

На правах рукописи

Назаренко

Михаил Михайлович

**ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА СО
МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург, 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Старшинова Анна Андреевна

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой

Мишин Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится « » 2022 г. в часов на заседании диссертационного совета 21.1.065.01 при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, тел. (812) 775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России www.spbniif.ru и в библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2/4, тел.(812)775-75-55)

Автореферат разослан « » 2022г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя не теряет свою актуальность в настоящее время (Harding E., 2020; Singh A., 2020). Согласно данным проведённого анализа, достигнутые до 2019 года успехи в борьбе с туберкулёзом из-за возникшей пандемии будут отброшены минимум на пять лет (Global tuberculosis report, 2021). На фоне продолжающегося снижения заболеваемости туберкулезом в РФ (с 77,2 до 41,2 на 100 тыс. в 2011 и 2019 году соответственно) отмечается увеличение в три раза доли больных туберкулезом (ТБ) со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) среди впервые выявленных пациентов с бактериовыделением (с 14,4 - в 2010 году до 30,1 – в 2019 году) (Нечаева О.Б., 2020, 2021).

Применение новых противотуберкулезных препаратов с 2015 года привело к некоторому повышению эффективности лечения больных ТБ с МЛУ МБТ (24,5%), которое в 2019 году составило 35,7%, что, однако, недостаточно для достижения показателя ВОЗ (Global tuberculosis report, 2019; Guglielmetti L., 2020). Низкая эффективность терапии связана с отсутствием достаточного числа новых препаратов, высоким процентом коморбидности у больных туберкулезом, с их низкой приверженностью к лечению и развитием большого числа нежелательных явлений, что не позволяет проводить адекватную терапию (Гайда А.И., 2018; Беляева Е.Н., 2019, Ершова Е.С., 2020; Hughes J., 2019).

Отсутствие возможности достигнуть необходимых показателей эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя оставляет актуальным вопрос поиска дополнительных методов лечения данной категории пациентов. Попытки применения дендритных вакцин с получением определенных положительных результатов в лечении больных туберкулезом были предприняты, начиная с 2008 года (Волгушев С.А. и соавт., 2008, 2012) и далее - в 2014 году (Гончаров А.Е. и соавт., 2014). Однако для активации дендритных клеток применялись сложные технологии их получения. Иммуногенность представленных вакцин достигалась с помощью применения туберкулина, который по специфичности уступает антигенам ESAT-6 и SFP-10 (Choi H.G., 2017). Применение иммунотерапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя может быть эффективным

методом лечения в условиях отсутствия положительного результата на фоне химиотерапии (Zhang R., 2018).

До настоящего времени не проводились исследования по сравнению эффективности лечения больных туберкулезом со множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью возбудителя с учетом коморбидной патологии, которая может влиять на результаты лечения. Не проводилось изучение результатов лечения больных с различным коморбидным статусом при включении в схемы терапии тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилина (Вq). Необходимым и своевременным является оптимизация подходов в выборе тактики ведения больных ТБ с МЛУ и ШЛУ возбудителя с учетом различной эффективности лечения и возможности применения адаптивной иммунотерапии у больных ТБ с ШЛУ возбудителя с неэффективным лечением и высоким уровнем коморбидности.

Степень разработанности темы. Проведенные исследования показали эффективность и безопасность применения единственного в настоящее время отечественного препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью к окончанию интенсивной фазы терапии Виноградовой Т.И. (1978, 1992, 1996, 2016, 2019), Яблонским П.К. (2016), Чернохаевой И.В. (2017), Беляевой Е.Н. (2018), Павловой М.В. (2020). Рекомендованный ВОЗ противотуберкулезный препарат бедаквилин также показал свою эффективность в лечении больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя (Борисов С.Е., 2017; Ставицкая Н.В., 2020; Филиппов А.В., 2020; Zumla A. et al., 2014). Однако сравнение эффективности терапии с применением данных препаратов по результатам лечения после завершения курса терапии и в периоде дальнейшего наблюдения, в том числе у больных с различным коморбидным статусом, до настоящего времени не проводилось.

Проведение иммунотерапии с применением адаптированных дендритных клеток позволило получить некоторые данные об активации иммунного ответа, который коррелировал с повышением эффективности лечения туберкулезного процесса у больных с МЛУ возбудителя (Гончаров А.Е. и соавт., 2014; Скрыгина Е.Н., 2016), что позволяет предположить возможность получения сопоставимого результата на фоне ШЛУ возбудителя.

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем оптимизации проводимой терапии с

учетом коморбидного статуса и применения адаптивной индивидуальной иммунотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты лечения туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с учетом коморбидной патологии и применения новых противотуберкулезных препаратов Трр/Вq в схемах терапии.
2. Разработать аутологичную композицию на основе активированных специфическими пептидами дендритных клеток для проведения адаптивной иммунотерапии, изучить ее безопасность и эффективность в лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с неэффективным курсом химиотерапии.
3. Определить уровень иммунных комплексов (ИК) и изотипов иммуноглобулинов (IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, до и после проведения адаптивной индивидуальной иммунотерапии.
4. Оптимизировать терапию туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с применением Трр и Вq и тяжелым коморбидным статусом, разработать показания к назначению адаптивной индивидуальной иммунотерапии.

Научная новизна

На основании проведенного анализа были получены новые данные об эффективности курса терапии с применением Трр/ Вq у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и с различным коморбидным статусом.

