УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор



_____ И.Л. Давыдкин

«20» января 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Мотова Игоря Юрьевича на тему «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность темы исследования

Лечение туберкулеза в настоящее время является актуальной проблемой, несмотря на заметные достижения в науке. При общей тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом в мире около 11% заболевших пациентов являются детьми. При этом наряду со сложностями профилактики и диагностики заболевания в педиатрии, серьезной проблемой лечения пациентов детского возраста является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов детьми, что связано как с их анатомо-физиологическими особенностями, так и своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства. Клинических исследований при внедрении новых препаратов среди педиатрических

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 509 от 04.02. 2026 г.

пациентов мало, как правило, имеются возрастные ограничения для их применения, а назначение препаратов часто происходит «off-label».

Важно отметить, что помимо токсических реакций на противотуберкулезные препараты, проявляющихся в виде поражений печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и кожи, в клинической практике довольно часто встречаются аллергические реакции, которые лежат в основе индивидуальной непереносимости терапии, что, с одной стороны, затрудняет проведение полноценного режима лечения, а с другой – может являться причиной развития тяжелых жизнеугрожающих состояний. Аллергические реакции на лекарственные препараты отличаются стереотипностью, вне зависимости от причинного агента и, поскольку во фтизиатрии используются многокомпонентные режимы лечения, установить препарат-виновник нежелательной реакции на основе только клинических проявлений не представляется возможным.

К сожалению, в научной литературе очень скудно представлены данные об аллергических реакциях на противотуберкулезные препараты у детей, поэтому диссертационное исследование И.Ю. Мотова, посвященное разработке лабораторного теста для определения уровня сенсибилизации ребенка к отдельным противотуберкулезным препаратам с целью предупреждения нежелательных побочных реакций аллергического и токсико-аллергического типа, является актуальным, своевременным и востребованным как в педиатрии, так и во фтизиатрии.

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

Целью исследования явилось совершенствование методов диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом. Для достижения этой цели поставлено 5 задач, решение которых позволило сформировать положения, выводы и рекомендации.

Диссертация построена по традиционному принципу, имеет ретроспективно-проспективный дизайн. Выборка пациентов включает 196 детей с туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, получавших интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара. Ретроспективная часть основана на анализе архивных историй болезни за 4 года – 146 детей (сплошная выборка) с целью определения частоты и клинической характеристики аллергических и токсико-аллергических нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Проспективная часть включала наблюдение за 50 детьми в процессе химиотерапии туберкулеза, фиксации у них побочных реакций и выполнение теста активации базофилов. Материал репрезентативный и достаточный для кандидатской диссертации,

Методы, использованные в работе, изложены подробно. Применялся комплекс современных лабораторных и инструментальных исследований, включая пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, компьютерную томографию, при необходимости – УЗИ и бронхоскопию, молекулярно-генетические и фенотипические методы исследования диагностического материала на МБТ. Мониторинг нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты проводился клинико-лабораторными методами в соответствии с действующими на период исследования клиническими рекомендациями. Подробно описан специальный метод исследования для определения сенсибилизации к основным противотуберкулезным препаратам – тест активации базофилов.

Использованы современные статистические методы анализа данных с применением методов сравнительной статистики, бинарной логистической регрессии и кластерного анализа, пакет программ Statistica 10.0 и Excel 2019. Статистическая обработка проведена с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований, различия считали статистически значимыми при $p< 0,05$.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, изложены логично и вытекают из результатов проведенного исследования.

Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждены апробацией результатов, доложенных и обсужденных на 5 всероссийских научных конференциях с международным участием и 1 международном конгрессе. Основные положения диссертационного исследования отражены в 9 публикациях, в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций.

Научная новизна исследования

Диссертационное исследование Мотова И.Ю. обладает научной новизной, которое заключается прежде всего в том, что автором впервые у детей изучен и внедрен тест активации базофилов, который позволяет определять сенсибилизацию к противотуберкулезным препаратам в процессе химиотерапии туберкулеза. Автором впервые показано значение нежелательных побочных реакций, связанных с аллергией на препараты, определена частота таких реакций, которая оказалась выше, чем частота токсических реакций.

Впервые при помощи теста активации базофилов определена сенсибилизация к каждому препарату, входящему в комбинацию, и показано, что данный метод позволяет определять препарат-виновник аллергической реакции в многокомпонентной схеме, установлено, что у детей наиболее часто выявляется сенсибилизация к рифампицину и этамбутолу.

Впервые показано, что положительный результат теста активации базофилов является важным предиктором нежелательных аллергических реакций на противотуберкулезные препараты: при наличии положительного теста хотя бы на 1 препарат из получаемой ребенком четырехкомпонентной

комбинации риск нежелательных аллергических реакций достоверно повышается.

