации.

Общая структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, содержащий 110

источников, в том числе 12 работ отечественных авторов. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 17 рисунками.

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России, построена по классическому принципу и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой отечественной и зарубежной литературы и списка сокращений.

Цель работы соответствует ее названию, а поставленные задачи логичны и отражают этапы проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы, отражают основные итоги работы и полностью обоснованы. Обзор литературы подробно раскрывает суть изучаемой проблемы и основан на своевременном и репрезентативном материале.

Подробно описаны используемые определения, методы получения информации, характеристики групп пациентов, критерии включения и невключения в исследование, инструментальные и диагностические методы. Диссертация наглядно иллюстрирована клиническими наблюдениями, диаграммами, схемами и таблицами. Интерпретация и обсуждение результатов проводились на основе статистического анализа собственных результатов, а также детального анализа публикаций других исследователей.

Проведенный объем исследования позволяет сделать статистически достоверные выводы. При проведении анализа полученных результатов использовались адекватные методы статистической обработки данных. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Автором было выполнено двунаправленное когортное исследование, включающее пациентов с периодической болезнью. Ретроспективная группа (n=186) была сформирована на основании доступной медицинской

документации за предыдущие 20 лет, при этом диагноз ПБ устанавливали на основании критериев Тель-Хашомер. Проспективную группу (n=130) составили пациенты, обследованные в центре, специализирующемся на проблеме ПБ, за последние 5 лет; в этой группе диагноз верифицировали с использованием современных классификационных критериев EUROFEVER, также пациентам проводили молекулярно-генетическое исследование гена MEFV (в том числе полное секвенирование гена у 88,5% пациентов).

В проспективной группе оценивали клинические проявления заболевания, лабораторные маркеры воспаления (СРБ, СОЭ, фибриноген, креатинин) и применяли валидированные опросники для оценки тяжести течения ПБ: международную шкалу тяжести ISSF, шкалу Pras, индекс повреждения ADDI, индекс активности AIDAI, шкалу ответа на лечение FMF50, а также шкалу приверженности к лечению MASIF. Результаты выполненных исследований контролировали в ходе проспективного наблюдения с фиксацией частоты, типа и продолжительности приступов не реже 1 раза в 3 месяца.

Полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу с использованием современных методов непараметрической статистики (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера), на основании чего были сформулированы выводы и практические рекомендации. Сравнительная оценка полученных результатов между ретроспективной и проспективной группами выявила статистически достоверное изменение клинического фенотипа периодической болезни на современном этапе, включая увеличение доли гетерозиготных носителей, снижение частоты типичных проявлений и наличие нетипичных форм течения.

Проведенный объем исследования (316 пациентов) позволил автору сделать статистически достоверные выводы. При проведении анализа полученных результатов использовались адекватные методы статистической

наиболее грозным осложнением выступает вторичный АА-амилоидоз с развитием терминальной почечной недостаточности.

За последние десятилетия подходы к диагностике ПБ претерпели существенные изменения. Широкое внедрение молекулярно-генетического тестирования и классификационных критериев Eurofever/PRINTO, представленных в 2019 году, существенно расширили диагностические возможности, однако одновременно привели к появлению новых клинических вызовов: увеличению доли гетерозиготных носителей мутаций, возникновению нетипичных, стертых форм течения и, как следствие, к возрастанию риска гипердиагностики заболевания и необоснованного назначения дорогостоящей таргетной терапии.

Особую актуальность приобретает проблема резистентности к препарату колхицин. Несмотря на то, что он остается основным лекарственным средством для лечения ПБ, у значительной части пациентов не удается достичь полного контроля над воспалительной активностью. После внедрения в клиническую практику высокоэффективных ингибиторов интерлейкина-1 (анакинра, канакинумаб) своевременное выявление пациентов, не отвечающих на терапию колхицином, становится критически важной задачей для предотвращения развития амилоидоза. Однако в Российской Федерации до настоящего времени отсутствуют систематические исследования на больших когортах пациентов, оценивающие распространенность колхицинорезистентности и предикторы ее развития.

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, соответствуют специальности 3.1.27. Ревматология. Результаты проведенного исследования соответствуют специальности 3.1.27. и пунктам 1, 2, 3, 4, 5 паспорта специальностей Ревматология. Научно-квалификационная работа Барсук Марии Вадимовны «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

обработки данных с применением программ IBM SPSS Statistics, версия 23.0 и Statistica, версия 10. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Диссертация и автореферат легко читаются и воспринимаются. Качественный иллюстративный материал (37 таблиц, 17 рисунков) облегчает понимание работы.

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), одна статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 3 иных публикации по результатам исследования, одна публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Автореферат диссертации М.В. Барсук написан в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает содержание выполненной работы. В автореферате представлены основные положения диссертационного исследования, полученные результаты с доказательством их достоверности, а также выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы, выполненной М.В. Барсук, в том числе разработанный диагностический алгоритм для выявления пациентов с ПБ и оценке риска колхицинорезистентности, могут быть рекомендованы к широкому применению в ревматологических отделениях многопрофильных стационаров, специализированных центрах по лечению аутовоспалительных заболеваний, а также использованы в образовательном процессе на кафедрах

терапии, ревматологии и внутренних болезней учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Заключение

Диссертационная работа Барсук Марии Вадимовны на тему: «Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на современном этапе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной в научно-практическом отношении задачи современной ревматологии — оптимизации подходов к диагностике и лечению пациентов с периодической болезнью на основе анализа клинического фенотипа, оценки предикторов развития колхицинорезистентности и разработанного диагностического алгоритма, позволяющего своевременно назначать антицитокиновую терапию и предотвращать развитие вторичного АА-амилоидоза.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, а также по объему и уровню проведенного исследования диссертация Барсук Марии Вадимовны полностью соответствует требованиям 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 ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.; 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры ревматологии ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 01.09.2026 г., протокол № 08.

Заведующий кафедрой ревматологии
ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН А.М. Лила

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Лилы Александра Михайловича заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., доцент Е.А. Шестакова

«01» 09 2026 г.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации:

Хавкина Елена Юрьевна

Проректор по образовательной и научной деятельности,
кандидат медицинских наук

Основное место работы - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

_____ Хавкина Елена Юрьевна

Подпись к.м.н. Хавкиной Е.Ю. заверяю:



_____

Ученый секретарь
ФГАОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
д.м.н., доцент
Шестакова Екатерина Алексеевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 125993, город Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1
Телефон: +7 (495) 680-05-99
Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru
Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет: http://www.rmanpo.ru/