На основании балльной оценки коморбидного статуса больных туберкулезом с ШЛУ и МЛУ возбудителя доказано влияние коморбидной патологии на эффективность лечения и определен спектр сопутствующей патологии, ограничивающий назначение Трр.

Впервые в исследовании представлены данные о методике получения композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), для проведения адаптивной иммунотерапии у больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, а также представлены доказательства безопасности и эффективности разработанного метода лечения.

Впервые получены новые данные об уровне специфических иммунных комплексов (ИК) и изотипов иммуноглобулинов, стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, на фоне проведения адаптивной индивидуальной иммунотерапии и выявления

наиболее значимых IgG (IgG3, IgG1+IgG3), коррелирующих с активностью туберкулезной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в исследовании данные позволяют оптимизировать тактику ведения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя с учетом тяжести коморбидного статуса.

Доказана необходимость проведения диагностики патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и хронических инфекционных заболеваний печени перед назначением терапии с применением Трр у больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя.

Определены показания к назначению адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при неэффективной химиотерапии.

Рекомендовано применение новых иммунологических критериев активности туберкулезной инфекции с определением уровня наиболее значимых IgG (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, на фоне комплексной терапии туберкулеза.

Методология и методы исследования

Настоящая работа основана на принципах доказательной медицины с использованием методологии научного познания. Результаты получены на основании анализа данных анамнеза, проведенного ретроспективно-проспективного сравнительного исследования 303 пациентов с туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с набором клинического материала за период с 2016 по 2019 годы. Класс доказательности III, уровень рекомендаций В. В работе использована совокупность клинических, микробиологических, иммунологических, физических, лучевых и математико-статистических методов исследования, необходимых для решения поставленных задач.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение Трр и Вq обосновано в лечении больных ТБ с МЛУ возбудителя, что обусловлено высокой эффективностью проводимой терапии (86,5% -Трр и 90,9%- Вq). Включение данных препаратов в схемы лечения больных ТБ с ШЛУ МБТ позволяет достичь необходимой эффективности терапии в 57,4% и 60,8% случаев при применении Трр и Вq соответственно.

2. Больные туберкулезом с ШЛУ возбудителя являются наиболее тяжелой группой больных по коморбидному статусу, который влияет на

низкую эффективность терапии ($p=0,0004$, $OR=1,320$, $RR=7,467$, $ППЗ=0,9505$, $НПЗ=0,2800$). Патология желудочно-кишечного тракта и хронические вирусные заболевания печени достоверно часто ($p<0,01$) встречались при неэффективном лечении у больных ТБ с ШЛУ МБТ.

3. Адоптивная иммунотерапия с применением аутологичной композиции адоптированных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT-6 и SFP-10), является эффективным и безопасным методом лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ с неэффективным курсом химиотерапии. Снижение уровня IgG (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, коррелирует со снижением активности специфического процесса.

4. Оптимизация тактики ведения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя заключается в ограничении применения новых противотуберкулезных препаратов Trp и Bq при тяжелом коморбидном статусе и возможностью проведения адоптивной иммунотерапии с определением уровня иммуноглобулинов (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10.

Степень достоверности и апробация результатов исследования
Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием методов обработки информации и статистического анализа.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из которых 6 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для представления результатов исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Полученные результаты исследования были доложены на конференциях различного уровня, в том числе на Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням с международным участием в 2018, 2019 и 2021 годах (Москва); на конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров в 2017, 2018 и 2019 годах (Санкт-Петербург); на 27-ом конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) в 2018 году (Париж); в 2019 году на конференции The 50-th Union World Conference on lung health ending the emergency: science, leadership, action (Hyderabad, India); на VI Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2020).

Результаты исследования применяются в практической работе отделения для лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2» и отделения терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Пушкинский

противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3». а Материалы исследования включены в лекционный курс кафедры ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Получено решение (от 01.04.2020) о выдаче патента на изобретение «Способ лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя и неэффективным курсом полихимиотерапии с применением аутологичной композиции на основе дендритных клеток» (заявка №2020136808 от 09.11.20).

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, формулировании его цели и задач, подготовке обзора литературы. Совместно с руководителем разработаны дизайн исследования, методический подход к выполнению диссертации, определены положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно проведен набор и осуществлен анализ данных анамнеза результатов обследования и лечения 303 пациентов, включенных в исследование, статистическая обработка данных. Соискатель принимал непосредственное участие в подготовке всех научных публикаций и докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 151 страницах, включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы полученных собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 162 источника, из которых 96 отечественных авторов и 66 - зарубежных. Диссертация содержит 21 таблицу, 27 рисунков и описание четырех клинических примеров.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена проблема эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, этапы внедрения новых противотуберкулезных препаратов и применения иммунотерапии во фтизиатрии. Сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, и степень достоверности полученных данных.

В первой главе проведен анализ эпидемической ситуации туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, эффективности химиотерапии и иммунотерапии в лечении больных туберкулезом.

Во второй главе представлен дизайн исследования и характеристика обследованных больных туберкулезом легких бактериовыделителей (n=303) со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в возрасте от 18 до 75 лет (мужчин - 216 (71,3%), женщин – 87 (28,7%)), которые проходили лечение с 2016 по 2019 гг в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга.

Все пациенты соответствовали критериям включения и невключения. К критериям невключения относили возраст больных младше 18 лет и старше 75 лет; наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, не позволяющей проведение противотуберкулезной терапии; беременность и грудное вскармливание; ВИЧ-инфекцию; генерализованные формы туберкулеза; необходимость проведения хирургического лечения на момент включения пациента в исследование; отсутствие согласия больного на участие в исследовании или участие в других исследованиях на этапе проведения адоптивной иммунотерапии. Всем пациентам было проведено комплексное обследование с применением клинического, бактериологического и лучевого комплекса обследования.

Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выписка из Протокола № 27.5 (исходящий №58 от 19.02.16).

У больных, включенных в анализ (n=303), чаще всего был диагностирован инфильтративный (48,3%) туберкулез легких (ТЛ), в 20,1% случаев - диссеминированный и в 29,2 % - фиброзно-кавернозный ТЛ. Значительно реже имел место цирротический ТЛ (1,0%) и казеозная пневмония (1,4%). В 72,2% (228) случаев у больных туберкулезом с МЛУ МБТ имела место сопутствующая патология, где в 50,4% случаев были представлены инфекционные заболевания печени (гепатиты В и С), заболевания желудочно-кишечного тракта (15,8%) и хроническая обструктивная болезнь легких (10,2%). Было установлено, что 127 (41,9%) больных впервые получали курс противотуберкулезной терапии (ПТХТ), а ранее получали лечение 176 (58,1%) человек. Средняя длительность лечения больных составила $5,6 \pm 0,48$ лет (СІ 95%: 4,6-6,6). У всех пациентов, включённых в исследование, по данным бактериологического исследования мокроты или промывных вод бронхов была установленная множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий.

Согласно дизайну исследования на первом этапе пациенты были распределены на две группы по данным бактериологического исследования: I

группа (n=153) – больные туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (ТБ с МЛУ МБТ) и II группа (n=150) – больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ с ШЛУ МБТ), которые затем были разделены на подгруппы с учетом применяемой схемы терапии с включением новых противотуберкулезных препаратов бемаквилина (Вq) или тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) (рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, при этом в обеих группах в 68,6% (I) и 73,3% (II) случаев чаще болели мужчины. Инфильтративный туберкулез у больных ТБ с МЛУ МБТ (I) имел место достоверно часто (62,1% против 30,7%, где $p < 0,001$, $\chi^2 = 19,73$). В то же время фиброзно-кавернозный ТБ легких был достоверно часто у больных с ШЛУ МБТ (II) (50,7% против 7,8%, где $p < 0,001$, $\chi^2 = 26,7$), что отражает тяжесть течения заболевания в данной группе. Срок терапии у больных во II группе был в два раза длиннее, чем в I группе. Во II группе больные туберкулезом с ШЛУ МБТ достоверно часто имели вирусные гепатиты В, С, что существенно затрудняло подбор терапии.

Определение эффективности лечения больных туберкулезом в группах проводилось в периоды 2-4, 6-8, 12-14 и 18-24 месяца, а также через месяц после окончания терапии по данным клинического, лучевого и бактериологического исследований.

Во время проведения лечения в точках контрольного обследования оценивались динамика прекращения клинических проявлений туберкулезной инфекции, а также отсутствие бактериовыделения по данным лабораторного обследования и регрессия рентгенологических изменений (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений, уменьшение и закрытие полостей распада). Согласно международным рекомендациям, эффективность курса терапии оценивалась после 18-24 месяцев лечения и в периоде наблюдения более одного месяца по данным бактериологического обследования. Прекращение больным терапии по его желанию от двух и более месяцев с отсутствием проведения контрольного обследования в дальнейшем расценивалось как «отрыв» от лечения. Неэффективным курс терапии считался при сохранении бактериовыделения, определяемого одним из вышеперечисленных методов после пяти и более месяцев лечения. Смертельные исходы – смерть больного туберкулезом от заболевания в течение курса полихимиотерапии. Противотуберкулезные препараты назначались с учетом данных лекарственной чувствительности микобактерий в комбинации от пяти до восьми препаратов, которые применяются в лечении туберкулеза легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. В исследовании была применена балльная оценка коморбидного статуса по критериям Индекса Чарлсона (1987), чаще всего используемого в онкологии для оценки сопутствующей патологии. Проводилась балльная оценка коморбидного статуса больных с учетом тяжести и возраста.

Согласно дизайну исследования, больным туберкулезом с ШЛУ МБТ с неэффективным курсом терапии было предложено проведение адоптивной иммунотерапии с применением разработанной аутологичной композиции на основе зрелых дендритных клеток. Всего 25 пациентов с неэффективным курсом полихимиотерапии согласились на проведение иммунотерапии.

Разработка адоптивной иммунотерапии проводилась на базе лаборатории клеточной биологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» под руководством к.б.н. Филатова М.В. с участием к.б.н. Ланды С.Б. (заявка на патент № 2015149694). Изотипы иммуноглобулинов, активированных специфическими пептидами ESAT-6 и CFP-10, определяли до и после курса индивидуальной иммунотерапии на

лазерном корреляционном спектрометре (сертификат RU. С. 39.003. А № 5381) ЛКС-03 (ИНТОКС-МЕД, Россия).

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики и программ SPSS 16.0 и GraphPad Prism 6 при проведении ROC-анализа с определением уровня диагностической чувствительности и специфичности. Рассчитывались средние значения показателей $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Проводился расчет критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, применялись метод Манна-Уитни для сравнения количественных показателей, метод Стьюдента (t) и метод Фишера. Проводился по соответствующим формулам расчет показателя отношения рисков (RR, Relative Risk), отношения шансов (OR, Odds Ratio) и доверительного интервала (95%CI, Confidence interval). Значимыми критериями показателя считалась величина OR и RR более 1,0. Для оценки взаимозависимостей между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена, где значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Для сравнения показателей общей и бессобытийной выживаемости между группами больных использовался тест логарифмического ранжирования Каплана-Мейера и тест Гехана-Бреслоу-Уилкоксона.