Новизна результатов, полученных автором в диссертации подтверждена и закреплена Евразийским патентом на изобретение № 049604 (выдан 10 апреля 2025) «Способ диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты у детей».

Впервые разработан способ прогнозирования аллергической реакции на противотуберкулезные препараты с использованием доступных клинико-иммунологических показателей в детской фтизиатрической практике, который является малоинвазивным, безопасным и не имеющим противопоказаний.

Теоретическая и практическая значимость

Практическая значимость работы состоит в том, что предложен метод диагностики сенсибилизации организма к противотуберкулезным препаратам, который может использоваться на всех этапах лечения (стационарной, санаторной, амбулаторной), для прогнозирования, диагностики и профилактики побочных реакций на химиопрепараты, коррекции химиотерапии и повышению ее эффективности. Наличие положительного теста активации базофилов с противотуберкулезным препаратом предполагает необходимость его отмены или замены при условии наличия у пациента клинических и лабораторных признаков аллергических и токсико-аллергических реакций, так как тест позволяет считать данный препарат виновником наступивших нежелательных реакций.

Разработанное автором уравнение логистической регрессии позволяет предсказать риск лекарственной аллергии на противотуберкулезный препарат не только у больных туберкулезом, но и у здоровых детей из групп риска по туберкулезу, которым проводится профилактическое лечение с назначением 2-1 противотуберкулезных препаратов.

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых знаний, касающихся патогенеза нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты в процессе химиотерапии туберкулеза у детей, раскрыты особенности индивидуальной непереносимости. Автором показана перспективность использования для определения сенсибилизации функционального клеточного теста, позволяющего определять аллергию как при IgE-опосредованном, так и при не IgE-опосредованных механизмах, что вносит вклад в изучение лекарственной аллергии у детей.

Основные результаты исследования используются в лечебной работе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждение здравоохранения «Детская инфекционная больница №3», включены в лекционные курсы кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебный процесс кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПб ГПМУ

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования рекомендуются для дальнейшего внедрения в работу противотуберкулезных медицинских организаций на всех этапах оказания специализированной помощи детям и подросткам. Рекомендуется материалы исследования использовать при телемедицинских консультациях, в обучении ординаторов и практических врачей. Целесообразно издание методического пособия по использованию предложенного метода прогнозирования нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Научные специальности, которым соответствует диссертация

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности:

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), по направлениям исследования:

п. 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

3.1.26. - фтизиатрия (медицинские науки), направления исследований:

п. 7. Фармакологические вещества и лекарственные формы для лечения и профилактики социально значимых заболеваний. Новые биоматериалы и нанотехнологии в лечении социально значимых заболеваний

п. 8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации

Диссертация является завершенной работой, изложена на 112 страницах, написана по традиционному плану, хорошо оформлена и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 152 источников, из которых 65 отечественных авторов и 87 - зарубежных. Основные данные отражены в 14 таблицах, 20 рисунках, приведены 4 клинических примера.

Введение содержит аргументированное обоснование актуальности исследования. В соответствии с поставленной целью исследования сформулировано 5 задач, логично связанных.

В *обзоре литературы* Раскрыты основные проблемы переносимости детьми химиотерапии туберкулеза и значение этой проблемы для эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детского населения. Приведены сведения о частоте, характере нежелательных побочных реакций у детей, основное внимание уделено аллергическим реакциям на противотуберкулезные препараты, их частоте, патогенезу, клиническим проявлениям. Подробно изложены научные данные по иммунологическим аспектам непереносимости противотуберкулезных препаратов и по тестам для диагностики лекарственной аллергии. Подчеркнуто отсутствие надежных методов лабораторной диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты, пригодных для клинической практики. В связи этим проанализированы имеющиеся в мировой литературе сведения о применении теста активации базофилов для диагностики аллергии, в том числе на лекарственные препараты, сделан вывод о его перспективности в этих целях.

В главе 2 (материалы и методы) дана характеристика дизайна исследования, пациентов выборки, методов исследования и статистической обработки, что позволяет целостно отразить пути решения поставленных задач.

Глава 3. Посвящена характеристике нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза у детей на основе архивных данных у 146 детей, получавших основной курс химиотерапии в период с 2018-2021 гг. (ретроспективная часть исследования). Установлено, что нежелательные побочные реакции аллергического характера (аллергические и токсико-аллергические) составили в сумме 37,0%, что значительно выше, чем токсические реакции – 24,7%. Изучены возможные клинико-анамнестические предикторы возникновения аллергических реакций, из которых только 2 позволяют достоверно говорить о более высоком шансе развития

аллергических нежелательных побочных реакций: отягощенный аллергологический анамнез и первичный туберкулезный комплекс как форма заболевания. Полученные результаты убедительно показывают необходимость объективного лабораторного метода для диагностики более точной диагностики и прогнозирования лекарственной аллергии.

