

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Назаренко

Михаил Михайлович

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

3.1.26 Фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук  
Старшинова Анна Андреевна

Санкт-Петербург - 2022

## О Г Л А В Л Е Н И Е

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>13</b>
1.1. Туберкулез со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: эффективность лечения в современных условиях.....	13
1.2. Новые противотуберкулезные препараты в лечении туберкулезной инфекции .....	17
1.3. Иммунотерапия при туберкулезе: возможности и перспективы.....	22
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>29</b>
2.1 Общая характеристика больных туберкулезом, включенных в исследование.....	31
2.2. Методы, применяемые в исследовании.....	42
2.2.1. Анамнез и объективный статус больных.....	42
2.2.2. Методы лабораторная диагностика.....	43
2.2.3. Физический метод динамического светорассеяния .....	43
2.2.4. Лучевой комплекс обследования.....	44
2.2.5. Принципы проведения противотуберкулезной химиотерапии.....	45
2.2.6. Критерии оценки эффективности лечения туберкулеза.....	47
2.2.7. Оценка безопасности терапии.....	47
2.2.8. Оценка коморбидного статуса больных.....	48
2.2.9. Методы статистического анализа.....	48
<b>ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ</b>	

<b>ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И РАЗЛИЧНЫМ КОМОРБИДНЫМ СТАТУСОМ.....</b>	<b>50</b>
<b>3.1. Оценка эффективности курса лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с учетом различного коморбидного статуса .....</b>	<b>51</b>
<b>3.2. Эффективность лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората/бедаквилина в схемы терапии .....</b>	<b>54</b>
<b>3.3. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората/бедаквилина в схемы терапии .....</b>	<b>63</b>
<b>3.4. Сравнение эффективности лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении новых противотуберкулезных препаратов в схему терапии после окончания курса терапии.....</b>	<b>70</b>
<b>3.5. Определение спектра коморбидной патологии у больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с различной эффективностью курса терапии .....</b>	<b>82</b>
<b>ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АДОПТИВНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ КОМПОЗИЦИИ ЗРЕЛЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ</b>	

<b>ВОЗБУДИТЕЛЯ.....</b>	<b>89</b>
<b>4.1. Разработка метода адоптивной терапии с применением аутологичной композиции на основе адоптированных зрелых дендритных клеток.....</b>	<b>90</b>
<b>4.2. Безопасность и эффективность адоптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе адоптированных зрелых дендритных клеток у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.....</b>	<b>92</b>
<b>4.3. Оптимизация терапии больных туберкулезом со множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с учетом коморбидной патологии и возможности проведения адоптивной иммунотерапии.....</b>	<b>106</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>109</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>129</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>130</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>132</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>133</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Проблема лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя не теряет свою актуальность в настоящее время [48, 78, 129, 134]. Согласно данным проведенного анализа, достигнутые до 2019 года успехи в борьбе с туберкулёзом из-за возникшей пандемии будут отброшены минимум на пять лет [152]. 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 с 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) [45, 46, 47].

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 [47, 158]. Низкая эффективность терапии туберкулеза связана с отсутствием достаточного числа новых препаратов, высоким уровнем коморбидности у больных, их низкой приверженностью к лечению и развитием большого числа нежелательных явлений, что не позволяет проводить адекватную терапию [29, 36, 42].

Отсутствие возможности достигнуть высоких показателей эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя оставляет актуальным вопрос поиска дополнительных методов лечения данной категории больных. Попытки применения дендритных вакцин с получением определенных положительных результатов в лечении больных туберкулезом были предприняты в 2008 году (Волгушев С.А. и соавт., 2008, 2012) и далее - в 2014 году (Гончаров А.Е. и

соавт.). 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 ШЛУ МБТ 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; Скрягина 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**

Впервые 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.

Впервые 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 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 Tpp и Bq с тяжелым коморбидным статусом 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.

Получен патент на изобретение «Способ лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя и неэффективным курсом полихимиотерапии с применением аутологичной композиции на основе дендритных клеток» Старшинова А.А., Филатов М.В., Бурдаков

В.С., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Павлова М.В., Яблонский П.К. (заявка на патент №2020136808 от 09.11.20, патент (19) RU (11) 2020 136 808 (13) А).