В третьей главе представлен анализ результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ в подгруппах (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в группах

Группы сравнения	Эффективный курс терапии	Неэффективный курс терапии	Отрывы от лечения	Смерть от туберкулеза
	(n (%))			
I группа - ТБ с МЛУ МБТ (n=153)	102* (66,7)	45 (29,4)	6 (3,9)	0
II группа – ТБ ШЛУ МБТ (n=150)	61 (40,7)	57 (38,0)	25* (16,7)	7 (4,6)

Примечание: * $p < 0,01$ – при сравнении данных в I и II группах

Согласно представленным в таблице 1 данным, эффективность курса терапии отмечалась значимо чаще в I группе по результатам лечения

больных туберкулезом с МЛУ МБТ (66,7% против 40,7%, где $\chi^2 = 20,6$, $p < 0,01$). При этом во второй группе «отрывы» от лечения по сравнению с больными в первой группе (16,7% против 3,9%, где $\chi^2 = 13,4$, $p < 0,01$) было достоверно чаще. В этой же группе в 4,6% случаев были летальные исходы.

Проведение балльной оценки коморбидности с применением индекса Чарлсона (ИЧ) у 89 больных ТБ с МЛУ МБТ и 139 пациентов с ШЛУ МБТ с наличием сопутствующей патологии представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Индекс коморбидности Чарлсона у больных в группах

Группы сравнения	Баллы (n (%))			
	0 баллов	1-2 балла	3-4 балла	5-6 баллов
I группа – ТБ с МЛУ МБТ (n= 89)	37* (41,6)	30 (33,7)	22 (24,7)	0
II группа – ТБ ШЛУ МБТ (n=139)	29 (20,9)	34 (24,5)	61* (43,9)	15* (10,7)

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении данных в группах

Из таблицы 2 видно, что тяжелый коморбидный статус с оценкой 3-4 балла (43,9% против 24,7%, где $p < 0,05$) и 5-6 баллов (10,7% против 0, где $p < 0,05$) у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ определялся достоверно чаще, чем в группе больных ТБ с МЛУ МБТ. В то же время у больных в I группе ИЧ был достоверно чаще с нулевым значением по сравнению со II группой был (41,6% против 20,9%, где $p < 0,05$).

Далее согласно дизайну исследования, проведен анализ уровня коморбидности в группах с учетом эффективной и неэффективной терапии при показателе ИЧ более единицы, который представлен в таблице 3.

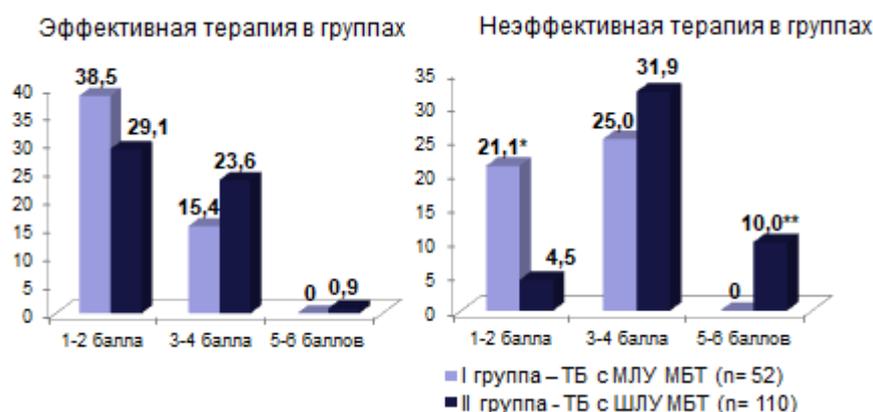
Таблица 3 – Балльная оценка коморбидности у больных в группах с учетом эффективности лечения

Группы сравнения	Эффективная терапия в группах (n/%)			Неэффективная терапия в группах (n/%)		
	1-2	3-4	5-6	1-2	3-4	5-6
	баллы			баллы		
I группа – ТБ с МЛУ МБТ (n= 52)	20 (38,5)	8 (15,4)	0	11** (21,1)	13 (25,0)	0
II группа - ТБ с ШЛУ МБТ (n= 110)	32 (29,1)	26 (23,6)	1 (0,9)	5 (4,5)	35 (31,9)	11* (10,0)

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении данных в группах; ** $p < 0,01$ – при сравнении данных в группах

Проведенный анализ показал, что в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) сопоставимо число больных с различным уровнем коморбидности при эффективном и неэффективном курсе терапии.

Равномерное снижение показателей ИЧ при эффективном курсе терапии в обеих группах наглядно представлено на рисунке 1А, где отмечается незначительное преобладание ИЧ от 3 до 4 баллов у больных во II группе (23,6%) по сравнению с больными в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) (15,4%).



А)

Б)

Рисунок 2 – Больные туберкулезом с различным уровнем коморбидности при эффективном (А) и неэффективном (Б) курсе терапии (%). Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении данных в группах; ** $p < 0,01$ – при сравнении данных в группах

Однако, как можно видеть на рисунке 2Б, при неэффективном курсе лечения показатели ИЧ отличаются достоверным преобладанием индекса с низкими значениями от 1 до 2 баллов в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) (21,1% против 4,5%, где $p < 0,05$) и высоким ИЧ с суммой баллов от 4 до 5 во II группе (ТБ с ШЛУ МБТ) (10,0% против 0, где $\chi^2 = 33,7$, $p < 0,01$), т.е. с максимальным значением показателя. Важно отметить практически сопоставимые показатели ИЧ от 3 до 4 баллов при неэффективной терапии в обеих группах.

