

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 исследования

Актуальность темы обусловлена значительным увеличением числа аллергических реакций на лекарственные препараты, особенно в условиях массового использования новых медикаментов и увеличения числа пациентов с хроническими заболеваниями. Отмечено, что частота побочных реакций на лекарства составляет около 10% среди пациентов, проходящих стационарное лечение, что подчеркивает высокую медицинскую значимость темы исследования.

Необходимо отметить, что реакции лекарственной аллергии могут быть различной степени тяжести и, к сожалению, приводить к тяжелым осложнениям или даже летальным исходам. В настоящее время нет методов диагностики лекарственной аллергии, которые могли бы профилактировать развитие таких осложнений. Но наши усилия должны быть направлены на то, чтобы не допускать развития повторных реакций на одну и ту же группу лекарственных препаратов, которые могут иметь более тяжелые проявления по сравнению с первичной реакцией.

Современные медицинские подходы требуют разработки высокоточных методов диагностики лекарственной гиперчувствительности, что позволяет минимизировать риски и избежать потенциально опасных для жизни пациентов осложнений. Кроме этого, возникают сложности в выявлении лекарственного препарата – триггера при одномоментном применении большого количества лекарственных препаратов.

Диссертационная работа посвящена детальному исследованию подходов к диагностике лекарственной гиперчувствительности, которая представляет собой серьезную проблему современной медицины. Автор подчеркивает, что с гиперчувствительностью к лекарствам сталкиваются врачи всех специальностей, и это обуславливает актуальность и востребованность исследований, направленных на повышение точности и безопасности диагностики.

Соответствие темы диссертации научной специальности

В диссертационной работе были проведены исследования, которые ориентированы на изучение иммунологических механизмов, приводящих к развитию лекарственной гиперчувствительности, и методов её диагностики, что полностью соответствует научной специальности «3.2.7 Иммунология»: пункты №5 Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; №6 Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Основные результаты диссертационной работы

В диссертационной работе автором достигнуты значительные результаты, которые можно выделить по следующим направлениям.

Проведена систематизация клинических проявлений ЛГ, учитывающая особенности реакций лекарственной гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типов, что позволяет более точно подбирать диагностические процедуры для пациентов с лекарственной гиперчувствительностью.

Идентифицированы триггерные группы лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих лекарственную гиперчувствительность. Показано, что основными причинно-значимыми аллергенами являются бета-лактамы

антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты периферического действия, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.

Оценены методы диагностики лекарственной аллергии *in vivo*. В диссертационной работе проведен глубокий анализ провокационных тестов с лекарственными средствами, таких как кожные тесты и провокационное дозируемое тестирование, что позволило установить чувствительность и специфичность этих методов для диагностики лекарственной гиперчувствительности/аллергии на различные группы препаратов.

На основании проведенной диссертационной работы разработаны алгоритмы диагностики, основанные на предполагаемых механизмах развития лекарственной гиперчувствительности, что является одним из ключевых результатов. Созданные алгоритмы способствует стандартизации диагностических процедур, оптимизации работы врача аллерголога-иммунолога и снижению риска повторных реакций.

Достоверность полученных результатов

Результаты исследования подтверждены строгим соблюдением методологии и статистического анализа, что обеспечило высокую достоверность выводов. Выборка пациентов была репрезентативной, а методы диагностики *in vivo* были выбраны с учетом последних достижений в области аллергологии и клинической иммунологии. Все этапы исследования проводились с использованием современных методик, что позволяет считать результаты работы воспроизводимыми и обоснованными.

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна работы диссертанта заключается в разработке и обосновании новых диагностических алгоритмов для выявления лекарственной гиперчувствительности, лекарственной аллергии. Автор проанализировал

большой объем данных, полученных в результате проспективного исследования, что является неоспоримым преимуществом проведенной работы.

Автор впервые выполнил комплексный анализ, включающий оценку диагностической значимости кожных тестов *in vivo* для таких распространенных групп препаратов, как бета-лактамы, антибиотики, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, миорелаксанты периферического действия. По результатам провокационного дозируемого тестирования с нестероидными противовоспалительными препаратами определены лекарственные средства наиболее безопасные для применения при лекарственной гиперчувствительности немедленного типа на данную группу препаратов.

Дополнительно, разработанный алгоритм диагностики с учетом фармакокинетики препаратов и предложенный опросник для сбора анамнеза представляют собой значительный вклад в практическую медицину.