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». 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.

**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.

# ГЛАВА I

## ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Туберкулез со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: эффективность лечения в современных условиях

Проблема туберкулезной инфекции не была решена до пандемии новой коронавирусной инфекции, несмотря на достигнутые к 2019 году успехи по снижению заболеваемости и смертности, и приобрела еще большую актуальность при распространении в мире вируса SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) [48, 129, 134, 150]. Согласно документам ВОЗ, туберкулез (ТБ) остается одним из десяти заболеваний с высоким уровнем смертности [153, 161].

Несмотря на все предпринятые меры, начиная с 2010 года, оценочное число новых случаев заболевания к 2016 году увеличилось с 8,8 до 10,4 миллионов, в период с 2017 по 2019 год отмечалось снижение данного показателя до 10,0 миллионов случаев (в том числе 0,3 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией) [161]. При этом смертность от туберкулеза с 2010 по 2013 год увеличилась с 1,1 млн человек до 1,5 млн, затем к 2018 году отмечалась стабильная тенденция к снижению числа смертельных исходов до 1,2 млн среди больных туберкулезом, не имеющих ВИЧ инфекции [156]. Однако, как предполагают эксперты ВОЗ, после пандемии COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) на фоне субъективного снижения показателя заболеваемости уровень смертности от туберкулезной инфекции может вырасти на 15%, что может быть связано с избыточной нагрузкой на здравоохранение,

недостаточным эпидемиологическим мониторингом туберкулеза, снижением качества и полноты охвата флюорографическим обследованием [2, 20, 150].

Согласно данным ВОЗ, большая часть больных туберкулезом в 2019 году была зарегистрирована в регионах Юго-Восточной Азии (44%), четверть – в странах Южной Африки (25%), в три раза меньше - в странах Восточно-Средиземноморского (8%), Европейского (2,5%) и Американского регионов, где в течение последних лет одной из наиболее значимых проблем является туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя [118, 158].

Понятие туберкулеза со множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью возбудителя было определено в разработанных и утвержденных нормативных документах, и клинических рекомендациях, которые применяются в Российской Федерации с 2014 года (национальные клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров «Фтизиатрия» под руководством проф. П.К. Яблонского; федеральные клинические рекомендации Российского общества фтизиатров).

В 2018 и 2019 годах по данным официальной статистики было зарегистрировано около 484 тысяч новых случаев туберкулеза, из которых в 78% случаев были больные со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ). К 2019 году 50% всех случаев туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ пришлось на Индию (27%), Китай (14%) и страны Восточной Европы (9%) при этом в 3,4% случаев лекарственной устойчивый туберкулез был выявлен у больных, не получавших ранее противотуберкулезную терапию, а в 18% среди случаев повторного лечения [138, 149, 154, 160].

Начиная с 2015 года в лечении туберкулеза стали активно применяться новые противотуберкулезные препараты, которые способствовали повышению эффективности терапии больных с лекарственной устойчивостью возбудителя до 35,7% к 2019 году. Однако, по данным ВОЗ, необходимо достигнуть показателя эффективности терапии 78% [155]. Низкая эффективность лечения связана с развитием на фоне терапии

туберкулеза большого числа нежелательных явлений, которые требуют отмены препаратов [43, 44, 96].

В мире эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя не превышает 56%, что связано с отсутствием возможности подбора адекватной терапии с применением достаточного числа новых противотуберкулезных препаратов и формирования эффективной схемы терапии. Данное положение уже привело к смерти 214 тысяч больных туберкулезом ШЛУ МБТ в 2018 году [157, 162].

В 2017 году число случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ выросло до 10 800 против 8014 в 2016 году, о которых сообщили 77 стран, против 72 стран в 2016 году [155, 160]. Вышеуказанные данные были получены при охвате в 50% стран тестами на лекарственную устойчивость к фторхинолонам и инъекционным аминогликозидам, что недостаточно для эпидемиологического контроля, но несколько больше, чем в 2016 году, когда показатель обеспеченности вышеуказанными тестами не превышал 39% [126, 145]. При этом широкое применение молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий, которые имеют большую диагностическую значимость в сравнении с бактериологическими методами [51, 157].