Проведенный статистический анализ ИЧ в группах с учетом эффективности лечения показал, что у больных туберкулезом с МЛУ МБТ (I группа) тяжесть коморбидного статуса значимо не влияла на эффективность проведенной терапии. При этом у больных ТБ с ШЛУ МБТ сопутствующая патология оказывала достоверное влияние на низкую эффективность лечения ($p = 0,0004$, ОР=1,320, ОШ=7,467), где ее наличие, согласно показателям,

положительной и отрицательной прогностической значимости, неблагоприятно (ППЗ=0,9505, НПЗ=0,2800).

Далее для решения задач исследования пациенты в группах были распределены на подгруппы с учетом включения в схемы терапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилина (Вq): Ia (n=94) и IIa (n=80) подгруппы – без включения новых противотуберкулезных препаратов в схемы терапии (НПТП); Ib (n=37) и IIb (n=47) подгруппы – с включением Трр в схему терапии; Ic (n=22) и IIc (n=23) подгруппы – с включением Вq в схему терапии.

В подгруппе IIb (ТБ с ШЛУ МБТ Трр) в 78,8% случаев достоверно часто имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТЛ). В то же самое время ФКТЛ был диагностирован в подгруппах IIa в 42,5% и в IIc - в 21,7% случаев. Длительность лечения в подгруппах значимо не различалась.

Был проведен анализ результатов лечения больных ТБ с МЛУ МБТ в подгруппах с учетом включения Трр (Ib) и Вq (Ic) в схемы терапии по сравнению с эффективностью лечения пациентов в Ia подгруппе на фоне стандартной схемы терапии без включения данных препаратов.

Полученные результаты позволяют сравнить эффективность лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения в подгруппах (таблица 4).

Таблица 4 - Эффективность лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения в подгруппах

Подгруппы	Эффективный курс терапии	Неэффективный курс терапии	Отрыв от лечения	Смерть от ТБ
	(n, %, χ^2)			
Ia – ТБ с МЛУ МБТ без НПТП (n=94)	49 (52,1)	40* (42,5)	5 (5,3)	0
Ib – ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=37)	33* (89,2)	3 (0,08)	1 (2,7)	0
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=22)	20** (90,9)	2 (0,09)	0	0
IIa – ТБ с ШЛУ МБТ без НПТП (n=80)	20 (25,0)	32 (40,0)	24*** (30,0)	4 (5,0)
IIb – ТБ с ШЛУ	27* (67,5)	18 (42,5)	0	2 (4,7)

МБТ Трр (n=47)	(57,4)	(38,3)		(4,3)
Пс – ТБ с ШЛУ	14**	7	1	1
МБТ Вq (n=23)	(60,8)	(30,4)	(4,3)	(4,3)

Примечание: - * $p < 0,001$ – при сравнении данных в подгруппах; ** $p < 0,01$ – при сравнении данных в подгруппах; *** $p < 0,05$ – при сравнении данных в подгруппах

Достижение высокой эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ к окончанию курса терапии и в периоде наблюдения достоверно часто было ассоциировано с применением Трр и Вq ($p < 0,0001$; $OR=0,5374$, $OШ=0,01963$, $ППЗ=0,5281$, $НПЗ=0,01724$). При включении данных препаратов в схемы терапии эффективность лечения у больных ТБ с МЛУ МБТ после прохождения курса терапии составила 89,2% и 90,9% соответственно. При этом неэффективный курс лечения был достоверно часто в Ia подгруппе (42,5%) по сравнению с Ib (0,08%) и Ic (0,09%) на фоне применения Трр и Вq соответственно. Отрыв от лечения имел место в Ia подгруппе в 5% случаев. Следует отметить, что значимых различий по эффективности терапии на всех этапах лечения в подгруппах Ib и Ic получено не было.

Согласно полученным данным, включение Трр и Вq в схемы терапии ассоциировано с достижением высокой эффективности лечения у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий ($p=0,0046$, $OR=0,7325$, $OШ=0,3070$, $ППЗ=0,6140$, $НПЗ=0,1618$), что доказывает необходимость их применения. При этом на фоне применения Трр и Вq эффективность лечения существенно не менялась и составляла 57,4% и 60,8% соответственно. Необходимо учитывать, что каждый четвертый пациент прервал курс терапии, что способствовало дальнейшему расширению спектра лекарственной устойчивости и прогрессированию заболевания. Число умерших от ТБ с ШЛУ возбудителя больных в подгруппах значимо не различалось независимо от применения Трр и Вq (5,0 (Ia), 4,3% (Ib) и 4,3% (Ic)).

Общая эффективность лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ (Ib) при включении Трр была достоверно выше, чем в подгруппе Ib ТБ с ШЛУ МБТ (86,5% против 57,4%, где $\chi^2 = 8,35$, $p < 0,01$). Эффективность терапии в подгруппах Ic (ТБ с МЛУ МБТ) при включении Вq в сравнении с результатами лечения в подгруппе Ic при ШЛУ МБТ также показало достоверное преобладание положительного результата (90,9% против 60,8%, где $\chi^2 = 7,78$, $p < 0,01$).

Полученные данные доказывают высокую эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ при включении Трр и Вq, но сравнительно низкую эффективность лечения больных ТБ с ШЛУ МБТ.

