

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

М.Р.Хайтов

«02»

2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
о диссертационной работе Мясниковой Т.Н.
«Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности «3.2.7. Иммунология»**

Диссертация «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России). В период подготовки диссертации соискатель работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Соискатель Мясникова Татьяна Николаевна, дата рождения: 02.08.1973 г., гражданство Российской Федерации, в 1996 году окончила лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института по специальности «лечебное дело». С 1999 по 2001 гг. обучалась в ординатуре в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. С 2001 по 2004 гг. обучалась в очной аспирантуре по специальности «аллергология и иммунология» в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

В период подготовки диссертации работала в должности старшего научного сотрудника и врача-аллерголога-иммунолога отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Распространенность, особенности клинического течения, диагностика лекарственной непереносимости» по специальности «14.00.36 – аллергология и иммунология» защитила 22 декабря 2004 г. в диссертационном совете Д 208.017.01 на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, диплом кандидата наук серия кт № 144491 от 4 марта 2005 г.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Латышева Татьяна Васильевна, заведующая отделением интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Слушали:

1. Выступление Мясниковой Т.Н. об основных результатах диссертационной работы.
2. Выступление рецензента д.м.н. Данилычевой И.В.
3. Выступление рецензента д.м.н. Сетдиковой Н.Х.
4. Выступление рецензента д.м.н. Елисютиной О.Г.

По результатам рассмотрения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность исследования

Диссертация Мясниковой Т.Н. «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» посвящена вопросам, имеющим большое научное и научно-практическое значение.

В работе специалистов аллергологов-иммунологов лекарственная аллергия занимает особое место. Это обусловлено тем, что пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе обращаются к врачам всех специальностей, но определение причинно-значимых лекарственных препаратов, выбор тактики обследования пациентов с лекарственной аллергией, ответственность за принятие решения о возможности применения тех или иных лекарственных препаратов лежит именно на врачах аллерголог-иммунолог. Появление большого числа новых лекарственных препаратов приводит к тому, что их применение увеличивает количество осложнений лекарственной терапии. Зачастую, пациенты занимаются самолечением и бесконтрольно применяют лекарственные препараты, в то время как частые короткие курсы терапии могут способствовать сенсibilизации к лекарственным препаратам. Следует отметить, что важным представляется то, что несмотря на то, что фармакологическое действие лекарственных препаратов хорошо известно и изучено, к сожалению, предсказать развитие лекарственной гиперчувствительности невозможно, так как в развитии реакций лекарственной гиперчувствительности большое значение имеют индивидуальные особенности реактивности организма. Выраженность реакций лекарственной гиперчувствительности может быть различной по клиническим проявлениям их течения и степени тяжести, вплоть до летальных исходов. Необходимо подчеркнуть, что большие финансовые затраты на лечение и реабилитацию больных с лекарственной аллергией представляют важнейшую социально-экономическую проблему. Удлинение сроков госпитализации, увеличение расходов на лечение реакций относятся к прямым финансовым затратам, оплата временной нетрудоспособности, подбор альтернативных лекарственных

препаратов – к непрямым. В настоящее время диагностика лекарственной аллергии остается одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии. Необоснованный запрет на прием лекарственных препаратов приводит не только к изменению рекомендованной схемы лечения, но и к отказу от лечения, что, в свою очередь, снижает эффективность лечения, ухудшает течение основного заболевания и увеличивает финансовые затраты на лечение. Напротив, несвоевременное выявление причинно-значимого лекарственных препаратов приводит к развитию повторной, как правило, более тяжелой аллергической реакции, которая может привести к жизнеугрожающим осложнениям. Таким образом, чрезвычайно актуальной задачей современной аллергологии является разработка информативных общедоступных методов для диагностики лекарственной гиперчувствительности, создание системных подходов и внедрение алгоритмов обследования пациентов с лекарственной аллергией в зависимости от клинических проявлений, что определяет предполагаемые механизмы развития реакции, и причинно-значимого лекарственного препарата.

