

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный
педиатрический медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских
наук, профессор



Д.О. Иванов

_____ 2025 г.

Отзыв

о научно-практической значимости диссертационной работы Мясниковой Татьяны Николаевны «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология»

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность исследования лекарственной гиперчувствительности обусловлена многими факторами, важными как с медицинской, так и с социально-экономической точки зрения.

В современных условиях, когда расширяется ассортимент лекарственных средств и увеличивается их доступность для населения, частота случаев лекарственной гиперчувствительности растет, что делает проблему крайне актуальной для более глубокого изучения механизмов ее возникновения и развития надежных методов диагностики.

Лекарственная гиперчувствительность включает в себя как иммунологически-опосредованные реакции (лекарственная аллергия), так и неиммунологические реакции (неаллергическая лекарственная гиперчувствительность), причем обе формы могут проявляться тяжелыми клиническими симптомами, вплоть до летального исхода.

Особую сложность представляет диагностика лекарственной гиперчувствительности, поскольку симптомы могут быть разнообразными и похожими на многие другие состояния, что требует точных и надежных методов для верификации диагноза. Однако диагностировать такие реакции и точно определить причинно-значимый препарат зачастую затруднительно, что обусловлено сложностью иммунологических процессов и различной скоростью их проявления.

Лекарственная гиперчувствительность представляет собой сложную проблему, с которой сталкиваются врачи различных специальностей. Диссертационная работа Мясниковой Т.Н. посвящена созданию системных подходов и разработке алгоритмов для диагностики лекарственной гиперчувствительности.

Лекарственная гиперчувствительность затрагивает не только пациентов, но и систему здравоохранения в целом. Диссертационная работа Мясниковой Т.Н. посвящена внедрению индивидуализированных методов диагностики лекарственной гиперчувствительности, основанных на глубоком понимании механизмов ее развития и специфических особенностей взаимодействия лекарственных препаратов с организмом пациента.

Исследование имеет важное значение для дальнейшего развития клинической аллергологии и иммунологии и может стать основой для формирования новых клинических рекомендаций, улучшения методов диагностики и лечения лекарственной гиперчувствительности, а также оптимизации социально-экономических аспектов медицинской помощи пациентам с лекарственной гиперчувствительностью.

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»: пункт 5 — Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; пункт 6 — Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Основные результаты диссертационной работы

В проспективном исследовании были проконсультированы 2213 пациентов, обратившихся в отделение иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России с 2016-2022 гг. с предположительным диагнозом лекарственная гиперчувствительность. После сбора фармакологического анамнеза лекарственная гиперчувствительность исключена у 58% пациентов. У 928 пациентов можно было предположить лекарственную гиперчувствительность. Сформированы группы пациентов на основе фармакологического анамнеза и клинических данных: 650 пациентов с лекарственной гиперчувствительностью немедленного типа, 293 пациента с лекарственной аллергией замедленного типа и 6 пациентов с иммунокомплексными реакциями. В сформированных группах оценены возраст дебюта реакции, соотношение мужчин и женщин, спектр причинно-значимых лекарственных препаратов и клинических проявлений перенесенных реакций. Проведенный анализ позволил сформировать группы пациентов в зависимости от групп лекарственных препаратов, вызывающих лекарственную гиперчувствительность. В выделенных группах лекарственных препаратов определены конкретные лекарственные препараты – триггеры, клинические проявления, оценены результаты проведенного тестирования с лекарственными препаратами, риски развития лекарственной аллергии.

В диссертационной работе автором установлена диагностическая значимость, чувствительность и специфичность кожного тестирования с различными лекарственными препаратами. Кожные тесты показали высокую специфичность для всех групп лекарственных препаратов, что делает их надежным методом для подтверждения наличия лекарственной аллергии при соблюдении методики проведения, применяя подобранные концентрации лекарственных препаратов. Чувствительность тестов варьирует в зависимости от типа аллергии и группы лекарственных препаратов. Комбинация различных видов кожных тестов (прик-тесты и внутрикожные тесты) может повышать чувствительность диагностики. Показано, что кожные тесты могут давать ложноотрицательные результаты, что подчеркивает необходимость разработки комбинированных схем диагностики, включающих провокационный дозируемый тест.