Анализ коморбидного статуса при эффективном и неэффективном курсах лечения у больных ТБ в подгруппах с учетом схемы терапии и ИЧ более одного балла представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Оценка коморбидности у больных туберкулезом в подгруппах при эффективном и неэффективном курсах терапии

Подгруппы сравнения	Эффективный курс терапии (n/%)			Неэффективный курс терапии (n/%)		
	1-2	3-4	5-6	1-2	3-4	5-6
	баллы			баллы		
Иа – ТБ с МЛУ МБТ без включения НПТП (n=26)	9 (34,6)	2 (7,7)	0	5 (19,2)	10* (38,5)	0
Иб - ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=14)	5 (35,7)	4 (28,6)	0	3 (21,4)	2 (14,3)	0
Ис – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=12)	6 (50,0)	2 (16,7)	0	3 (25,0)	1 (8,3)	0
IIа - ТБ с ШЛУ МБТ без включения НПТП (n=64)	20 (19,6)	6 (21,7)	1 (2,2)	2 (6,5)	28*;** (39,1)	7 (10,9)
IIб – ТБ с ШЛУ МБТ Трр (n=29)	4 (13,8)	13 (44,8)	0	2 (6,9)	6 (20,7)	1 (3,8)
IIс - ТБ с ШЛУ МБТ Вq (n=17)	8 (47,1)	7 (41,1)	0	1 (5,9)	1 (5,9)	0

Примечание: * p<0,01 – при сравнении данных в IIа подгруппе при балльной оценке 3-4; * p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах Иа при балльной оценке 3-4; при сравнении данных в подгруппах IIа и IIб.

Как представлено в таблице 5, у больных ТБ с МЛУ МБТ достоверные различия были получены внутри подгруппы Иа. Достижение эффективности в подгруппе Иа при балльной оценке ИЧ от 1 до 2 получено в 34,6% случаев, что сопоставимо с данными в подгруппах Иб и Ис, где в схему терапии включался Трр или Вq. Противоположный результат получен у больных ТБ с МЛУ возбудителя при неэффективном курсе терапии в подгруппе Иа при ИЧ от 3 до 4 баллов, где ИЧ был у больных достоверно часто высоким (38,5% против 7,7%, где $\chi^2 = 9,93$, p<0,05). При этом необходимо учитывать низкий

уровень коморбидности у больных ТБ с МЛУ МБТ в целом по сравнению с больными ТБ с ШЛУ МБТ, у которых во IIa подгруппе ИЧ при неэффективной терапии был достоверно выше по сравнению с данным показателем в подгруппах IIb и IIc (39,1% против 6,9% (IIb), где $\chi^2 = 19,4$, и 5,9% (IIc), где $p < 0,01$). При этом у больных ТБ с ШЛУ в подгруппах IIb и IIc, где были включены в схему терапии Trp и Vq, при ИЧ с 3-4 баллами эффективность лечения была получена в 44,8% и в 35,4% случаях соответственно.

Проведенный анализ показал, что при отсутствии в схемах терапии Trp/Vq коморбидность имеет существенное значение в качестве причины неэффективной терапии в большей степени при лечении ТБ с ШЛУ МБТ ($p = 0,0004$, OR=1,320, ОШ=7,467, ППЗ=0,9505, НПЗ=0,2800).

В этой связи важно определить спектр коморбидной патологии, снижающей эффективность лечения у данной категории больных, что проведено на следующем этапе исследования. У больных ТБ с ШЛУ МБТ во всех подгруппах при неэффективном курсе терапии достоверно чаще определялась патология ЖКТ и хроническая патология печени в 72,7% (IIa), в 88,9% (IIb) случаев. Чаще всего среди хронических заболеваний печени у больных были вирусные гепатиты В и С.

Низкая эффективность лечения туберкулеза у больных с ШЛУ возбудителя при включении Trp и Vq отмечалась в 40% случаев, что сопровождалось бактериовыделением, прогрессированием специфического процесса и отсутствием возможности проведения хирургического этапа лечения. Следовательно, данная категория больных требует применения дополнительных методов лечения.

В четвертой главе представлены этапы создания метода адоптивной иммунотерапии с применением композиции аутологичных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами, для лечения больных туберкулезом с отсутствием эффекта на фоне лечения противотуберкулезными препаратами (с сохраняющимся бактериовыделением и/или отрицательной рентгенологической динамикой).

Пациентам проводился забор 60 мл периферической крови в вакутейнеры с цитратом. Полученные дендритные клетки и Т-лимфоциты активировались специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10. Суспендированная аутологичная композиция на основе адоптированных зрелых дендритных клеток вводилась внутривенно в дозе 1 мл еженедельно десять раз.

Всего дали согласие участвовать в исследовании 25 пациентов с ТБ с ШЛУ МБТ (IId). Сравнение результатов лечения проводилось с больными ТБ

с ШЛУ МБТ Па подгруппы (n=80). За время наблюдения были получены результаты лечения к 18-24 месяцам терапии у 14 больных, так как пять человек выбыли из исследования в связи с прерыванием лечения (3) и развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты (2) через четыре месяца после проведения курса иммунотерапии, к шестому месяцу наблюдения еще четыре пациента прекратили прием противотуберкулезных препаратов (ППП) и двое больных были прооперированы.