Диссертационная работа посвящена созданию системного подхода к диагностике лекарственной гиперчувствительности в зависимости от предполагаемого механизма развития и причинно-значимого лекарственного препарата и разработка ее алгоритмов. Диссертация является актуальным и важным исследованием, поскольку ее результаты могут стать основой для выбора необходимых методов обследования для диагностики лекарственной аллергии, что позволит практическому врачу правильно определить объем необходимого тестирования, учитывая предполагаемый причинно-значимый лекарственный препарат и клинические проявления.

Цель исследования

Создание системного подхода к диагностике лекарственной гиперчувствительности в зависимости от предполагаемого механизма развития и причинно-значимого лекарственного препарата и разработка ее алгоритмов.

Задачи исследования

1. Сформировать группы пациентов в зависимости от предполагаемого механизма развития лекарственной гиперчувствительности и причинно-значимого лекарственного препарата, выявленных на основе анализа фармакологического анамнеза.
2. Оценить диагностическую значимость кожных тестов *in vivo* на примере бета-лактамов, миорелаксантов периферического действия, йод-содержащих рентгеноконтрастных средств, противогрибковых препаратов группы азолов у пациентов с лекарственной аллергией на них.
3. Выявить значимые перекрестные аллергенные детерминанты внутри группы бета-лактамов, ответственных за развитие лекарственной аллергии на эту группу препаратов, что позволит выбрать из нее лекарственные препараты для дальнейшего применения.
4. Определить частоту развития лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам, йод-содержащим рентгеноконтрастным средствам, препаратам для общей анестезии у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью на эти группы препаратов.
5. Определить спектр перекрестной лекарственной аллергии среди противогрибковых препаратов группы азолов при фиксированной лекарственной эритеме на флуконазол.
6. Разработать опросник, позволяющий усовершенствовать сбор фармакологического анамнеза у пациентов с предполагаемой лекарственной гиперчувствительностью.
7. Разработать алгоритмы диагностики лекарственной гиперчувствительности в зависимости от предполагаемых механизмов ее формирования.

Положения, выносимые на защиту

Выявлены основные клинические проявления лекарственной гиперчувствительности немедленного типа, лекарственной аллергии немедленного типа, лекарственной аллергии замедленного типа; важнейшие

лекарственные препараты – триггеры; лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности внутри конкретных групп.

Показано, что чувствительность кожного тестирования зависит от типа реакции и причинно-значимого лекарственного препарата.

Доказано, что боковая цепь бета-лактамовых антибиотиков является основной аллергенной детерминантой, отвечающей за перекрестные аллергические реакции внутри этой группы; первое введение цефалоспоринов при проведении очередного курса лечения наиболее опасно для развития лекарственной аллергии немедленного типа.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Тема диссертационной работы полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (области исследования: №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).

Связь темы диссертации с планами научной работы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Диссертационная работа Мясниковой Т.Н. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, проводимых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по теме «Разработка новых методов лечения различных форм иммунопатологии, иммуноопосредованных профзаболеваний и их осложнений» (шифр ПИД взрослых-21) по направлению: подэтапы 2.2.6 Изучение особенностей течения аллергических заболеваний у больных с непереносимостью лекарственных препаратов из группы антибактериальных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств. Отбор больных с лекарственной гиперчувствительностью на бета-лактамы, протекающие по механизмам ГЗТ и проведение тестирования *in vivo* с лекарственными препаратами; 2.3.2 Оценка особенностей клинико-аллергологических

показателей больных с лекарственной гиперчувствительностью на местные анестетики в анамнезе и проведение тестирования *in vivo* с лекарственными препаратами; 2.3.3 Оценка особенностей клинико-аллергологических показателей больных с лекарственной гиперчувствительностью, протекающей по замедленному типу на противогрибковые и противовирусные препараты, и проведение тестирования *in vivo* с лекарственными препаратами; 2.4.1 Оценка особенностей клинико-аллергологических показателей больных с лекарственной гиперчувствительностью, протекающей по замедленному типу на нестероидные противовоспалительные препараты, барбитураты, и проведение тестирования *in vivo* с лекарственными препаратами.

