ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заместителя руководителя по науке научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доктора медицинских наук, профессора РАН Вишневой Елены Александровны на диссертационную работу Мотова Игоря Юрьевича на тему: «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Масштабные планы Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза как массового инфекционного заболевания к 2035 г. столкнулись с множеством препятствий на пути к разрешению этой мировой проблемы. На сегодняшний день борьба с туберкулезом у детей и подростков – одна из приоритетных задач для систем здравоохранения многих стран мира, в том числе Российской Федерации. Одной из серьезных причин, осложняющих как достижение оптимального терапевтического эффекта, так и влияющих на сохранение широкой распространенности инфекции, являются нежелательные побочные реакции, развивающиеся при приеме противотуберкулезных препаратов пациентами, включая больных детского возраста. Обусловленные такими нежелательными явлениями перерывы в лечении влияют на формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, и, как следствие, становятся одной из важнейших причин неэффективности терапии.

Среди всех нежелательных побочных явлений, возникающих при приеме противотуберкулезных препаратов, аллергические и токсико-аллергические реакции составляют от 20% до 30%, обуславливая индивидуальную непереносимость лечения и представляя наибольшую опасность.

В то же время, многокомпонентность фармакотерапии туберкулеза крайне затрудняет определение препарата – виновника развития

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 512 от 04.02.2026 г.
Приложение на ____ листах

нежелательной реакции. Для выявления лекарственной аллергии используются тесты *in vivo* и *in vitro*, однако до настоящего времени были проведены лишь единичные исследования использования данных тестов во фтизиатрии для определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам, и эти методы, несмотря на сохраняющиеся трудности диагностики и прогнозирования лекарственной аллергии, практически не применяются.

Главным патогенетическим механизмом лекарственной аллергии является повышенная иммунореактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета (антител определенных классов, сенсибилизированных Т-лимфоцитов, интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами). Современная номенклатура аллергических реакций включает 7 типов гиперчувствительности с антительными, клеточными, тканевыми механизмами и прямым ответом. При этом, реакции гиперчувствительности, которые могут развиться в ответ на применение фармакотерапевтического препарата, могут реализовываться и за счет вовлечения механизмов прямого рецепторного взаимодействия. Уникальность лекарственной аллергии в гетерогенности клинических проявлений, обусловленных индукцией различных типов иммунных реакций и механизмов у конкретного пациента.

Несомненно, научное обоснование выбора иммунологического теста для диагностики лекарственной гиперчувствительности является не только оправданным, но и высоко востребованным для практической педиатрии. Автор изучил современную мировую и отечественную научную литературу и сформулировал вывод, что тест активации базофилов, который использовался ранее при диагностике аллергии на различные нелекарственные, а также лекарственные аллергены, будет перспективным в детской фтизиатрии, поскольку является доступным неинвазивным функциональным лабораторным тестом, максимально приближенным к патогенетическим механизмам иммунных реакций. Немаловажен факт, что тест активации

базофилов позволяет выявить наличие сенсибилизации к каждому из нескольких препаратов, входящих в схему лечения. Таким образом, определение в качестве метода диагностики лекарственной сенсибилизации именно теста активации базофилов является обоснованным; тему диссертационного исследования Мотова Игоря Юрьевича «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом» следует оценить как высоко актуальную и востребованную практическим здравоохранением.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Целью исследования определено совершенствование методов диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом; для достижения поставленной цели автором корректно сформулированы пять задач, выбранные способы и методы их решения – обоснованы и адекватны.

Сформирована репрезентативная выборка, объем которой составил 196 детей. Репрезентативность выборки обеспечена параметрами отбора медицинской документации для ретроспективной части и критериями включения для проспективного этапа. Проанализированы данные пациентов в возрасте от 0 до 14 лет, исследованы все клинические формы туберкулеза органов дыхания, с различным объемом поражений и фазами патологического инфекционного процесса, требовавших дифференцированной лечебной тактики, с вариабельными нежелательными побочными реакциями на противотуберкулезные препараты. Проведен анализ результатов обследования детей, больных туберкулезом, получивших основной курс лечения в интенсивной фазе.

Все методы, применявшиеся в диссертационном исследовании, изложены полно. Использованы современные общеклинические и специальный метод исследования: тест активации базофилов, основанный на

определении методом проточной цитометрии CD-203C на базофилах крови после стимуляции противотуберкулезными препаратами.

Комбинированный дизайн исследования позволил обеспечить решение всех поставленных задач. Использован комплексный подход к диагностике нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, в результате чего достигнута не только поставленная цель, но и подробно изучены спектр нежелательных реакцией, определены их предикторы, составлена модель прогноза аллергических реакций. Использование кластерного анализа позволило определить у детей, больных туберкулезом, фенотипические паттерны высокого риска лекарственной аллергии, токсико-аллергических реакций с нарушением функции печени.

Методы статистической обработки выбраны корректно в соответствии с полученными данными и отвечают критериям доказательной медицины. Все результаты диссертационного исследования автором систематизированы, иллюстрированы рисунками и таблицами, проведен их достаточный анализ.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, являются научно обоснованными, сформулированы логично и вытекают из результатов проведенного исследования. Выводы диссертации соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации доступны и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность и научная новизна исследования

Диссертация Мотова И.Ю. выполнена на репрезентативном клиническом материале, четко изложен дизайн исследования, все этапы и выбранные методы. Статистическая обработка проведена с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Основные данные отражены в 14 таблицах, 20 рисунках. Диссертация содержит клинические примеры. Выводы и практические рекомендации подтверждены практическими наблюдениями.

В рамках диссертационного исследования автором получены новые научные данные, относящиеся как к педиатрии и фтизиатрии.