Согласно полученным результатам, у пациентов в основной подгруппе наблюдения (II_d) в 70,0% случаев (n=14) побочных реакций на введение суспензии не отмечалось. У одного больного (7,2%) была зафиксирована общая реакция в виде тремора, озноба после первой инъекции. У 5 (38,7%) пациентов на 8 и 9 введение отмечалась кожная реакция в местах введения в виде папулы с окончательной регрессией данных изменений через 8 недель. Пациенты в подгруппе II_d после первых инъекций отмечали прилив сил, улучшение аппетита, что отражалось в прибавке массы тела. Через 30 дней после проведения иммунотерапии пациенты II_d подгруппы в среднем прибавили до $5,0 \pm 0,2$ кг массы тела, что достоверно выше ($p < 0,001$, $t = 9,55$) по сравнению с прибавкой массы тела в подгруппе сравнения ($2,3 \pm 0,2$ кг). Данная тенденция стабильно сохранялась до 18-24 месяцев наблюдения.

К шести месяцам лечения после проведенной иммунотерапии во II_d подгруппе прекращение бактериовыделения наблюдалось в два раза чаще, чем в подгруппе сравнения с достоверным преобладанием показателя к окончанию лечения (64,3% против 30,0%, где $\chi^2 = 5,02$, $p < 0,05$). Положительная рентгенологическая динамика имела место к окончанию курса лечения с преобладанием явлений рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в основной подгруппе II_d.

Результаты иммунологического исследования изотипов иммуноглобулинов, активированных специфическими пептидами, показывают снижение уровня иммуноглобулинов после проведения иммунотерапии (рисунок 3).

До введения композиции и на этапах терапии определялся уровень стимулированных специфическим антигеном иммуноглобулинов. К четвертому месяцу после иммунотерапии снизился уровень иммунных комплексов (ИК) с 6,21 до 4,75, а также IgG1+G3 с 4,78 до 2,87.

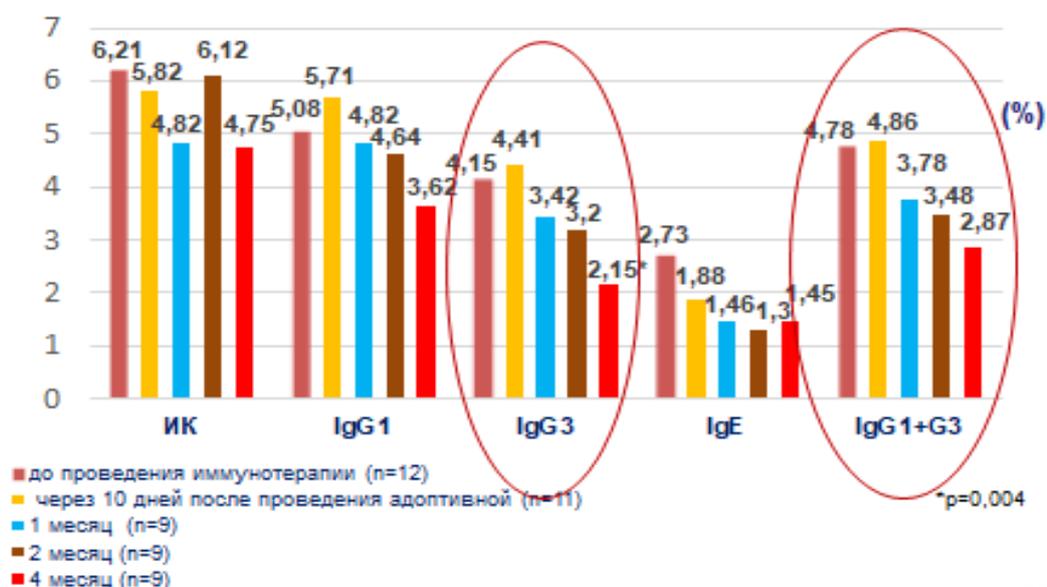


Рисунок 3 – Изменение уровня специфических иммунных комплексов и изотипов иммуноглобулинов после проведения иммунизации в динамике (%)

Значение признака IgG3 у пациентов Pd подгруппы чаще, по сравнению с пациентами в подгруппе сравнения (Pa), превосходило порог, равный 4,535. Значение p-value на имеющейся обучающей выборке составляет 0,004, что позволяет рекомендовать данный показатель для дальнейшего применения. Однако подтверждение полученного результата требует дальнейшей проверки на большей выборке. Также выявлена слабая положительная корреляция ($r = +0,3$) между результатами лечения и снижением уровня IgG3 и IgG1+IgG3 после проведения адоптивной иммунотерапии.

Согласно полученным данным, был разработан дифференцированный подход в назначении терапии с учетом коморбидности пациента, а также определены показания к назначению адоптивной иммунотерапии аутологичной композицией на основе адоптированных зрелых дендритных клеток у наиболее тяжелого контингента - с ШЛУ МБТ с неэффективным курсом терапии (рисунок 4).



Рисунок 4 – Тактика ведения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Таким образом, в настоящее время можно говорить об успешном внедрении в практику двух новых противотуберкулезных препаратов, которые в равной степени позволяют значимо (до 90%) повысить эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Однако при широком спектре лекарственной устойчивости возбудителя при включении Трр и Вq возможно достичь эффективности лечения в 57,4% и в 60,8% случаев соответственно. Проведение адоптивной иммунотерапии аутологичной композицией на основе адаптированных зрелых дендритных клеток у наиболее тяжелого контингента больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя даже при неэффективном курсе химиотерапии на предыдущем этапе позволяет достичь эффективности лечения в 64% случаев. Применение иммунологических критериев оценки активности туберкулезной инфекции может служить дополнительным положительным прогностическим фактором эффективности терапии на фоне полихимиотерапии при снижении уровня специфических иммуноглобулинов (IgG3 и IgG1+IgG3).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо расширить спектр новых противотуберкулезных препаратов в схеме лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ. Важным направлением является изучение эффективности иммунотерапии у больных туберкулезом у большего числа пациентов в рамках клинических исследований, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции, с изучением отдаленных результатов лечения. В современных условиях роста коморбидности необходима разработка шкал с оценкой тяжести сопутствующей патологии и определением их прогностической значимости у больных туберкулезом.

