

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу Мясниковой Т.Н.
«Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности «3.2.7. Иммунология»

Актуальность темы диссертационной работы

Лекарственная гиперчувствительность занимает важное место среди проблем современной медицины, так как её проявления могут вызывать серьёзные угрозы здоровью пациентов, включая анафилаксию, токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона. Необходимо отметить, что лекарственная аллергия является самой проблемной сферой клинической аллергологии. Это обусловлено многообразием клинических проявлений (отсутствие конкретной нозологии), разнообразием патогенеза реакций, огромным количеством групп лекарственных средств, отсутствием достоверных эпидемиологических данных по распространенности лекарственной гиперчувствительности, большими трудозатратами на диагностику лекарственной аллергии, отсутствием четких алгоритмов и недостаточностью отечественных согласительных документов, протоколов обследования.

На сегодняшний день диагностика лекарственной гиперчувствительности остаётся сложной задачей, так как требуется учитывать как иммунологические механизмы, так и особенности метаболизма препаратов. Неправильная диагностика может привести как к отказу от жизненно важных лекарств, так и к повторным аллергическим реакциям, часто с более тяжёлыми последствиями. В этом контексте диссертационная работа Мясниковой Т.Н. является своевременной и актуальной. Необходимо отметить, что постоянный интерес аллергологов к теме (выступления на аллергологических форумах, школах, семинарах), отсутствие знаний у неспециалистов подтверждают актуальность темы работы.

Разработка новых алгоритмов диагностики, ориентированных на использование современных методик и учёт фармакокинетических характеристик препаратов, внедрение опросника, позволяет повысить точность диагностики, сократить время на её проведение и уменьшить риск осложнений.

При прочтении и обсуждении Мясникова Т.Н. поражает владением практическим и теоретическим материалом. В ходе проведенного исследования автор рассмотрела пациентов с разных позиций, уделив внимание как патогенетическим, так и клиническим аспектам. Личный вклад автора несомненный.

Соответствие темы диссертационной работы научной специальности

В диссертационной работе были проведены исследования для изучения иммунологических механизмов, участвующих в развитии лекарственной аллергии, разработки методов её диагностики, что полностью соответствует научной специальности «3.2.7 Иммунология»: п. 5 Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п. 6 Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Основные результаты диссертационной работы

Диссертация Т.Н. Мясниковой содержит значимые результаты, которые можно охарактеризовать как научно обоснованные и практически применимые. Автор подробно описывает типы реакций гиперчувствительности (немедленного и замедленного типов), что позволяет точно дифференцировать их на основе клинической картины.

В рамках исследования проанализирован спектр лекарственных препаратов, вызывающих лекарственную гиперчувствительность, в зависимости от патогенетического механизма ее развития, и выделены ключевые группы лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих лекарственную гиперчувствительность. В этих группах проведен анализ половозрастных особенностей, выделены конкретные лекарственные препараты внутри группы, наиболее часто вызывающие лекарственную гиперчувствительность, оценены соотношения клинических проявлений, учитывая механизмы ее развития, определены факторы риска развития лекарственной гиперчувствительности в

отдельных случаях, установлена диагностическая значимость методов диагностики лекарственной аллергии *in vivo* для отдельных групп препаратов. С помощью тестирования *in vivo* идентифицированы антигенные детерминанты лекарственных препаратов в отдельных группах препаратов, отвечающие за перекрестные аллергические реакции, что позволило выделить лекарственные препараты внутри группы для дальнейшего применения.

Опросник, созданный в результате проведенной диссертационной работы, является валидным. Его можно считать разработанным инструментом, который позволяет облегчить процесс сбора данных и улучшить точность диагностики.

В результате проведенной работы автором были предложены алгоритмы диагностики лекарственной гиперчувствительности, учитывающие предполагаемые механизмы ее развития.

Таким образом, полученные результаты являются значительным вкладом в решение проблемы диагностики лекарственной гиперчувствительности и имеют высокую практическую ценность.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов работы подтверждена статистическими методами. Работа основана на интеграции данных клинического обследования, кожного тестирования и провокационных тестов, что обеспечивает многоуровневый подход к изучению проблемы.

Автор строго соблюдает методологические подходы на всех этапах исследования, что исключает возможность систематических ошибок. Использование проверенных диагностических методик и современных инструментов анализа, оценка перекрёстной сенсibilизации, делает результаты воспроизводимыми и надёжными.

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна диссертационной работы Т.Н. Мясниковой несомненна и заключается в комплексном подходе к диагностике лекарственной гиперчувствительности, включающем использование кожных тестов, провокационного тестирования и современных аналитических методов.

Автором впервые разработаны алгоритмы диагностики лекарственной аллергии с учётом предполагаемых механизмов гиперчувствительности. Отдельно разработан алгоритм для диагностики лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам, в развитии которой участвуют не иммунные механизмы, что отвечает за особенности подходов к диагностике в данном случае.

Показана роль боковой цепи бета-лактамовых антибиотиков как ключевой аллергенной детерминанты, ответственной за перекрёстные реакции.

Впервые описаны клинические особенности лекарственной гиперчувствительности в зависимости от групп лекарственных препаратов-триггеров, что позволило выявить препараты с наименьшим риском развития гиперчувствительности.

Впервые создан инструмент для систематизации сбора фармакологического анамнеза, который позволяет упростить диагностический процесс, повысить точность, исключив лекарственную аллергию уже на этапе сбора анамнеза.