Тема диссертации утверждена на заседании секции №3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, протокол №1 от 20.05.2014 г.

Основные результаты диссертационной работы

На 1 этапе исследования за период с 2016 по 2022 гг. было проконсультировано 2213 пациентов с предположительной лекарственной гиперчувствительностью в фармакологическом анамнезе. На основании анализа данных анамнеза лекарственная гиперчувствительность была полностью исключена в 58,1% случаев. Был разработан опросник, применение которого позволяет получить более четкую информацию от пациента и оптимизировать работу врача аллерголога-иммунолога.

На 2 этапе после сбора фармакологического анамнеза пациенты с предполагаемой лекарственной аллергией ($n=928$, соотношение женщин и мужчин = 2,3:1) были разделены на 3 группы: лекарственная гиперчувствительность немедленного типа ($n=650$), лекарственная аллергия замедленного типа ($n=293$), иммунокомплексные реакции ($n=6$). Таким образом, показано, что лекарственная гиперчувствительность немедленного типа встречается в 2,2 чаще, чем лекарственная аллергия замедленного типа. У детей по сравнению со взрослыми риск развития лекарственной гиперчувствительности немедленного типа в 2,9 раза выше, чем лекарственной

аллергии замедленного типа. Основной группой лекарственных препаратов-триггеров лекарственной гиперчувствительности немедленного типа были нестероидные противовоспалительные препараты (41,7%). Тяжелые реакции в виде анафилаксии встречались в 2 раза реже нетяжелых. Провокационное тестирование с лекарственными препаратами проведено у 50,5% (n=328) пациентов. В 12,2% случаев диагноз снят. При лекарственной аллергии замедленного типа основной группой лекарственных препаратов-триггеров были бета-лактамы антибиотики (34,2%), основным клиническим проявлением -- макулопапулезная экзантема (54,2%). Провокационное тестирование с лекарственными препаратами проведено у 64,9% (n=225) пациентов. В 15,3% случаев лекарственная аллергия исключена.

На 3 этапе работы были выделены лекарственные препараты-триггеры, которые наиболее часто вызывали лекарственную гиперчувствительность, и сформированы подгруппы пациентов для проведения анализа (бета-лактамы антибиотики (n=239), нестероидные противовоспалительные препараты (n=307), лекарственные препараты, применяемые для общей анестезии (n=60), йод-содержащие рентгеноконтрастные средства (n=164), флуконазол (n=27)).

На 4 этапе проведена оценка демографических и клинических данных, провокационного тестирования *in vivo* в сформированных группах. Первая группа -- это пациенты с лекарственной аллергией на бета-лактамы антибиотики. Риск развития лекарственной аллергии немедленного типа на цефалоспорины в 34,6 раз выше, чем лекарственной аллергии замедленного типа; риск развития лекарственной аллергии замедленного типа на аминопенициллины в 34,6 раз выше, чем лекарственной аллергии немедленного типа. При лекарственной аллергии немедленного типа тяжелые реакции в виде анафилаксии встречались в 1,6 раза чаще, чем нетяжелые; риск развития анафилаксии повышается с возрастом; в 60,3% случаев реакция после первого применения очередного курса лечения. При лекарственной аллергии замедленного типа основное клиническое проявление -- это макулопапулезная экзантема (88,6%). Чувствительность кожного тестирования для диагностики