Теоретическая значимость работы

Полученные автором результаты имеют высокую теоретическую значимость и существенно расширяют понимание механизмов и клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в разработке основ для дальнейших исследований в области диагностики лекарственной гиперчувствительности, что способствует более точному определению ее патогенеза.

Полученные автором данные могут служить основой для углубленного изучения фармакокинетических и иммунологических механизмов, лежащих в основе аллергических реакций на лекарственные препараты.

Научно-практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы имеют важное научно-практическое значение, поскольку создание конкретных диагностических рекомендаций для

врачей, которые позволяют более точно диагностировать лекарственную гиперчувствительность, избегать необоснованных запретов на применение важных для пациента препаратов, профилактировать развитие повторных реакций, которые могут иметь более тяжелое течение.

Важно подчеркнуть практическую значимость полученных результатов для работы врача аллерголога-иммунолога, что делает ее полезной для специалистов в этой области. Но врачи других специализаций также в своей практической деятельности сталкиваются с пациентами с лекарственной гиперчувствительностью, что подчеркивает важность этой работы для современной медицины.

Результаты проведенного исследования уже нашли свое применение в отделениях ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России, что подтверждает их практическую ценность.

Применение разработанного опросника позволит оптимизировать работу врача аллерголога-иммунолога с пациентами с лекарственной гиперчувствительностью, которые относятся к одной из самых сложных когорты больных для диагностики и лечения.

Внедрение разработанных методов диагностики позволяет повысить качество медицинской помощи и сократить риск осложнений, связанных с неправильным применением лекарственных препаратов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация выполнена по общепринятому плану. Работа включает пять основных глав, охватывающих обзор литературы, методологическую часть, анализ результатов, их обсуждение и выводы. Структура работы логически выстроена и последовательно раскрывает основные аспекты исследования, что позволяет полноценно оценить достигнутые результаты.

Диссертация изложена на 294 страницах печатного текста, содержит и состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа включает 31 таблицу и 74 рисунка. Библиографический указатель включает 328 источников (26 отечественных, 302 зарубежных).

Подробный анализ литературы демонстрирует глубокое знание проблемы автором и его способность критически оценивать существующие методы диагностики лекарственной гиперчувствительности.

В главе «Материалы и методы» проведено подробное описание применяемых методов обследования, включая методику проведения тестирования *in vivo*, отработанные концентрации лекарственных препаратов для кожного тестирования.

В главе «Результаты» описаны полученные данные по клиническим проявлениям, лекарственным препаратам - триггерам. В дальнейшем выделены группы пациентов в зависимости от лекарственного препарата триггера, наиболее часто вызывающего лекарственную аллергию, и проанализированы данные в этих группах (частота встречаемости в зависимости от пола и возраста, анализ клинических проявлений и причинно-значимых лекарственных препаратов в анализируемой группе), оценена диагностическая значимость кожного тестирования, определены лекарственные препараты внутри выделенных групп, имеющие наибольший риск развития лекарственной гиперчувствительности.

В главе «Обсуждение» представлен анализ собственных результатов и их сравнительный анализ с результатами других исследовательских работ.

Выводы логичны, обоснованы, вытекают из результатов проделанной работы. Сформулированные положения подкрепляют научную ценность проделанной работы.

По теме диссертации опубликовано в 34 публикациях, в том числе 22 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 монографий, 1 патент, 6 статей в периодической научной печати.

Обобщая вышесказанное, следует подчеркнуть масштабность проделанной работы, научную новизну. Важно отметить несомненную значимость проведенного исследования для практического здравоохранения и возможность применения полученных данных в повседневной практике врачами аллергологами-иммунологами. Положения, выносимые на защиту, выводы обоснованы, аргументированы, подкреплены хорошо описанными клиническими примерами с информативными фотографиями, статистической обработкой полученных результатов.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

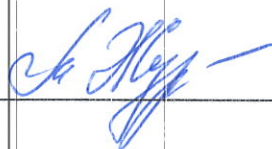
Диссертация Мясниковой Т.Н. «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии: определены лекарственные препараты, наиболее часто вызывающие лекарственную гиперчувствительность; установлен спектр клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности; проведен подробный анализ в сформированных группах пациентов в зависимости от лекарственных препаратов-триггеров лекарственной гиперчувствительности;

установлены лекарственные препараты с наилучшим профилем безопасности; разработаны и обоснованы диагностические алгоритмы.

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 30.07.2014 г. №723, 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:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)



Журавлева М.В.

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская О.Н.

« 21 » 03 2025 г.

Контактная информация:

Почтовый адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2,

Телефон: (495) 609-14-00; E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

Сайт: www.sechenov.ru