Начиная с 2009 года в Российской Федерации отмечается стойкое снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулезной инфекции населения [2, 26, 32, 47, 77, 79]. По данным официальных статистических отчетов заболеваемость туберкулезом в период с 2010 года по 2019 год снизилась в два раза (с 77,2 до 41,2 на 100 тысяч населения соответственно), а смертность - в три раза (с 15,4 до 5,1 на 100 тысяч населения соответственно) [45, 46].

С 2016 по 2019 годы заболеваемость туберкулезом с МЛУ МБТ существенно снизилась и составила 4,3 на 100 тысяч населения против 5,6 на 100 тысяч, однако процент бактериовыделителей со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий вырос с 25,5% до 31,5% [46].

Показатель распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ в России с 2016 по 2019 годы также, как заболеваемость ТБ с МЛУ МБТ, снизился с 25,8 до 18,7 на 100 тысяч населения, однако процент бактериовыделителей с МЛУ МБТ вырос на 10% (с 50,9% до 60,7% в 2016 и 2019 году соответственно) [27, 46].

Росту туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ от числа бактериовыделителей способствует низкая эффективность лечения данной категории больных, которая зависит от качества диагностики, адекватности назначенной терапии, включения в схему терапии новых противотуберкулёзных препаратов и от проведения терапии с учетом коморбидности больных [4, 9, 12, 13, 14, 54, 56, 62, 142]. Последние результаты проведенных исследований показывают влияние генотипа на формирование лекарственной устойчивости [61].

В Российской Федерации до настоящего времени в учетные и отчетные формы национальной статистической системы туберкулез с ШЛУ МБТ не включен. Имеются сведения о распространении туберкулеза с ШЛУ возбудителя в ряде субъектов России, где были проведены отдельные научные исследования или функционируют региональные системы мониторинга. Методом математического моделирования был составлен прогноз, согласно которому к 2040 году в РФ рост количества больных с МЛУ увеличится на 32%, причем доля больных с ШЛУ ТБ составит до 8% [35, 47, 56, 93].

Таким образом, к настоящему времени как в мире, так и РФ отмечается рост доли больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, чему способствует низкая эффективность лечения, отсутствие достаточного количества новых противотуберкулёзных препаратов и рост коморбидности. Сведения об эффективности применения новых препаратов и возможности их использования в схемах терапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ с учетом характеристик препаратов позволяют повысить результаты лечения наиболее тяжелой категории больных туберкулезом с ШЛУ МБТ.



## 1.2 Новые противотуберкулезные препараты в лечении туберкулезной инфекции

Учение о лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза развивалось параллельно с разработкой новых лекарственных препаратов, начиная с 40-х годов XX века после внедрения в практику стрептомицина [15, 55, 94]. В последующие годы, изучая феномен приобретенной ЛУ МБТ, был внедрен фундаментальный принцип этиотропной терапии - комплексного применения различных противотуберкулезных препаратов [68, 73, 84, 97].

Множественная и широкая ЛУ возбудителя является одним из главных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза [3, 39, 71, 100, 128], который приводит к неудачам в лечении, поддержанию бактериального пула и к стойке утрате трудоспособности [1, 72, 75, 83, 91, 107, 117].

Рост распространенности туберкулеза с ШЛУ МБТ приводит к ухудшению показателей по критерию «излечение» и увеличению доли больных с бактериовыделением, что является неблагоприятным эпидемиологическим признаком, так как в стратегии, предложенной ВОЗ, прекращение бактериовыделения больных туберкулезом служит главным условием уменьшения распространения туберкулезной инфекции [63, 71, 73, 79, 87, 115].

Клиническое течение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ характеризуется быстрым развитием, преобладанием тяжелых форм с деструктивным, чаще двухсторонним поражением с воспалительной реакцией альтеративно-экссудативного компонента, осложняется выраженным иммунодефицитом, что трудно поддается лечению [6, 17, 25, 30, 33, 37, 76, 82, 102, 115].

Общепринятыми критериями эффективности лечения являются результаты клинического, бактериологического и рентгенологического обследований в определенные сроки терапии, которые определены нормативными документами [59, 88, 97, 155].

