

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава  
России, доктор медицинских наук,  
профессор



И.Л. Давыдкин

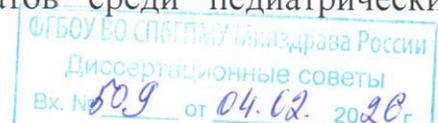
2026 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Мотова Игоря Юрьевича на тему «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.26. Фтизиатрия

#### Актуальность темы исследования

Лечение туберкулеза в настоящее время является актуальной проблемой, несмотря на заметные достижения в науке. При общей тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом в мире около 11% заболевших пациентов являются детьми. При этом наряду со сложностями профилактики и диагностики заболевания в педиатрии, серьезной проблемой лечения пациентов детского возраста является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов детьми, что связано как с их анатомо-физиологическими особенностями, так и своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства. Клинических исследований при внедрении новых препаратов среди педиатрических



пациентов мало, как правило, имеются возрастные ограничения для их применения, а назначение препаратов часто происходит «off-label».

Важно отметить, что помимо токсических реакций на противотуберкулезные препараты, проявляющихся в виде поражений печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и кожи, в клинической практике довольно часто встречаются аллергические реакции, которые лежат в основе индивидуальной непереносимости терапии, что, с одной стороны, затрудняет проведение полноценного режима лечения, а с другой – может являться причиной развития тяжелых жизнеугрожающих состояний. Аллергические реакции на лекарственные препараты отличаются стереотипностью, вне зависимости от причинного агента и, поскольку во фтизиатрии используются многокомпонентные режимы лечения, установить препарат-виновник нежелательной реакции на основе только клинических проявлений не представляется возможным.

К сожалению, в научной литературе очень скудно представлены данные об аллергических реакциях на противотуберкулезные препараты у детей, поэтому диссертационное исследование И.Ю. Мотова, посвященное разработке лабораторного теста для определения уровня сенсибилизации ребенка к отдельным противотуберкулезным препаратам с целью предупреждения нежелательных побочных реакций аллергического и токсико-аллергического типа, является актуальным, своевременным и востребованным как в педиатрии, так и во фтизиатрии.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Целью исследования явилось совершенствование методов диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом. Для достижения этой цели поставлено 5 задач, решение которых позволило сформировать положения, выводы и рекомендации.

Диссертация построена по традиционному принципу, имеет ретроспективно-перспективный дизайн. Выборка пациентов включает 196 детей с туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, получавших интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара. Ретроспективная часть основана на анализе архивных историй болезни за 4 года – 146 детей (сплошная выборка) с целью определения частоты и клинической характеристики аллергических и токсико-аллергических нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Перспективная часть включала наблюдение за 50 детьми в процессе химиотерапии туберкулеза, фиксации у них побочных реакций и выполнение теста активации базофилов. Материал репрезентативный и достаточный для кандидатской диссертации,

Методы, использованные в работе, изложены подробно. Применялся комплекс современных лабораторных и инструментальных исследований, включая пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, компьютерную томографию, при необходимости – УЗИ и бронхоскопию, молекулярно-генетические и фенотипические методы исследования диагностического материала на МБТ. Мониторинг нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты проводился клинико-лабораторными методами в соответствии с действующими на период исследования клиническими рекомендациями. Подробно описан специальный метод исследования для определения сенсибилизации к основным противотуберкулезным препаратам – тест активации базофилов.

Использованы современные статистические методы анализа данных с применением методов сравнительной статистики, бинарной логистической регрессии и кластерного анализа, пакет программ Statistica 10.0 и Excel 2019. Статистическая обработка проведена с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, изложены логично и вытекают из результатов проведенного исследования.

Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждены апробацией результатов, доложенных и обсужденных на 5 всероссийских научных конференциях с международным участием и 1 международном конгрессе. Основные положения диссертационного исследования отражены в 9 публикациях, в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций.

### **Научная новизна исследования**

Диссертационное исследование Мотова И.Ю. обладает научной новизной, которое заключается прежде всего в том, что автором впервые у детей изучен и внедрен тест активации базофилов, который позволяет определять сенсibilизацию к противотуберкулезным препаратам в процессе химиотерапии туберкулеза. Автором впервые показано значение нежелательных побочных реакций, связанных с аллергией на препараты, определена частота таких реакций, которая оказалась выше, чем частота токсических реакций.

Впервые при помощи теста активации базофилов определена сенсibilизация к каждому препарату, входящему в комбинацию, и показано, что данный метод позволяет определять препарат-виновник аллергической реакции в многокомпонентной схеме, установлено, что у детей наиболее часто выявляется сенсibilизация к рифампицину и этамбутолу.