лекарственной аллергии на бета-лактамы выше при лекарственной аллергии замедленного типа (94,3%), чем при лекарственной аллергии немедленного типа (63,2%), специфичность 100%. При лекарственной аллергии немедленного типа на бета-лактамы антибиотики ни в одном случае не подтверждена сенсibilизация к бета-лактаму кольцу, в 89,5% подтверждена сенсibilизация на боковую цепь, в 10,5% – на дигидротиазиновое кольцо. При лекарственной аллергии замедленного типа на аминопенициллины сенсibilизацию на бензилпенициллин нельзя исключить в 11,4% случаев, сенсibilизация к боковой аминокетиде подтверждена в 88,6%. Вторая группа – это пациенты с лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам. Основные лекарственные препараты – триггеры – метамизол (59,5%), производные пропионовой кислоты (44,3%), ацетилсалициловая кислота (40,9%). Основная группа реакций – это неаллергическая лекарственная гиперчувствительность (77,2%), в этой группе основные клинические проявления в виде крапивницы/ангиотеки/анафилаксии (69,4%). Риск развития изолированной ангиотеки у детей в 2 раза выше, чем у взрослых. Наименьший риск развития неаллергической лекарственной гиперчувствительности у целекоксиба (ни в одном случае), парацетамола (в 0,6%), мелоксикама (в 3,2%), нимесулида (в 4,1%). Третья группа – это лекарственные препараты для общей анестезии. Анафилаксия в 2,5 раза чаще, чем нетяжелые проявления. Лекарственная аллергия на пропофол и фентанил не подтверждена ни в одном случае. Основные лекарственные препараты-триггеры – это миорелаксанты периферического действия, чувствительность кожного тестирования – 60%. Четвертая группа – это йод-содержащие рентгеноконтрастные средства. При лекарственной гиперчувствительности немедленного типа легкие проявления встречаются в 1,7 раз чаще, чем тяжелые. При лекарственной аллергии немедленного типа риск развития анафилаксии повышается с увеличением возраста. Основные триггеры – йопромид (42,1%), йогексол (31,6%). При лекарственной аллергии замедленного типа основное клиническое проявление – макулопапулезная экзантема (97,7%), триггеры –

йогексол (52,3%), йодиксанол (20,5%). Наименьший риск развития лекарственной гиперчувствительности при лекарственной аллергии немедленного типа – у натрия амидотризоата и йобитридола (15,8%); при лекарственной аллергии замедленного типа – у натрия амидотризоата ни в одном случае.

Пятая группа – это противогрибковые препараты группы имидазолов (флуконазол). Основное клиническое проявление – фиксированная лекарственная эритема (95,7%). Чувствительность аппликационного теста – 41,7%. Ни в одном случае не отмечена перекрестная лекарственная аллергия с кетоконазолом и итраконазолом.

Таким образом, в работе впервые проведен углубленный анализ спектра лекарственной гиперчувствительности в зависимости от предполагаемого лекарственного препарата-триггера и клинических проявлений в детской и взрослой популяции, выделены группы наиболее значимых лекарственных препаратов и проведен анализ этих групп. Выявлены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности в группе нестероидных противовоспалительных препаратов, йод-содержащих рентгеноконтрастных средств, лекарственных препаратов, применяемых для общей анестезии, и противогрибковых препаратов. Определены перекрестные аллергенные детерминанты в группе бета-лактамов антибиотиков. Разработан опросник для пациента с лекарственной гиперчувствительностью. Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритмы диагностики лекарственной аллергии немедленного типа, лекарственной аллергии замедленного типа, неаллергической лекарственной гиперчувствительности немедленного типа к нестероидным противовоспалительным препаратам.

Достоверность результатов диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием доказательной базы с применением доступных на сегодняшний день методов обследования. Достоверность полученных результатов доказана при многофакторном анализе фактических данных обследования пациентов

репрезентативной выборки с использованием обоснованных методологий, современных методик сбора и статистической обработки полученных результатов с учетом целей и задач проведенного исследования.

Научная новизна

Впервые проведен углубленный анализ репрезентативной выборки пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, проживающих в различных регионах России, на основании фармакологического анамнеза, клинической характеристики, проведенного тестирования с лекарственными препаратами *in vivo*, который позволил определить специфику клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности в зависимости от причинно-значимого лекарственного препарата, особенности, связанные с полом, возраст появления первой реакции на лекарственный препарат. Определена частота встречаемости различных клинических проявлений при лекарственной гиперчувствительности немедленного типа и лекарственной аллергии замедленного типа. Выделены основные группы лекарственных препаратов-триггеров лекарственной гиперчувствительности.