В РФ в настоящее время для лечения МЛУ/ШЛУ применяются комбинации препаратов, к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза и которые разрешены для использования [88, 89]. Увеличение спектра устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам определяет необходимость индивидуализированных схем терапии [52, 54, 55].

В последние годы для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ стали применяться в схемах лечения такие препараты, как бедаквилин, деламамид, линезолид, клофазимин, моксифлоксацин [5, 10, 21, 28, 51, 52, 53, 64, 95, 99, 103, 104, 108]. С 2015 в Российской Федерации разрешен к применению тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) [15, 55, 60].

До 2020 года активно проводился поиск новых активных в отношении микобактерии туберкулеза субстанций, которые могут быть применены в дальнейшем для лечения туберкулеза со множественной и, в особенности, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [101, 122]. Доклинические исследования ТВІ-166 – аналог клофазимины, ТВІ -354 – нитроимидазол 2-го поколения, обладающий схожей активностью с деламамидом, CPZEN-45 (caprazamycin) – нуклеозидный антибиотик, SQ641 (capuramycin) – нуклеозидный антибиотик, Spectinamide 1599 – полусинтетический аналог стрептомицина, SEQ-9 (sequanamycin) – макролид, Q203 – производное имидазопиридинов, новый класс препаратов, блокирует комплекс дыхательных цитохромов bc1, ТВК-613 – фторхинолон, VХс-486 – аминобензимидазол, ВТZ-043 - имеет новый механизм действия (ингибирует формирование фермента DprE1 (декапринилфосфорил-b-D-рибозо-2'эпимераза), что нарушает синтез клеточной стенки и приводит к лизису бактерии, показали возможность проведения дальнейших

исследований только по некоторым из представленных препаратов [40, 136, 149, 156].

До второй фазы клинических исследований были допущены только ТВА-354, Q203 (имидазопиридин), Sutezolid (PNU-100480 – оксазолидинон), ОРС-67683 (деламанид), ТМС207 (бедаквилин, диарилхинолин), AZD5847 (оксазолидинон), PBTZ-169 (производное бензотиазинона), SQ109 (этилендиамин – аналог этамбутола), тедизолид (представитель оксазолидонов), Трр (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон<sup>®</sup>)), из которых в дальнейшем были внедрены в практику только три новых противотуберкулезных препарата [38, 72, 121].

Результаты многочисленных исследований показали, что бедаквилин (Bq), деламанид, линезолид и клофазимин имеют высокую бактериостатическую активность *in vitro* в отношении штаммов *M.tuberculosis* с широким спектром лекарственной устойчивости к препаратам [21, 52, 104, 117, 122, 123, 131, 136], что позволило рекомендовать данные препараты для лечения больных с МЛУ и ШЛУ МБТ [72, 156, 157, 160].

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) – единственный новый отечественный противотуберкулезный препарат, который, согласно рекомендациям Национальной ассоциации фтизиатров (2015) и Российского общества фтизиатров (2015, 2020), после проведения всех этапов клинических исследований был рекомендован к применению в клинической практике с возможностью включения препарата в схемы терапии при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ [15, 60, 88, 96].

Для достижения высокого уровня терапевтического эффекта ввиду социальной значимости туберкулеза в настоящее время изучаются комбинации новых противотуберкулезных препаратов как с точки зрения их эффективности, так и профиля безопасности [98, 105, 110].

По данным различных исследований в России и в мире, внедрение Bq и Трр привело к значительному повышению эффективности лечения больных

туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя до 75-80% [15, 36, 51, 52], несмотря на увеличение спектра новых нежелательных явлений со стороны эндокринной системы на фоне Трр и сердечно-сосудистой системы - при применении Вq [42, 43, 53, 55, 104, 121].

При этом нужно учитывать, что в схеме терапии необходимо применение минимум четырех новых противотуберкулезных препаратов, согласно рекомендациям, ВОЗ [157]. В России деламамид и клофазимин не включены в нормативные документы и препараты не могут широко применяться в клинической практике, но единичный опыт применения деламаида существует [64].

В настоящее время нет достаточного числа исследований, в которых проводился анализ результатов лечения после завершения курса терапии в периоде наблюдения от трех и более месяцев при включении Вq и Трр в схему терапии и сравнивались результаты полученных данных с целью получения более четких рекомендаций по назначению указанных выше препаратов с учетом коморбидности больных туберкулезом с МЛУ или ШЛУ МБТ.

