ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Овсянкиной Елены Сергеевны на диссертацию Мотова Игоря Юрьевича «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом», выполненную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 «Педиатрия» и 3.1.26 «Фтизиатрия».

Актуальность избранной темы не вызывает сомнения, так как вопросы химиотерапии туберкулёза у детей и подростков в условиях современных подходов к её проведению, связанных с многокомпонентными схемами назначения препаратов, определяют высокую вероятность возникновения нежелательных побочных реакций (НПР). В свою очередь НПР на противотуберкулёзные препараты могут оказывать значимое влияние на эффективность химиотерапии в целом.

Диагностике нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты посвящены работы ряда российских и зарубежных авторов у взрослых пациентов. Однако практически нет работ, посвященных этой проблеме у лиц детской группы населения. Нет сведений о научных исследованиях по диагностике аллергических реакций на противотуберкулёзные препараты (ПТП) у детей. Во многом это обусловлено высоким риском возможных тяжелых осложнений при использовании существующих аппликационных тестов (patch-test). В тоже время аллергические реакции на противотуберкулёзные препараты у детей, по данным литературы, которые приводит соискатель, составляют 20-30% от всех нежелательных побочных реакций, остальные 70-80% реакций приходится на токсические и токсико-аллергические. В этой связи логично обратить внимание на тесты *in vitro,* как безопасные и с возможностью тестирования нескольких препаратов одновременно. Однако в отношении ПТП есть единичные исследования, которые не нашли дальнейшего широкого применения во фтизиатрической практике. Во многом это обусловлено

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 511 от 04.02.2026 г.
Приложение на — листах

сложностью методик и/или ограничением лекарственных средств, к которым существует возможность установления аллергической реакции.

Именно эти вопросы и возможность их решения обосновали научную проблему, её актуальность и легли в основу настоящего исследования, прежде всего с позиции научного обоснования перспективы и востребованности теста активации базофилов (БАТ) для определения сенсибилизации к противотуберкулезным препаратам во фтизиатрии детского возраста. Данные в мировой литературе по этому научному направлению отсутствуют.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечена использованием современных методик научного анализа. В целом, логично поставлена цель и, соответствующие ей задачи исследования. Методология и методы исследования отвечают современным требованиям к научным исследованиям. Объём клинического материала достаточен для получения достоверных и значимых результатов: ретроспективная часть основана на анализе архивных историй болезни 146 детей с целью определения частоты развития и клинической характеристики аллергических и токсико-аллергических НПР при приеме ПТП; проспективная часть включала наблюдение за 50 детьми в процессе химиотерапии туберкулеза, фиксации у них НПР и выполнение теста активации базофилов. Репрезентативность полученных результатов обеспечена логично построенным дизайном исследования, анализом и научным подходом к интерпретации полученных данных, статистической обработкой с использованием современных компьютерных технологий.

Научная новизна, полученных результатов, сомнений не вызывает, она защищена Евразийским патентом на изобретение «Способ диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты у детей», что позволило

внедрить тест активации базофилов (БАТ) для прогнозирования, диагностики и профилактики побочных реакций на химиопрепараты у детей больных туберкулезом. С помощью теста активации базофилов впервые определена сенсибилизация к основным противотуберкулезным препаратам.

Впервые установлено, что при наличии положительного теста БАТ хотя бы на один противотуберкулезный препарат из получаемой ребенком многокомпонентной комбинации, риск нежелательных аллергических реакций достоверно повышается.

Впервые разработан способ прогнозирования аллергической реакции на противотуберкулезные препараты с использованием доступных во фтизиатрической практике клинико -иммунологических показателей.