Впервые оценена диагностическая значимость кожного тестирования *in vivo* у данной выборки пациентов с такими лекарственными препаратами, как бета-лактамы антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты периферического действия, йод-содержащие рентгеноконтрастные средства, противогрибковые препараты из группы азолов.

Разработаны подходы к диагностике лекарственной аллергии, основывающиеся на физико-химических и фармакокинетических свойствах лекарственных средств из группы бета-лактамов антибиотиков, которая наиболее широко применяется в клинической практике, позволяющие снизить количество ограничений на их применение.

Впервые определены конкретные лекарственные препараты внутри группы нестероидных противовоспалительных препаратов, йод-содержащих рентгеноконтрастных средств, препаратов для общей анестезии, наиболее часто вызывающие лекарственную гиперчувствительность.

Созданы алгоритмы обследования пациентов в зависимости от механизмов развития лекарственной гиперчувствительности.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении знаний о распространенности, этиологии, патогенезе лекарственной аллергии. Благодаря проведенной работе, выявлены клинические особенности лекарственной аллергии в зависимости от причинно-значимого лекарственного препарата.

Показано, что развитие лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики зависит от химического строения боковых цепей, в то время как тиазолидиновое кольцо не влияет на особенности развития лекарственной аллергии в большинстве случаев.

Статистически доказано, что вероятность развития лекарственной гиперчувствительности зависит от применения конкретного лекарственного препарата.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практической значимостью работы является то, что разработанные подходы к диагностике лекарственной гиперчувствительности позволят врачу аллергологу-иммунологу определить объем необходимого тестирования для выявления причинно-значимого лекарственного препарата. Выявлены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности.

Разработанный подход к определению причинно-значимых антигенных детерминант бета-лактамов антибиотиков, отвечающих за перекрестную сенсibilизацию, позволит врачу аллергологу-иммунологу сузить спектр противопоказаний к назначению лекарственных препаратов из этой группы. Выявление лекарственных препаратов с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности даст возможность снизить частоту ее развития.

Полученные результаты привели к созданию опросника для оценки наличия лекарственной гиперчувствительности у пациента на основании внесенных данных, что поможет врачу аллергологу-иммунологу выявить предполагаемый лекарственный препарат-триггер или снять диагноз лекарственной гиперчувствительности.

В результате проведенной работы разработаны алгоритмы диагностики лекарственной аллергии немедленного типа, лекарственной аллергии замедленного типа, неаллергической лекарственной гиперчувствительности немедленного типа к нестероидным противовоспалительным препаратам. Результаты исследования и разработанные схемы обследования внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и явились основой для создания федеральных и ведомственных рекомендаций: «Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей» (2012 г., утверждены президиумом РААКИ); «Аллергология. Федеральные клинические рекомендации» (2014 г., утверждены президиумом РААКИ, одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации); «Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации» (2015 г., одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации); «Методические рекомендации: Диагностика лекарственной гиперчувствительности к местным анестетикам» (2018 г., утверждены президиумом РААКИ, одобрены ФМБА России); «Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку» (2020 г., утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2022 г., пересмотрены Министерством здравоохранения Российской Федерации); «Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии» (2023 г., утверждены президиумом РААКИ, протокол №23 от 17.04.2023), которые служат основой для выработки оптимальной тактики ведения пациентов с лекарственной аллергией как для врачей аллергологов-иммунологов, так и врачей смежных дисциплин всех уровней. В совокупности, полученные в ходе исследования данные должны не только усовершенствовать подходы к обследованию

пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, но и оптимизировать работу врача аллерголога-иммунолога.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах:

По материалам диссертации опубликованы 34 печатные работы, в том числе 22 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций («Российский аллергологический журнал», «Русский медицинский журнал», «Медицинский вестник юга России», «Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова»), 6 статей в периодической научной печати, 5 монографий, 1 патент.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Научные статьи

1. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лебедева Н.В. Кожные тесты в диагностике гиперчувствительности на йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 179-182.
2. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лебедева Н.В. Особенности клинических проявлений и диагностики реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Российский аллергологический журнал. 2012. № 1, С. 149-152.
3. Лебедева Н.В., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В. Современный взгляд на проблему развития реакций гиперчувствительности после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 1. С. 87-90.
4. Лебедева Н.В., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В. Диагностика замедленных реакций гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Клинические случаи. Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 3. С. 35-40.

5. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 1). Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 5. С. 27-40.
6. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 2). Российский аллергологический журнал. 2013. Т. 10. № 6. С. 25-40.
7. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 3). Российский аллергологический журнал. 2014. Т. 11. № 1. С. 45-52.
8. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С., Латышева Т.В. Случай системного мастоцитоза в практике врача аллерголога-иммунолога. Российский аллергологический журнал. 2015. Т. 12. № 4. С. 35-38.
9. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С., Латышева Т.В. Маски лекарственной аллергии. Разбор клинического случая. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 1S. С. 182-183.
10. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Лекарственная фиксированная эритема в практике врача аллерголога-иммунолога. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 1. С. 36-40.
11. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Эпидемиология и патогенез лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 4-5. С. 18-30.
12. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 6. С. 7-20.

13. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Анафилактический шок. Федеральные клинические рекомендации. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 1. С. 41-46
14. **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2018. Т. 8. № 8. С. 28-32.
15. Романова Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу, на бета-лактамы. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 4. С. 30-43.
16. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.**, Смирнов В.В., Латышева Т.В., Хаитов М.Р. Реакции гиперчувствительности на йодсодержащие контрастные средства. Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 3. С. 85-93.
17. Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., Ильина Н.И., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Хлудова Л.Г., Шифман Е.М. Анафилактический шок. Клинические рекомендации. Русский медицинский журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 56-72.
18. Шубина А.С., **Мясникова Т.Н.**, Фролов Е.А., Смирнов В.В., Латышева Е.А. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19. № 3. С. 410-420.
19. **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В. Фиксированная лекарственная эритема на флуконазол. Медицинский вестник юга России. 2023. Т. 14. № 4. С. 11-16.
20. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Шифман Е.М. Анафилактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2024. №2. С. 7-20.

21. **Мясникова Т.Н.**, Некрасова Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиотека, анафилаксии. Российский аллергологический журнал. 2024. Т 21. № 2. С. 315-326.

22. **Мясникова Т.Н.**, Смирнов В.В. Роль биотрансформации и химического строения лекарственных средств в диагностике лекарственной аллергии (клинический случай). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2024. №3 (принято в печать).

23. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Тяжелые ургентные поражения кожи. Консилиум медиком (приложение). 2012. № 3-4. С. 22-25.

24. Хлудова Л.Г., **Мясникова Т.Н.** Гипердиагностика лекарственная аллергии – как избежать? Иммунология сегодня: традиции и инновации. 2016. С. 16.

25. Егоренков Е.А., Смирнов В.В., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С. Изучение метаболической активности у пациентов с лекарственной аллергией «коктейльным» методом фенотипирования. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3. С. 170-172.

26. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Хлудова Л.Г. Интраоперационные реакции гиперчувствительности на лекарственные препараты. Астма и аллергия. 2019. Т. 89. № 2. С. 3-7.

27. Хлудова Л.Г., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Романова Т.С. Кожные проявления лекарственной аллергии. Астма и аллергия. 2019. Т. 89. №. 2. С. 12-15.

28. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Куликов А.В., Латышева Т.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., **Мясникова Т.Н.**, Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Хлудова Л.Г., Шифман Е.М. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской Ассоциации

Аллергологов и Клинических иммунологов и Общероссийской Общественной Организации «Федерация Анестезиологов и Реаниматологов. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2020. № 3. С. 15-26.

29. Ильина Н.И., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.**, Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. «Фармарус Принт Медиа», Москва. 2012. С. 1-74.

30. Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Эффективная терапия и ошибки в лечении лекарственной аллергии. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. «Е-нот», Москва. 2013. С. 301-311.

31. Латышева Е.А., **Мясникова Т.Н.**, Латышева Т.В., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Лекарственная аллергия. Клиническая иммунология и аллергология: Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. «Фармарус Принт Медиа», Москва. 2015. С. 53-76.

32. Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Курбачева О.М., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Лусс Л.В., **Мясникова Т.Н.**, Назарова Е.В., Ненашева Н.М., Павлова К.С., Пампура А.Н., Польнер С.А., Сетдикова Н.Х., Феденко Е.С., Шартанова Н.В., Швец С.М., Шульженко А.Е. Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. «Гэотар-Медиа», Москва. 2019. С. 1-338.

33. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., **Мясникова Т.Н.** Анафилактический шок. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта. 2-е издание. Руководство для практикующих врачей. Под редакцией А.И. Мартынова, В.Н. Лариной. «Литтера», Москва. 2021. С. 1048-1054.

Патент

34. Патент 2024664034, RUС Программа для сбора фармакологического анамнеза у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью. — № 2024662424; заявл. 31.05.2024; опубл. 17.06.2024.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (14-17 мая 2014 г., Казань, Россия);
2. Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии в педиатрии» (29 мая 2015 г., Барнаул, Россия);
3. XIII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (20 февраля 2015 г., Москва, Россия);
4. Конгрессе Российской ассоциации радиологов «Актуальные и спорные вопросы применения контрастных средств» (5 ноября 2015 г., Москва, Россия);
5. Всероссийской конференции «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача» (26 февраля 2016 г., Москва, Россия);
6. XIV международным конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (24 марта 2017 г., Москва, Россия);
7. Научно-практической конференции «Аллергология и дерматология: общие проблемы – оптимальные решения», VI Московская сессия (12 декабря 2017 г., Москва, Россия);
8. Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» (27 февраля 2018 г., Москва, Россия);
9. XXXXV научно-практическом семинаре, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (18 октября 2018 г., Москва, Россия);
10. Семинаре «Аллергология-иммунология: от теории к практике» (21 ноября 2018 г., Москва, Россия);

11. Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (1 марта 2019 г., Москва, Россия);
12. XV Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (23 мая 2019 г., Москва, Россия);
13. Иммунологическом форуме (27 июня 2019 г., Новосибирск, Россия);
14. Научно-практической конференции «Междисциплинарные вопросы аллергологии и иммунологии» (13 ноября 2019 г., Москва, Россия);
15. Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (16 ноября 2019 г., Казань, Россия);
16. Семинаре «Аллергология: новые горизонты» (17 марта 2021 г., Москва, Россия);
17. XVII Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (23-25 июня 2021 г., Москва, Россия);
18. Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (2-3 декабря 2021 г., Москва, Россия);
19. XVIII Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (8-10 июня 2022 г., Москва, Россия);
20. III Научно-практической конференции аллергологов-иммунологов Северо-Кавказского Федерального округа (21 октября 2022 г., Нальчик, Россия);
21. Конференции «Все об ангиоотеках» (27 октября 2022 г., Москва, Россия);
22. Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии» (26 мая 2023 г., Барнаул, Россия);
23. XIX Международном Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (1-2 июня 2023 г., Москва, Россия);
24. III Международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты клинической и эстетической гинекологии» (30 сентября 2023 г., Москва, Россия);

25. Первом Межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии (9 октября 2023 г., Москва, Россия);

26. Конференции «Все об ангиотеках» (5 апреля 2024 г., Москва, Россия);

27. XX Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (10-11 июня 2024 г., Москва, Россия).

Ученый совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана научная концепция оптимизации диагностики лекарственной гиперчувствительности в зависимости от механизма развития и причинно-значимого лекарственного препарата;

- предложено оригинальное суждение о структуре лекарственной гиперчувствительности в зависимости от патогенеза реакции;