Глава 4 отражает результаты использования теста активации базофилов для определения лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом. Активацию клеток оценивали *in vitro* на основании возрастания экспрессии CD203c после стимуляции препаратами. Проведено наблюдение 50 детей, получавших стационарное лечения в 2022-2023 гг. (проспективная часть исследования). Данный тест выполнялся на каждый препарат, входивший в схему лечения ребенка – всего выполнено 196 исследований, из которых в 38 (19,4%) результаты оказались положительными. Из основных противотуберкулезных препаратов наиболее выраженными сенсибилизирующими свойствами обладал рифампицин: из 46 тестов 11 (23,9%) положительны, затем этамбутол (23,4%), пиразинамид (20,8%) и наименее аллергенным препаратом оказался изониазид. Результаты теста были сопоставлены с явлениями непереносимости противотуберкулезных препаратов у пациентов. Установлено, что в I группе детей, у которых имели место аллергические и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, доля детей с положительным результатом теста активации базофилов (на 1 или 2 препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе с чисто токсическими реакциями – 71,1% ($P=0,07$; $\chi^2 = 3,3$) и значительно выше, чем в III группе без нежелательных реакций – 16,7% ($P<0,05$; $\chi^2 = 54,9$). Взаимосвязь между положительными результатами теста активации базофилов и аллергическими и токсико-аллергическими нежелательными побочными реакциями, которые определялись по клиническим данным, проиллюстрированы клиническими примерами.

Глава 5 посвящена прогнозированию аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты на основе БАТ

Установлено, что при положительном тесте активации базофилов у ребенка шанс возникновения клинико-лабораторных проявлений аллергических и токсико-аллергических реакций достоверно выше. При анализе результатов теста активации базофилов на отдельные препараты выявлено, что положительный тест на рифампицин достоверно повышает шанс развития гиперферментемии в 7 раз (ОШ=7,125). Для развития эозинофилии крови прогностически значимым оказался положительный тест активации базофилов на рифампицин (ОШ=4,958) и на этамбутол (ОШ=12,667). Для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций, был использован иерархический кластерный анализ. Было выделено три кластера и дана характеристика каждого из них (1-й кластер – без побочных реакций; 2-й кластер – токсические реакции; 3-й кластер – аллергические и токсико-аллергические реакции). Выполнено построение модели прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций с помощью логистической регрессии. Достоверно значимыми предикторы прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций оказались положительный тест активации базофилов и аллергические реакции на различные вещества в анамнезе.

В *обсуждении результатов* диссертант на современном уровне обобщает и анализирует полученные данные, сопоставляет их с литературными источниками, аргументирует выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертации соответствуют поставленной цели и задачам, являются логичными и вытекают из полученных данных. Практические рекомендации доступны и могут быть использованы в клинической практике.

Выводы и практические рекомендации целесообразно использовать в учебном процессе кафедр по направлениям: педиатрия, фтизиатрия.

Автореферат написан грамотным языком, в сжатой форме правильно отражает основные положения и выводы диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Диссертационная работа Мотова Игоря Юрьевича написана самостоятельно, хорошим языком, обладает внутренним единством.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, в плане дискуссии возникли вопросы:

1. Поясните, со стороны каких органов и систем чаще были проявления нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты токсико-аллергического характера, кроме печени.

2. С какой частотой у детей с аллергическими реакциями на противотуберкулезные препараты выявлялась аллергия на другие лекарственные средства? Была ли эта частота выше, чем у детей контрольной группы?

3. Сохраняется ли действие препарата на микобактерии в случае токсико-аллергических реакций на него?

Заключение

Диссертация Мотова Игоря Юрьевича на тему «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия 3.1.26. Фтизиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Г.А. Новика и доктора медицинских наук, профессора М.Э. Лозовской, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая существенное научно-практическое значение для педиатрии и фтизиатрии – разработан метод диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом.

По актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, достоверности представленных результатов и обоснованности выводов

диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным п.п. 9 -14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мотов Игорь Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия 3.1.26. Фтизиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры педиатрии ИПО и кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России протокол № 6 от 19.01. 2026 г.

Заведующая кафедрой педиатрии ИПО
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., доцент Н.Б. Мигачева

Заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор Е.А. Бородулина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Телефон: +7 (846) 374-10-01, Интернет-сайт: https://samsmu.ru/, e-mail: info@samsmu.ru

Подпись д.м.н. Мигачевой Н.Б., Бородулиной Е.А.
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
О.В. Борисова
19.01.2026