Таким образом, кожные тесты являются ценным инструментом в диагностике лекарственной аллергии, обладающим высокой специфичностью и адаптивной чувствительностью, особенно при комбинированном применении

различных методов тестирования. Но в определенных ситуациях необходимо использовать провокационный дозируемый тест, как правило, с целью исключения лекарственной аллергии, а не подтверждения.

Далее автором разработаны несколько алгоритмов диагностики лекарственной гиперчувствительности: алгоритм диагностики немедленных аллергических реакций на лекарственные препараты, такие как анафилаксия, крапивница и ангиоотек; алгоритм диагностики лекарственной аллергии замедленного типа, основанный на определении замедленных реакций, которые могут проявляться через несколько часов или дней после приема лекарственного препарата, таких как макулопапулезная экзантема или другие кожные реакции, и алгоритм диагностики лекарственной гиперчувствительности немедленного типа к нестероидным противовоспалительным препаратам, который предназначен для выявления аллергических реакций на данную группу лекарственных препаратов, учитывая особенности реактивности.

Эти алгоритмы обеспечивают систематический подход к диагностике и управлению лекарственной гиперчувствительностью, позволяя индивидуализировать методы диагностики лекарственной аллергии к каждому пациенту в зависимости от типа аллергической реакции и специфики лекарственного препарата. Алгоритмы диагностики лекарственной гиперчувствительности / лекарственной аллергии помогают в определении вида реакции и выявлении лекарственного препарата-триггера, а также позволяют провести персонифицированное обследование пациента.

Разработанный опросник для пациента с лекарственной аллергией позволяет оптимизировать сбор фармакологического анамнеза и уменьшить время консультации.

Разработанные методические рекомендации и алгоритмы диагностики были утверждены и внедрены в практику, что способствовало улучшению управления пациентами с лекарственной аллергией и повышению безопасности лекарственной терапии.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов Т.Н. Мясниковой не вызывает сомнений. Диссертационная работа выполнена на современном уровне, для написания которой проведено достаточное количество наблюдений с

использованием доказательной базы с применением доступных на сегодняшний день методов обследования.

Достоверность полученных результатов базируется на многофакторном анализе фактических данных обследования пациентов репрезентативной выборки с использованием обоснованных методологий, современных методик сбора и статической обработки полученных результатов с учетом целей и задач проведенного исследования.

Полученные автором экспериментальные данные обработаны с применением адекватных статистических методов и достоверны. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Т.Н. Мясникова непосредственно участвовала в проведении всех этапов диссертационного исследования, лично участвовала в постановке диагностических тестов, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по теме выполненных работ.

Научная новизна диссертационной работы

Результаты диссертационной работы обладают несомненной новизной. Научная новизна исследования заключается в нескольких ключевых аспектах.

Впервые проведен систематический анализ пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, проживающих в различных регионах России, на основе фармакологического анамнеза, клинических характеристик, проведенного тестирования. Это позволило охарактеризовать особенности течения лекарственной гиперчувствительности, выявить особенности пола и возраст появления первой реакции на лекарственные препараты.

Оценена диагностическая значимость кожного тестирования *in vivo* с использованием различных лекарственных препаратов, включая бета-лактамы антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты периферического действия, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества и противогрибковые препараты из группы азолов.

Определены перекрестные антигенные детерминанты внутри группы бета-лактамов для лекарственной аллергии немедленного и замедленного типов, что позволяет сузить запрет на применение лекарственных препаратов из группы антибиотиков, что имеет большое клиническое значение.

Впервые созданы алгоритмы для диагностики лекарственной гиперчувствительности, основанные на предполагаемых механизмах развития реакций и клинических проявлениях. Эти алгоритмы оптимизируют процесс диагностики и облегчают выбор подходящей стратегии лечения для каждого конкретного случая.

Эти результаты не только вносят вклад в научное понимание лекарственной гиперчувствительности, но и предоставляют практические инструменты для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с лекарственной аллергией.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается в углублении знаний о механизмах лекарственной гиперчувствительности, оптимизации подходов к диагностике лекарственной гиперчувствительности.