Эти результаты существенно расширяют научные знания о патогенезе и клинических проявлениях лекарственной гиперчувствительности.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в углублении понимания механизмов развития лекарственной гиперчувствительности и её клинических проявлений. Автор дополнил существующую теорию гиперчувствительности новыми данными о роли фармакокинетических и иммунологических факторов, влияющих на развитие реакций.

Основные теоретические достижения включают уточнение патогенеза немедленных и замедленных типов лекарственной гиперчувствительности; выделение ключевых перекрёстных аллергенов для групп лекарственных препаратов, что позволяет прогнозировать риск развития лекарственной гиперчувствительности среди лекарственных препаратов, содержащих перекрестные антигенные детерминанты.

Несомненную теоретическую значимость диссертационного исследования имеет разработка алгоритмов диагностики лекарственной аллергии, основанных на

современных представлениях о взаимодействии лекарственных средств с иммунной системой.

Полученные автором результаты создают базу для дальнейших исследований и разработок в области диагностики лекарственной аллергии.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности непосредственного применения результатов в клинической практике. Основные достижения диссертации имеют важное прикладное значение.

Разработанные автором алгоритмы диагностики позволяют стандартизировать подходы к выявлению лекарственной гиперчувствительности, сокращая сроки диагностического этапа и снижая риск осложнений.

Научно-практическое значение диссертационного исследования заключается также в оценке диагностической значимости кожных тестов и провокационного тестирования, что позволяет врачам выбирать оптимальные методы диагностики для конкретных групп препаратов, определять лекарственные препараты, с которыми целесообразно провести тестирование.

Результаты проведенного исследования позволили разработать специализированный инструмент - опросник для пациента, вопросы которого позволяют тщательно и полно осуществить сбор фармакологического анамнеза. Применение опросника позволяет оптимизировать процесс диагностики, с высокой точностью выявить триггерные препараты.

Таким образом, внедрение результатов исследования в клиническую практику позволяет минимизировать риск необоснованных ограничений в применении жизненно важных препаратов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Мясниковой Т.Н. имеет чёткую и логичную структуру. Она включает введение, обзор литературы, описание методологии исследования, анализ полученных результатов, их обсуждение и выводы. Диссертация изложена на 294 страницах печатного текста, содержит 31 таблицу и

74 рисунка. Список литературы включает 328 источников (26 отечественных, 302 зарубежных).

В главе «Обзор литературы» широко представлена информация о проблеме лекарственной гиперчувствительности в современной медицине, патогенезе, классификации; отражены особенности лекарственной гиперчувствительности на отдельные группы лекарственных препаратов. Объем научного обзора - достаточный для обоснования необходимости проведения настоящего исследования. В главе «Материалы и методы» описаны использованные в ходе диссертационной работы современные методы исследования. Представлены отработанные концентрации лекарственных препаратов для проведения кожного тестирования, принципы проведения провокационного дозируемого теста. Работа выполнена на высоком методологическом уровне. В главе «Результаты» автор представил данные проспективного исследования о соотношении лекарственной гиперчувствительности в зависимости от патогенеза реакции, лекарственных препаратов, отвечающих за развитие реакции. В выделенных группах лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих лекарственную аллергию, проведен детальный анализ половых и возрастных особенностей дебюта реакции, оценен спектр причинно-значимых лекарственных препаратов и риск развития аллергических реакций на некоторые из них. Приведены результаты проведенного провокационного тестирования с лекарственными препаратами *in vivo*. Определена информативность кожного тестирования с лекарственными препаратами, включая чувствительность и специфичность данного метода. В результате проведенного кожного тестирования определены лекарственные препараты с наименьшим и наибольшим риском развития лекарственной гиперчувствительности. Описание результатов представлено логично и грамотно. В главе «Обсуждение» проведен анализ полученных результатов проведенного масштабного исследования. Представлен разработанный опросник и алгоритмы обследования пациентов с подозрением на наличие лекарственной аллергии в зависимости от предполагаемого патогенеза реакции. Выводы четко сформулированы и обоснованы результатами проведенного исследования. Текст диссертации содержит достаточное количество иллюстраций, таблиц, что облегчает

восприятие материала и подчёркивает научную обоснованность сделанных выводов.

Основные результаты диссертационной работы полностью отражены в 34 публикациях, в том числе в 22 статьях в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; подготовлено 5 монографий, зарегистрирован 1 патент; опубликовано 6 статей в периодической научной печати.

Работа написана на высоком научном уровне, соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук и отражает глубокое знание автором исследуемой темы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Мясниковой Т.Н. «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии: впервые определено соотношение клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности в зависимости от механизмов развития; установлен спектр лекарственных препаратов, вызывающих лекарственную гиперчувствительность; выбраны группы лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих лекарственную аллергию; в этих группах выделены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности; определена диагностическая значимость тестов *in vivo* для диагностики лекарственной аллергии; разработан опросник для пациента с лекарственной гиперчувствительностью и алгоритмы обследования пациентов с лекарственной гиперчувствительностью в зависимости от механизма ее развития.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 26.01.2023 г. №101, от 25.01. 2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Официальный оппонент
заместитель руководителя по науке
НИИ педиатрии и охраны здоровья детей
Научно-клинического центра №2
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор РАН



Вишнева Елена Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН
Вишневой Елены Александровны заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук



Михайлова Анна Андреевна

05

2025 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

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>