Впервые в когортном исследовании детей, получавших химиотерапию туберкулеза в Санкт-Петербурге в течение четырех лет, установлено, что реакции аллергического и токсико-аллергического характера встречаются у 37,0% детей (чаще, чем токсические - 24,7%). Одновременно новизну и практическую значимость работы представляет внедрение теста активации базофилов для диагностики и прогнозирования побочных реакций на химиопрепараты у детей с туберкулезной инфекцией.

Впервые определена сенсибилизация к основным противотуберкулезным препаратам с помощью теста активации базофилов и установлено, что наиболее часто у детей отмечается аллергия на этамбутол (23,4% положительных результатов теста) и рифампицин (23,9% положительных результатов теста). Впервые установлено, что при наличии положительного теста активации базофилов хотя бы на один противотуберкулезный препарат из получаемой ребенком четырехкомпонентной комбинации, риск нежелательных аллергических реакций достоверно повышается. Впервые разработан способ прогнозирования аллергической реакции на противотуберкулезные препараты с использованием доступных клинико-иммунологических показателей во фтизиатрической практике.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждались на 6 общероссийских и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ (включая результат интеллектуальной деятельности – евразийский патент на изобретение № 049604 «Способ диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты у детей». Авторы: Мотов Игорь Юрьевич, Лозовская Марина Эдуардовна,

Новик Геннадий Айзикович, Бычкова Наталия Владимировна. Дата выдачи патента: 10 апреля 2025 г.), в том числе 3 работы в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертационного исследования.

Значимость результатов диссертационной работы для развития медицинской науки и практики

Диссертационное исследование Мотова И.Ю. обладает выраженной практической направленностью. На достаточно большом ретроспективном и проспективном объемах данных (ретроспективная выборка и проспективная когорта) автором показано значение сенсибилизации организма ребенка к противотуберкулезным препаратам для переносимости, а, следовательно, и для успешности лечения в целом. Цель диссертационного исследования была продиктована потребностями практического здравоохранения и медицинской науки, работа выполнена во взаимосвязи двух научных специальностей «педиатрия» и «фтизиатрия», для которых равнозначно актуальна. Глубина проблемы заключена в том, что при всех сложностях терапии детского туберкулеза, нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты возникают при определенных условиях – наличии клинико-анамнестических предикторов, наиболее важными из которых, как показало диссертационное исследование, являются аллергические реакции и заболевания в анамнезе. Рост распространенности аллергических заболеваний соответственно обуславливает увеличение численности детей группы риска по развитию лекарственной гиперчувствительности, в том числе к противотуберкулезным препаратам. Несомненно, метод диагностики аллергии к каждому из применяемых фармпрепаратов с помощью теста активации базофилов позволяет избежать необоснованной отмены или замены лекарственного средства, либо, наоборот, не применять их при наличии доказанной

чувствительности. Таким образом, значение работы для клинической практики не вызывает сомнений и состоит в высоко востребованных возможностях определить наилучшую тактику фармакотерапии – обеспечить прогноз, диагностику и профилактику побочных аллергических реакций на лекарственные средства, своевременно провести обоснованную коррекцию лечения, не только достичь наилучшую эффективность, но и снизить бремя резистентности к противотуберкулезным препаратам.

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых знаний, касающихся патогенеза нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты в процессе химиотерапии туберкулеза у детей, определении гетерогенности проявлений и особенностей индивидуальной непереносимости.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором диссертации проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной научной литературы, определены цель и задачи работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен анализ медицинской документации. Самостоятельно проведено обследование больных, осуществлен полный анализ данных лабораторных исследований, проведена статистическая обработка данных. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором самостоятельно.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования рекомендуются для дальнейшего внедрения в работу медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным туберкулезом, на всех этапах ее оказания, включая противотуберкулезные диспансеры, туберкулезные больницы,

медицинские фтизиопульмонологические центры, клиники научно-исследовательских организаций и санатории. Разработанные практические рекомендации могут использоваться не только у больных туберкулезом, но и здоровых детей из групп риска (латентная туберкулезная инфекция, туберкулезный контакт, дети с иммунодефицитами) во время проведения им профилактического лечения туберкулезной инфекции с назначением противотуберкулезных препаратов. Целесообразно ознакомить с рекомендациями специалистов педиатров и врачей аллергологов-иммунологов. Рекомендуется материалы диссертационного исследования включить как в программы высшего образования (использовать в обучении ординаторов), так и повышения квалификации (для усовершенствования знаний практических врачей) по педиатрии и фтизиатрии.

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

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 112 страницах, построена по традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 152 источника (отечественных авторов – 65, иностранных – 87), списка сокращений. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 20 рисунками, 4 клиническими примерами.

Диссертация и автореферат написаны хорошим языком, легко читаются. Автореферат в лаконичной форме правильно передает содержание диссертации, отражает основные положения диссертационной работы.
Принципиальных замечаний по работе нет.

Вопросов и принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Мотова Игоря Юрьевича на тему: «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований впервые обоснован метод диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты при химиотерапии туберкулеза у детей на основе теста активации базофилов, что имеет важное практическое значение и является решением актуальной научно-практической задачи педиатрии и фтизиатрии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п.п. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Мотов Игорь Юрьевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.26. Фтизиатрия

Заместитель руководителя по науке
научно-исследовательского института
педиатрии и охраны здоровья детей
научно-клинического центра №2
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Российский научный центр
хирургии имени академика Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук
профессор РАН_____Вишнева Елена Александровна

«23» 01 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН, Вишневой Е.А.
удостоверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,

доктор медицинских наук _____ Михайлова Анна Андреевна
23.01.2026

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2. Тел.: 8 (499) 246 63 69, E-mail: nrcs@med.ru, сайт: https://med.ru