Исследование предоставило базу данных, которая позволяет практическому врачу точнее определять необходимый объем тестирования, исходя из предполагаемого причинно-значимого лекарственного препарата и клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности. Это способствует точности диагностических и лечебных мероприятий, снижая риск нежелательных реакций и улучшая исходы для пациентов. Диссертационная работа расширяет представления о механизмах аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты, в частности, были определены антигенные детерминанты бета-лактамовых антибиотиков. Это позволяет сузить список противопоказаний к применению этих препаратов, что критически важно для клинической практики.

Т.Н. Мясникова систематизировала подходы к ведению пациентов с различными проявлениями лекарственной аллергии, с учетом спектра причинно-значимых лекарственных препаратов и клинические проявления лекарственной аллергии. Это способствует более индивидуализированному и эффективному подходу к каждому случаю.

Разработанные автором алгоритмы диагностики различных типов лекарственной аллергии предоставляет врачам конкретные методические инструменты для определения типа гиперчувствительности и выбора стратегии лечения, что является новым шагом в стандартизации процесса диагностики лекарственной аллергии.

Результаты вносят значительный вклад в теоретическую базу медицины, предоставляя новые данные для понимания механизмов лекарственной гиперчувствительности и разработки целевых подходов к лечению и предотвращению аллергических реакций.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость диссертационной работы обширна и многоаспектна, что выражается в нескольких ключевых пунктах.

Исследование позволяет практическим врачам более точно определять объем необходимого тестирования, исходя из предполагаемого причинно-значимого лекарственного препарата и клинических проявлений, что способствует более эффективному и безопасному лечению пациентов.

Работа расширила знания о специфических антигенных детерминантах различных лекарственных препаратов, что позволяет сузить список противопоказаний к их применению и снизить риск развития аллергических реакций.

Созданные алгоритмы диагностики лекарственной аллергии в зависимости от предполагаемого механизма и клинических проявлений значительно улучшают процесс установления диагноза и выбора метода лечения, что повышает качество медицинской помощи.

Разработанный опросник для пациента с предполагаемой лекарственной аллергией позволяет получить данные о перенесенной реакции, выделить предполагаемый лекарственный препарат-триггер. При заполнении опросника пациент вспоминает новые данные о перенесенной реакции, которые позволяют ее более подробно охарактеризовать и определить объем необходимого обследования. Внедрение опросника позволяет сократить время консультации врача аллерголога-иммунолога, что имеет огромное практическое значение.

Описанные в диссертационной работе Т.Н. Мясниковой клинические примеры позволяют врачу аллергологу-иммунологу проанализировать конкретные случаи и применить свои знания в своей клинической практике, что подчеркивает большую практическую значимость работы для врачей аллергологов-иммунологов, на которых лежит большая ответственность в определении спектра лекарственной аллергии и обозначении в заключении лекарственных препаратов, которые запрещены для применения, и, с другой

стороны, которые можно применять в дальнейшем. В описании клинических примеров отражены возможности обследования пациентов с лекарственной аллергией в настоящее время и подробно показаны результаты тестирования, подтвержденные фотоматериалами.

Результаты исследования были внедрены в клиническую практику, что послужило основанием для создания и обновления ряда федеральных и ведомственных клинических рекомендаций, направленных на улучшение ведения пациентов с лекарственной аллергией. Эти рекомендации используются как аллергологами-иммунологами, так и врачами смежных специальностей.

Материалы исследования применяются в обучении студентов, ординаторов, аспирантов и врачей на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования, что способствует повышению квалификации специалистов и распространению новых знаний в области аллергологии и иммунологии.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Т.Н. Мясниковой построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих описание материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы.

Диссертационная работа изложена на 294 страницах печатного текста, включает 31 таблицу и 74 рисунка. Библиографический указатель включает 328 источников (26 отечественных, 302 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цели и задачи, положения, выносимые на защиту, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В обзоре литературы отражены последние представления по рассматриваемым в работе вопросам: эпидемиология и причины развития лекарственной гиперчувствительности; классификация побочных реакций на лекарственные препараты; патогенез лекарственной аллергии; лекарственные препараты – аллергены; диагностика лекарственной аллергии; причинно-значимые лекарственные препараты; бета-лактамы; антибиотки; нестероидные противовоспалительные препараты; лекарственные препараты, применяемые в интраоперационном периоде; йодсодержащие рентгеноконтрастные средства и флуконазол.