Теоретическая и практическая ценность работы. Научно обоснованные показания к выработке тактики по прогнозированию, диагностике и профилактике побочных реакций на химиопрепараты, позволяют дифференцированно подходить к назначению схемы химиотерапии, своевременно проводить её коррекцию, что, безусловно, повышает её эффективность в целом. Результаты исследования важны для практического здравоохранения, так как минимизируют вероятность аллергических и токсико-аллергических НПР при выявлении их предикторов, и соответственно, исключается необходимость их устранения с перерывом в проведении основного курса лечения. Результаты работы могут быть применены во всех звеньях противотуберкулёзной службы, где проводится назначение противотуберкулёзных препаратов как с лечебной, так и профилактической целью.

Положения, вынесенные на защиту, демонстрируют как теоретическую, так и практическую значимость работы Мотова Игоря Юрьевича.

Личное участие автора в получении результатов. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования – поиск научной

проблемы для исследования, обоснование её актуальности, постановка и формулировка цели исследования, и разработка его дизайна. Проводил обследование больных, включенных в исследование. Готовил научные публикации по результатам исследования. Участвовал в подготовке заявки на изобретение. Диссертация и автореферат написаны самостоятельно автором.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация представлена на 112 страницах машинописного текста, содержит 20 рисунков, 14 таблиц, 4 клинических наблюдения. Иллюстрации хорошего качества, облегчают восприятие материала.

Структура диссертации традиционная: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты, представленные в 4 главах, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Библиографический список представлен из 152 источников, из которых 65 отечественных авторов и 87 - зарубежных.

Цель исследования и поставленные задачи в целом соответствуют теме работы. Однако цель исследования могла бы быть более конкретной, если бы автор изложил её с учётом идеи работы, то есть указал: каким образом будет осуществлено совершенствование методов диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом. В этой связи целесообразно было бы дополнение к цели исследования: …с учётом выявления клинико-иммунологических и лабораторных проявлений НПР в сопоставлении с результатами теста активации базафилов. Поставленные задачи способствовали достижению поставленной цели. Однако формулировка задач могла бы быть более чёткой.

Положений на защиту 3. Положения, выносимые на защиту, носят описательный характер с акцентом на тест активации базафилов.

В тоже время, в тексте диссертации хорошо представлены предикторы развития аллергических реакций на ПТП у детей, как результат оценки анамнеза, общих клинических методов обследования детей (возраст,

аллергологический анамнез, сопутствующая патология), что заслуживает внимая, как положение, выносимое на защиту, подчёркивающее значимость междисциплинарного взаимодействия – педиатров и фтизиатров.

Нет, несмотря на большой раздел в диссертации, и положения об использовании кластерного анализа и разработанного уравнения логистической регрессии (сведения, о котором вошли в практические рекомендации) для выявления у детей, больных туберкулёзом, наиболее характерных признаков высоко риска лекарственной аллергии. Это, с нашей точки зрения, один из самых значимых разделов диссертации, интересно изложенный в тексте.

Эти дополнения в положения, вынесенные на защиту, в большей степени отражали бы суть полученных результатов и кроме того, легче воспринимались бы при интерпретации фактическими данными.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, интересный. Свидетельствует о том, что практически нет работ по выполненной диссертантом проблеме. Безусловно, представленный анализ свидетельствует о высокой научной и практической значимости работы диссертанта и о его высоком уровне понимания проблемы.

Глава II по характеристике клинических наблюдений и методам исследований дает полное представление о группах наблюдения, включая возрастно-половой анализ, клинические формы заболевания, режимы химиотерапии полную характеристику НПР, дизайн исследования, критерии включения и исключения в исследование, полную характеристику клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Особое внимание уделено постановке теста БАТ с лекарственными препаратами. Представленная схема проведения теста активации базофилов наглядно демонстрирует все этапы его проведения.

Оценка видов НПР у детей как в ретроспективной, так и в проспективной части исследования аналогична, соответствует поставленным задачам работы.

Важно, что автором развитие НПР было сопоставлено с возрастом детей, аллергическими реакциями и заболеваниями в анамнезе и наличием других (не аллергических) сопутствующих хронических заболеваний, особенностями течения и лечения туберкулеза, выраженностью внутрикожных проб с туберкулезными аллергенами, что безусловно повышает репрезентативность полученных результатов.