Впервые показано, что положительный результат теста активации базофилов является важным предиктором нежелательных аллергических реакций на противотуберкулезные препараты: при наличии положительного теста хотя бы на 1 препарат из получаемой ребенком четырехкомпонентной

комбинации риск нежелательных аллергических реакций достоверно повышается.

Новизна результатов, полученных автором в диссертации подтверждена и закреплена Евразийским патентом на изобретение № 049604 (выдан 10 апреля 2025) «Способ диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты у детей».

Впервые разработан способ прогнозирования аллергической реакции на противотуберкулезные препараты с использованием доступных клинико-иммунологических показателей в детской фтизиатрической практике, который является малоинвазивным, безопасным и не имеющим противопоказаний.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Практическая значимость работы состоит в том, что предложен метод диагностики сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам, который может использоваться на всех этапах лечения (стационарной, санаторной, амбулаторной), для прогнозирования, диагностики и профилактики побочных реакций на химиопрепараты, коррекции химиотерапии и повышению ее эффективности. Наличие положительного теста активации базофилов с противотуберкулезным препаратом предполагает необходимость его отмены или замены при условии наличия у пациента клинических и лабораторных признаков аллергических и токсико-аллергических реакций, так как тест позволяет считать данный препарат виновником наступивших нежелательных реакций.

Разработанное автором уравнение логистической регрессии позволяет предсказать риск лекарственной аллергии на противотуберкулезный препарат не только у больных туберкулезом, но и у здоровых детей из групп риска по туберкулезу, которым проводится профилактическое лечение с назначением 2-1 противотуберкулезных препаратов.

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых знаний, касающихся патогенеза нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты в процессе химиотерапии туберкулеза у детей, раскрыты особенности индивидуальной непереносимости. Автором показана перспективность использования для определения сенсibilизации функционального клеточного теста, позволяющего определять аллергию как при IgE-опосредованном, так и при не IgE-опосредованных механизмах, что вносит вклад в изучение лекарственной аллергии у детей.

Основные результаты исследования используются в лечебной работе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская инфекционная больница №3», включены в лекционные курсы кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебный процесс кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПб ГПМУ

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования рекомендуются для дальнейшего внедрения в работу противотуберкулезных медицинских организаций на всех этапах оказания специализированной помощи детям и подросткам. Рекомендуется материалы исследования использовать при телемедицинских консультациях, в обучении ординаторов и практических врачей. Целесообразно издание методического пособия по использованию предложенного метода прогнозирования нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

### **Научные специальности, которым соответствует диссертация**

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности:

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), по направлениям исследования:

п. 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

3.1.26. - фтизиатрия (медицинские науки), направления исследований:

п. 7. Фармакологические вещества и лекарственные формы для лечения и профилактики социально значимых заболеваний. Новые биоматериалы и нанотехнологии в лечении социально значимых заболеваний

п. 8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

### **Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации**

Диссертация является завершенной работой, изложена на 112 страницах, написана по традиционному плану, хорошо оформлена и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 152 источников, из которых 65 отечественных авторов и 87 - зарубежных. Основные данные отражены в 14 таблицах, 20 рисунках, приведены 4 клинических примера.

*Введение* содержит аргументированное обоснование актуальности исследования. В соответствии с поставленной целью исследования сформулировано 5 задач, логично связанных.

В *обзоре литературы* раскрыты основные проблемы переносимости детьми химиотерапии туберкулеза и значение этой проблемы для эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детского населения. Приведены сведения о частоте, характере нежелательных побочных реакций у детей, основное внимание уделено аллергическим реакциям на противотуберкулезные препараты, их частоте, патогенезу, клиническим проявлениям. Подробно изложены научные данные по иммунологическим аспектам непереносимости противотуберкулезных препаратов и по тестам для диагностики лекарственной аллергии. Подчеркнуто отсутствие надежных методов лабораторной диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты, пригодных для клинической практики. В связи с этим проанализированы имеющиеся в мировой литературе сведения о применении теста активации базофилов для диагностики аллергии, в том числе на лекарственные препараты, сделан вывод о его перспективности в этих целях.

В *главе 2* (материалы и методы) дана характеристика дизайна исследования, пациентов выборки, методов исследования и статистической обработки, что позволяет целостно отразить пути решения поставленных задач.