Больные с МЛУ/ШЛУ туберкулезом часто характеризуются социальной дезадаптацией, до 70% по данным ряда исследований, являются активными потребителями наркотических препаратов и алкоголя, что коррелирует с низкой приверженностью к лечению [29, 51, 86, 96]. Несоблюдение режима контролируемой терапии, выражающегося в нерегулярном приеме лекарственных препаратов, самовольное прекращении лечения как в амбулаторных условиях, так и в стационаре приводит к низкой приверженности больных к лечению [36, 66, 75]. Нерегулярный прием препаратов является первой и главной причиной низкой эффективности лечения туберкулеза [63, 75, 87, 91]. Ряд исследований показал, что в 74% случаев преждевременное прекращение лечения является причиной неуклонного прогрессирования болезни, уменьшения продолжительности жизни. По результатам ряда исследований, у больных туберкулезом с

МЛУ/ШЛУ возбудителя, где лечение изначально было длительное, процент завершивших стационарный курс не превышал 35,7% причем отрывы от лечения наблюдались чаще всего на 6-9 месяцев лечения [5, 39, 52, 121].

Возможность внедрения новых противотуберкулезных препаратов позволяет сегодня применять короткие курсы химиотерапии, которые дают возможность достичь высокой эффективности лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [27, 49].

Хирургическое вмешательство часто является единственным возможным методом лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ [16, 58, 70, 92], что связано с ограниченными возможностями химиотерапии и невозможностью назначения адекватной схемы лечения в связи с большим спектром сопутствующей патологии [80], низкой приверженностью к лечению, коморбидностью, осложнениями туберкулеза, а также высоким процентом нежелательных побочных реакций [57, 42, 43]. Однако получение высокой эффективности после хирургического лечения, отсутствие осложнений и низкий процент рецидивов невозможен без качественной подготовки больных к хирургическому этапу лечения, а также без продолжающейся непрерывно контролируемой химиотерапии после хирургического вмешательства [16, 58, 92]. Проводимые исследования эффективности и безопасности хирургии туберкулеза легких у больных с МЛУ/ШЛУ показывают, что в совокупности с полноценной контролируемой химиотерапией возможно значительно повысить эффективность лечения.

Таким образом, получение новых знаний по сравнению эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ при включении в схему терапии Вq и Трр позволит сформировать рекомендации по дифференцированному подходу в назначении терапии с учетом коморбидности с целью повышения эффективности лечения и предотвращения формирования лекарственной устойчивости микобактерий к новым препаратам.

### 1.3 Иммуноterapia при туберкулезе: возможности и перспективы

История иммунотерапии туберкулезной инфекции берет начало с момента получения профессором Робертом Кохом туберкулина. Однако введение высоких доз препарата вызывали обострение специфического процесса и приводили к смертельным исходам, что спровоцировало известный «Туберкулиновый скандал», описанный в биографии знаменитого ученого (Н.Нан, 2015).

Позже, с возможностью введения малых доз препарата, идея применения туберкулина в качестве иммунотерапии получила распространение. Некоторые исследователи в начале XXI века (Басиев З.Г., Сабанова З.В., 2006) получали положительный эффект на фоне терапии туберкулеза при подкожном введении 0,1 мл туберкулина по методике Э.З. Мирзояна (1964) в возрастающих концентрациях два раза в неделю.

Туберкулез является одним из инфекционных заболеваний, которое протекает с преимущественным поражением легких на фоне нарушения адаптивного иммунного ответа, осуществляемого в основном Т-лимфоцитами [33, 41, 67, 102]. Т-хелперы 1 типа (Th1) способствуют продукции IFNg и TNFa, что приводит к активации антимикробной защиты за счет повышения пула макрофагов соединительной ткани, Т-хелперов 17 и нейтрофилов периферической крови, которые способствуют проникновению в очаг микобактерий, вызывающих повреждение окружающих тканей [41, 109, 120].