Представленная статистическая обработка результатов исследования соответствует современным требованиям.

Главы диссертации, посвященные собственным наблюдениям за пациентами, соответствуют поставленным задачам исследования.

В III главе автором полно представлена характеристика нежелательных побочных реакций: спектр, клинические проявления, факторы риска, влияющие на развитие явлений непереносимости аллергического и токсико-аллергического характера. С этой точки зрения важен вывод автора о том, что увеличивали шанс развития аллергических НПР в 3,1 раза – наличие первичного аффекта в легочной ткани, в 2,8 раза – отягощенный аллергологический анамнез В тоже время, ранний возраст, применение препаратов резерва, амикацина в схеме лечения, осложненный/распространенный характер процесса, гиперергические реакции на кожные иммунологические тесты не ассоциировались с повышенным риском аллергических НПР. Интересно мнение автора: с чем это может быть связано? Полученные в этой главе сведения, безусловно важны, так как наличие или отсутствие предикторов НПР позволяет назначить оптимальный вариант схемы химиотерапии.

IV, V главы посвящены основной цели исследования - результатам использования теста активации базофилов (БАТ) для диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом, который является методом диагностики сенсибилизации к лекарственным препаратам. Диссертантом убедительно на статистически подтверждённом уровне обработки результатов исследования доказано, что тест активации базофилов является малоинвазивным, безопасным для пациента, информативным

методом в определении нежелательных побочных реакций за счет выявления скрытой сенсибилизации организма, прежде всего к основным противотуберкулезным препаратам, которые наиболее часто используются во фтизиатрии детского возраста. Большим преимуществом метода БАТ является возможность оценки как IgE-зависимые, так и IgE- независимые механизмы аллергии. Показано прогностическое значение положительного результата БАТ с рифампицином в развитии эозинофилии и гиперферментемии, а также в отношении, положительного теста БАТ на этамбутол при прогнозировании эозинофилии, по другим ПТП достоверных прогностических данных, по данным автора, не получено. В тоже время, в Табл.6 -представлены результаты тестирования сенсибилизации к противотуберкулёзным препаратам методом БАТ, в которой, кроме рифампицина и этамбутола высока доля положительных результатов представлена и на амикацин, и на левофлоксацин, и на пиразинамид (в сравнении и с рифампицином и этамбутолом). Как это можно интерпретировать?

В целом, тест активации базофилов позволяет эффективно прогнозировать нежелательные побочные реакции и выявлять препарат-виновник. Нельзя не согласиться с автором, что применение малоинвазивных и безопасных диагностических методов особенно актуально в детской практике. Лабораторная диагностика с помощью теста доступна к назначению врачами любой специальности, не требует проведения большого количества дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

Особое внимание привлекает прогнозирование аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты на основе теста активации базофилов (V глава). Диссертант провел кластерный анализ для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций с выделением 3 кластеров: без побочных реакций; токсические реакции; аллергические и токсико-аллергические реакции. По данным диссертанта использование кластерного анализа позволяет выявить наиболее характерные признаки детей, больных туберкулезом, с высоким риском лекарственной аллергии. У

этих детей часто выявляются аллергические реакции в анамнезе, повышенный уровень эозинофилов, положительный тест активации базофилов на противотуберкулезные препараты, что в сочетании с повышением трансаминаз свидетельствует о токсико-аллергическом поражении.

Разработанное уравнение логистической регрессии, позволяет предсказать наличие лекарственной аллергии на противотуберкулезный препарат у больных туберкулезом.

Подтверждением прогностического значения БАТ в сочетании с аллергическими реакциями в анамнезе явилось составленное на их основе уравнение логистической регрессии, позволяющее с высокой долей вероятности прогнозировать риск аллергических и токсико-аллергических реакций на препараты (чувствительность 100%, специфичность 85,7%).