- доказана зависимость типа лекарственной аллергии от фармакологического класса бета-лактамов антибиотиков;

- введены критерии отбора пациентов для проведения диагностики лекарственной гиперчувствительности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана эффективность методики тестирования *in vivo* с лекарственными препаратами для диагностики лекарственной аллергии. Эти данные вносят вклад в понимание патогенеза лекарственной аллергии в зависимости от типа реакции и причинно-значимого лекарственного препарата;

- применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы клинко-аллергологического обследования пациентов с лекарственной аллергией как немедленного, так и замедленного типов;

- изложены доказательства повышения риска развития анафилаксии на бета-лактамы антибиотиков и йод-содержащие рентгеноконтрастные средства с увеличением возраста;

- раскрыты основные причинно-значимые лекарственные препараты, вызывающие лекарственную гиперчувствительность;
- изучена связь развития лекарственной аллергии с конкретной антигенной детерминантой бета-лактамных антибиотиков;
- проведена оптимизация существующих подходов к диагностике лекарственной аллергии разных типов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных результатов для практики подтверждаются тем, что:

- разработан и внедрен опросник для сбора фармакологического анамнеза у пациента с лекарственной гиперчувствительностью (получен 1 патент);
- определены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности в группе нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов для общей анестезии, йод-содержащих рентгеноконтрастных средств, противогрибковых препаратов;
- созданы алгоритмы обследования пациентов с лекарственной гиперчувствительностью в зависимости от механизма развития реакции;
- представлены методические рекомендации по лекарственной аллергии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- все результаты обследований получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования;
- теория построена на доказанных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;
- идея базируется на обобщении личного и общемирового опыта ведения пациентов исследуемой популяции;
- использовано сравнение полученных данных автора и данных зарубежных исследований по рассматриваемой тематике;

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации:

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования, непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, личном участии в апробации результатов исследования, в непосредственном личном участии в постановке тестов *in vivo* для подтверждения или исключения лекарственной аллергии, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по теме выполненных работ.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям и рекомендация к защите

Диссертация Мясниковой Т.Н. «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что поддерживается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.

Диссертационная работа изложена на 294 страницах текста, содержит 31 таблицу, 74 рисунка. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и включает в себя следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы. Библиография включает 328 источников, в том числе, 26 отечественных и 302 зарубежных.

Положительная оценка диссертации вытекает из ее актуальности, достоверности полученных результатов, их научной новизны, теоретической и научно-практической значимости, обоснованности выводов.

Исходя из вышеперечисленного, **постановили:**

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 на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, которые могут быть квалифицированы как крупное научное достижение в области иммунологии: представлены важные данные о структуре лекарственной гиперчувствительности, учитывая патогенез реакции и причинно-значимый лекарственный препарат; отработаны концентрации лекарственных препаратов для проведения кожного тестирования, выделены основные лекарственные препараты-триггеры и сформированы группы для проведения половозрастного анализа, определения информативности кожного тестирования для диагностики лекарственной аллергии на данные препараты; установлена диагностическая информативность кожного тестирования *in vivo* для диагностики лекарственной аллергии в зависимости от патогенеза и лекарственного препарата – триггера; доказана значимость перекрестных аллергенных детерминант при развитии лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики; определены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности у пациентов с реакциями на данные группы препаратов; разработаны опросник для сбора фармакологического анамнеза, алгоритмы обследования пациентов в зависимости от механизма развития лекарственной гиперчувствительности.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями постановления Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335) и может быть представлена к защите в специализированном диссертационном совете.

Заключение принято на заседании секции №2 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Присутствовало на заседании 15 из 16 членов секции, из них 10 докторов наук и 5 кандидатов наук по специальности рассматриваемой диссертации. Результаты голосования: «за» - 15 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол №3 от «23» июля 2024 г.

Зам. председателя секции №2 Ученого совета
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
д.м.н., профессор

О.М. Курбачева

О.М. Курбачева

Секретарь секции, к.м.н.

И.И. Исакова

И.И. Исакова