В разделе «Материалы и методы» дано подробное описание методов исследования: дизайн исследования (этапы) и группы больных, методы клинического обследования, методы аллергологического обследования, методы тестирования с лекарственными препаратами, кожные тесты с лекарственными препаратами, провокационные дозируемые тесты с лекарственными препаратами и методы статистического анализа.

В главе, посвящённой результатам исследования, автор проводит анализ группы пациентов с диагнозом лекарственная гиперчувствительность в зависимости от предполагаемого причинно-значимого лекарственного препарата и клинических проявлений. Представлен анализ демографических и клинических данных пациентов с предполагаемым диагнозом лекарственная гиперчувствительность, клинических проявлений, причинно-значимых лекарственных препаратов при лекарственной гиперчувствительности немедленного и замедленного типов; анализ демографических, клинических данных, информативности кожного тестирования *in vivo* у пациентов с лекарственной аллергией к определенным группам лекарственных препаратов (бета-лактамы, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, лекарственные препараты, применяемые в интраоперационном периоде, йодсодержащие рентгенконтрастные средства, флуконазол).

Представлены блестящие клинические примеры, демонстрирующие применение разработанных алгоритмов на практике.

В разделе «Обсуждение» приводится анализ и сопоставление результатов с аналогичными работами других научных коллективов. Следствием подробного и аргументированного обсуждения результатов являются выводы, которые логично вытекают из изложенного материала и отвечают на вопросы, сформулированные в задачах исследования.

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций, 5 монографий, 1 патент и 6 статей в периодической научной печати. Результаты отражены в докладах и выступлениях автора на конференциях.

Таким образом, достоверность полученных данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений. Оценивая в целом качество изложения и содержание диссертации, следует подчеркнуть, что ее выводы, научная новизна, практическая значимость в полной мере отвечают цели и

задачам исследования. Основные положения и выводы в процессе описания хорошо аргументированы, учитывают современное состояние вопроса по данным научной литературы, подкреплены статистическими выкладками и иллюстративным материалом в форме таблиц и рисунков.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Значимых замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В порядке дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Лекарственная аллергия может быть связана с продуктами метаболизма в организме лекарственного препарата. В этой ситуации на сколько использование аппликационных и прик-тестов с «нативным» лекарством позволяет выявить сенсibilизацию к лекарственному средству?

2. Каким образом учитывалась при использовании аппликационных тестов возможная реакция на лейкопластырь, а не на лекарственный препарат?

Эти вопросы носят дискуссионный характер и не уменьшают высокий уровень проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Т.Н. Мясниковой «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 проведен анализ спектра лекарственной аллергии в зависимости от механизмов развития и причинно-значимых лекарственных препаратов; выделены основные группы лекарственных препаратов-триггеров; охарактеризованы пациенты в выделенных группах; оценена диагностическая ценность тестирования *in vivo* для диагностики лекарственной аллергии; установлены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности; создан опросник для пациента с лекарственной гиперчувствительностью; разработаны алгоритмы диагностики лекарственной аллергии/гиперчувствительности в зависимости от патогенеза ее развития.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России (протокол №5 от 28.04.2025).

Подпись Г.А. Новика заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
СПбГПМУ Минздрава России, к.ф.н.

« 12 » июля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России). Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., дом 2, телефон: (812)295-06-46; 542-39-83, официальный сайт: <https://www.gpmu.org>, e-mail: spb@gpmu.org


 Министерство образования Российской Федерации
 Федеральное государственное учреждение
 «Санкт-Петербургский государственный университет»
 Министерства Российской Федерации
 по делам образования

Подпись: Новак Т.А.
 удостоверяется
 «18» мая 2015 г.
 Наименование: делопроизводства СПб ГПМУ
 Подпись: Е.Н. Майорова