Глава VI – Обсуждение результатов представлена как заключение по диссертации. В ней отражены основные положения и результаты всех разделов диссертации.

В целом, достоинством работы является изучение и научное обоснование сенсибилизации организма пациента детского возраста к противотуберкулёзным препаратам с позиции оценки клинико-иммунологических и лабораторных проявлений НПР в сопоставлении с результатами тест активации базофилов (БАТ), который является современным методом для выявления аллергии к лекарственным препаратам с учётом максимальной приближенности к патогенетическим механизмам иммунных реакций.

Результаты исследования позволяют по-новому решить задачу по совершенствованию методов диагностики и профилактики лекарственной аллергии на противотуберкулёзные препараты при применении многокомпонентной схемы химиотерапии у детей, больных туберкулёзом.

В работе представлен кластерный анализ, позволяющий выявить высокий риск лекарственной аллергии у пациентов, который определяет оптимальный вариант формирования схемы химиотерапии и, соответственно повышает её эффективность. Такой подход к решению задачи позволяет

существенно уменьшить отмены химиотерапии из-за НПР, предупредить тяжелые реакции на противотуберкулёзные препараты, уменьшить необходимость применение патогенетической терапии для их купирования.

Аналогов этому исследованию в доступной литературе нет.

Стилистические, технические погрешности и недостатки работы, которые перечислены по ходу отзыва, не являются принципиальными для общей положительной оценки результатов исследования.

Результаты исследования позволили автору осуществить поставленную цель. Представлено научное обоснование путей повышения эффективности химиотерапии туберкулёза у детей. Разработка и внедрение новой методики - теста активации базофилов (БАТ) дают важную информацию для врачей фтизиатров в плане дифференцированного подхода к химиотерапии указанной группы пациентов и, соответственно, к повышению его эффективности.

Диссертационную работу завершают обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. При обсуждении результатов кратко оценены полученные данные. Выводы носят описательный характер, некоторые можно было бы конкретизировать, но, в целом, в полной мере отражают суть диссертации и практическую значимость работы.

Таким образом, выводы, научные положения, достоверность, научная и практическая новизна полученных результатов обоснованы.

Практические рекомендации сформулированы с учётом результатов исследования, могут быть рекомендованы для более широкого внедрения в работу практических учреждений фтизиатрической службы.

Чувствуется личный вклад автора при проведении работы, владение материалом диссертации.

Материалы диссертации изложены в 9 публикациях, включая патент, в том числе 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК для публикаций основных положений диссертаций на соискание учёных степеней. В работах отражены основные положения диссертации. Этих работ достаточно для ознакомления

специалистов с материалами и выводами настоящего научного исследования, для суждения об обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, а также для общей оценки работы и оценки её соответствия искомой степени.

Автореферат соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

Заключение

Диссертация Мотова Игоря Юрьевича «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом», выполненная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 «Педиатрия» и 3.1.26 «Фтизиатрия», является завершённой научно-квалификационной работой, в ходе выполнения которой решена актуальная научная задача – по совершенствованию диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулёзные препараты у детей больных туберкулёзом с учётом выявления клинико-иммунологических и лабораторных проявлений НПР в сопоставлении с результатами теста активации базофилов, что представляет высокую значимость для теоретической и практической фтизиатрии детского возраста.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует 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 ее автор, Мотов Игорь Юрьевич, заслуживает присуждения учёной степени

кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21 «Педиатрия» (медицинские науки). и 3.1.26 «Фтизиатрия» (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующая детско-подростковым отделом

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,

доктор медицинских наук 14.01.16. («Фтизиатрия»),

профессор Овсянкина Елена Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru; e-mail: cniit@ctri.ru; тел.: +7 499 785-90-19)

«21» 01 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Овсянкиной Елены Сергеевны удостоверяю,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,

к.п.н. Золотова Наталья Владимировна