ВЫВОДЫ

1. Включение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилаина (Вq) позволяет повысить эффективность терапии туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с различным коморбидным статусом больных.
2. Низкая эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении Трр и Вq связана с тяжелым коморбидным статусом и высоким процентом отрывов пациентов от лечения.
3. Разработанная аутологичная композиция адаптированных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), является безопасным и эффективным методом проведения адоптивной иммунотерапии у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ при неэффективном курсе химиотерапии.
4. Определение уровня специфических иммуноглобулинов (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, может быть применено для определения активности туберкулезной инфекции на фоне проводимой терапии.
5. Оптимизация подходов терапии с применением новых противотуберкулезных препаратов Трр и Вq необходима больным туберкулезом с ШЛУ возбудителя с учетом тяжести коморбидного статуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение как Трр, так и Вq рекомендовано в лечении больных ТБ с МЛУ МБТ, однако у больных ТБ с ШЛУ МБТ возможность назначения данных препаратов должна быть определена с учетом тяжести коморбидного

статуса и выявления патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и хронической патологии печени.

2. Необходимо дальнейшее исследование эффективности и безопасности разработанного метода адоптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции адоптированных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), с десятикратным еженедельным внутрикожным введением 1 мл для лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в рамках клинических исследований.

3. Рекомендовано определение уровня иммуноглобулинов (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, в течение проводимого курса терапии для коррекции схемы терапии с учетом снижения активности туберкулезной инфекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

1. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Е. Н. Беляева, И. В. Чернохаева, Н. В. Сапожникова, **М. М. Назаренко**, А. А. Старшинова, П. К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2017. - №4. – С.51-56.
2. Особенности воспалительного ответа у больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на фоне терапии с применением тириоиминометилпиридиния перхлората / А. А. Старшинова, Е. Н. Беляева, И. В. Чернохаева, Н. В. Сапожникова, М. В. Павлова, **М. М. Назаренко**, Д. С. Эсмедяева, М. Е. Дьякова // Медицинский альянс. – 2019. - №1. - С. 24-30.
3. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции / А. А. Старшинова, Е. В. Истомина, Ю. С. Зинченко, М. В. Филатов, В. С. Бурдаков, Е. Н. Беляева, **М. М. Назаренко**, С. Б. Ланда, Н. В. Сапожникова, М. В. Павлова, П. К. Яблонский // Медицинская иммунология. – 2019. – №2. – С. 269-278.
4. Эффективность применения аутологичной композиции на основе дендритных клеток в лечении туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя на фоне неэффективного курса полихимиотерапии / М. В. Филатов, А. А. Старшинова, **М. М. Назаренко**,

Ю. С. Зинченко, Е. В. Истомина, Е. Н. Беляева, С. Б. Ланда, В. С. Бурдаков, М. В. Павлова, П. К. Яблонский // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. - Т. 9, № 4 (36). - С.62-69.

5. Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с различным коморбидным статусом / П. К. Яблонский, А. А. Старшинова, **М. М. Назаренко**, Е. Н. Беляева, А. Л. Чужов, Д. Ю. Алексеев, М. В. Павлова // Медицинский альянс. - 2022. - №1. – С.6-15.

6. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии / П.К. Яблонский, А.А. Старшинова, М.М. Назаренко, Е.Н. Беляева, А.Л. Чужов, Д.Ю. Алексеев, М.В. Павлова // Вестник современной клинической медицины. - 2022. - №2 – С.67-76.

Работы, опубликованные в других изданиях

7. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом / А. А. Старшинова, Ю. С. Зинченко, Е. В. Истомина, Н. Ю. Басанцова, М. В. Филатов, Е. Н. Беляева, **М. М. Назаренко**, С. Б. Ланда, В. С. Бурдаков, М. В. Павлова, Д. Ю. Алексеев, Д. А. Кудлай, П. К. Яблонский // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2019. - №3. – С.33-39.

8. Immunological differences between lung tuberculosis and latent tuberculosis infection // A. Starshinova, E. Istomina, U. Zinchenko, N. Denisova, **M. Nazarenko**, M. Filatov, V. Burdakov, S. Landa, P. Yablonskiy // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol.52, suppl.62. – RA4736.

9. Эффективность применения терапевтической вакцины на основе дендритных клеток у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / **М. М. Назаренко**, М. В. Филатов, В. С. Бурдаков, С. Б. Ланда, Е. В. Истомина, Г. Ю. Марфина, А. А. Старшинова, П. К. Яблонский // Медицинский альянс. - 2018. - № S3. - С. 140-141.

10. Efficacy of treatment in MDR and XDR lung TB patients in the follow-up period with the use of new anti-tuberculosis agent / A. Starshinova, E. Beliaeva, **M. Nazarenko**, M. Pavlova, I. Chernochaeva, P. Yablonskiy // Eur. Respir. J. Sup. - 2019. – Vol. 54, suppl.63. – RA3001.