*Глава 3.* Посвящена характеристике нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза у детей на основе архивных данных у 146 детей, получавших основной курс химиотерапии в период с 2018-2021 гг. (ретроспективная часть исследования). Установлено, что нежелательные побочные реакции аллергического характера (аллергические и токсико-аллергические) составили в сумме 37,0%, что значительно выше, чем токсические реакции – 24,7%. Изучены возможные клиничко-anamнестические предикторы возникновения аллергических реакций, из которых только 2 позволяют достоверно говорить о более высоком шансе развития

аллергических нежелательных побочных реакций: отягощенный аллергологический анамнез и первичный туберкулезный комплекс как форма заболевания. Полученные результаты убедительно показывают необходимость объективного лабораторного метода для диагностики более точной диагностики и прогнозирования лекарственной аллергии.

Глава 4 отражает результаты использования теста активации базофилов для определения лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом. Активацию клеток оценивали *in vitro* на основании возрастания экспрессии CD203c после стимуляции препаратами. Проведено наблюдение 50 детей, получавших стационарное лечения в 2022-2023 гг. (проспективная часть исследования). Данный тест выполнялся на каждый препарат, входивший в схему лечения ребенка – всего выполнено 196 исследований, из которых в 38 (19,4%) результаты оказались положительными. Из основных противотуберкулезных препаратов наиболее выраженными сенсibiliзирующими свойствами обладал рифампицин: из 46 тестов 11 (23,9%) положительны, затем этамбутол (23,4%), пипразинамид (20,8%) и наименее аллергенным препаратом оказался изониазид. Результаты теста были сопоставлены с явлениями непереносимости противотуберкулезных препаратов у пациентов. Установлено, что в I группе детей, у которых имели место аллергические и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, доля детей с положительным результатом теста активации базофилов (на 1 или 2 препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе с чисто токсическими реакциями – 71,1% ( $P=0,07$ ;  $\chi^2 = 3,3$ ) и значительно выше, чем в III группе без нежелательных реакций – 16,7% ( $P<0,05$ ;  $\chi^2 = 54,9$ ). Взаимосвязь между положительными результатами теста активации базофилов и аллергическими и токсико-аллергическими нежелательными побочными реакциями, которые определялись по клиническим данным, проиллюстрированы клиническими примерами.

Глава 5 посвящена прогнозированию аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты на основе БАТ

Установлено, что при положительном тесте активации базофилов у ребенка шанс возникновения клинико-лабораторных проявлений аллергических и токсико-аллергических реакций достоверно выше. При анализе результатов теста активации базофилов на отдельные препараты выявлено, что положительный тест на рифампицин достоверно повышает шанс развития гиперферментемии в 7 раз (ОШ=7,125). Для развития эозинофилии крови прогностически значимым оказался положительный тест активации базофилов на рифампицин (ОШ=4,958) и на этамбутол (ОШ=12,667). Для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций, был использован иерархический кластерный анализ. Было выделено три кластера и дана характеристика каждого из них (1-й кластер – без побочных реакций; 2-й кластер – токсические реакции; 3-й кластер – аллергические и токсико-аллергические реакции). Выполнено построение модели прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций с помощью логистической регрессии. Достоверно значимыми предикторы прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций оказались положительный тест активации базофилов и аллергические реакции на различные вещества в анамнезе.

В *обсуждении результатов* диссертант на современном уровне обобщает и анализирует полученные данные, сопоставляет их с литературными источниками, аргументирует выводы и практические рекомендации.

*Выводы* диссертации соответствуют поставленной цели и задачам, являются логичными и вытекают из полученных данных. Практические рекомендации доступны и могут быть использованы в клинической практике.

Выводы и практические рекомендации целесообразно использовать в учебном процессе кафедр по направлениям: педиатрия, фтизиатрия.

Автореферат написан грамотным языком, в сжатой форме правильно отражает основные положения и выводы диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Диссертационная работа Мотова Игоря Юрьевича написана самостоятельно, хорошим языком, обладает внутренним единством.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, в плане дискуссии возникли вопросы:

1. Поясните, со стороны каких органов и систем чаще были проявления нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты токсико-аллергического характера, кроме печени.

2. С какой частотой у детей с аллергическими реакциями на противотуберкулезные препараты выявлялась аллергия на другие лекарственные средства? Была ли эта частота выше, чем у детей контрольной группы?

3. Сохраняется ли действие препарата на микобактерии в случае токсико-аллергических реакций на него?

### **Заключение**

Диссертация Мотова Игоря Юрьевича на тему «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия 3.1.26. Фтизиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Г.А. Новика и доктора медицинских наук, профессора М.Э. Лозовской, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая существенное научно-практическое значение для педиатрии и фтизиатрии – разработан метод диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом.

По актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, достоверности представленных результатов и обоснованности выводов