Микобактерии туберкулеза, как и другие патогенные микроорганизмы, способны индуцировать те или иные механизмы иммуносупрессии, прежде всего нарушая работу Т-регуляторных клеток, что позволяет им значительное время персистировать в организме больного [18, 119, 124, 127, 137, 144]. В ряде исследований показано, что Т-регуляторные клетки являются основными клетками иммунного ответа при туберкулезе, а

также доказана их дисфункция при длительно текущем, хроническом туберкулезе легких [125, 126, 132, 133]. При изучении лимфоцитов, выделенных из цельной крови, у больных туберкулезом легких были выявлены нарушения внеклеточного и внутриклеточного этапов активации Т-лимфоцитов, при этом отмечалось снижение общего числа CD3-, CD28-позитивных клеток и лимфоцитов [140, 141, 144]. Также у больных выявлялись нарушения рецептор-опосредованной активации Т-лимфоцитов, что приводило к недостаточности секреции IL-2 и развитию Т-лимфоцитопении [17, 41, 139, 148, 149].

В конце 90-х годов XX века начали применять интерлейкин-2, полиоксидоний, глутоксим у больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза, фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при неэффективности этиотропной терапии (В.П. Кузнецов и соавт, 1997; А.О. Аветисян, 2003; Г.Б. Соколова и соавт, 2003; В.А. Стаханов и соавт; 2006).

Проводились попытки иммунотерапии туберкулеза, в том числе с МЛУ МБТ, с применением лизата нетуберкулезных микобактерий (D.Dlugovitzky, 2005), цитокин-индуцированной клеточной иммунотерапии на основе киллеров, с использованием препаратов на основе моноклиальных антител, к примеру, инфиксимаба (Е.А. Miller, 2009).

По результатам проведенного коллегами мета-анализа результатов лечения 656 больных туберкулезом с МЛУ МБТ [106], которым проводилась терапия с применением рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (ИЛ-2), была доказана возможность активации иммунного ответа с увеличением пролиферации уровня CD4+ и естественных киллеров (NK). Данный иммунный ответ способствовал повышению эффективности лечения и уменьшению сроков прекращения бактериовыделения пациентов. Однако коллеги обращают внимание на отсутствие на фоне проводимого лечения рентгенологических изменений у больных.

На данный момент продолжают исследования по изучению механизмов воздействия белков микобактерий туберкулеза на активацию

макрофагов, а также непосредственно патогенной роли белка Rv2145c в стимуляции выработки IL-10 [124], который влияет на патогенность возбудителя, усиливая внутриклеточный рост микобактерий.

С учетом полученных данных в экспериментах на животных, зараженных туберкулезом, были предприняты попытки воздействия на T-регуляторные клетки, по результатам которых было показано изменение характера и эффективности иммунного ответа, что проявлялось изменениями морфологической картины в поражённых легких в виде снижения экссудативного компонента воспаления, уменьшения количества микобактерий в поражённой лёгочной ткани [22, 30, 111, 120, 140].

Таким образом, были получены теоретические предпосылки для развития нового направления в лечении туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, а именно путем коррекции вторичных иммунодефицитных состояний воздействием на иммунную систему, в частности на T-регуляторные и дендритные клетки.

В настоящее время изучаются две перспективные иммунотерапевтические вакцины для лечения туберкулеза легких как лекарственно чувствительных, так и лекарственно устойчивых форм [116, 119, 135]. Вакцина индуцирует выработку цитокинов, включая IL-2, IL-4, IL-5 и интерферон гамма. В эксперименте на мышинной модели туберкулеза (Faujdar, Jayaetal, 2011) доказана эффективность совместного с вакциной применения химиотерапии. По окончании 6 недель исследования было установлено достоверно значимое уменьшение бактериальной популяции, нормализация морфологической структуры легких и селезенки в сравнении со стандартной терапией. На основании полученных данных были сформулированы предпосылки для дальнейшего изучения эффективности и безопасности применения данной методики у больных туберкулезом [147, 151].

RUTI<sup>®</sup> - иммунотерапевтическая вакцина, основанная на фрагментированной и лишенной токсинов микобактерии туберкулеза,



заключенной липосомальной мембране, которая рассматривалась как дополнительный метод лечения. Данные об эффективности применения вакцины в эксперименте на животных были опубликованы доктором Pere-Joan Cardona в 2006 году [113]. В 2010 году (С. Vilaplana) были опубликованы данные об успешном клиническом испытании I фазы RUTI с участием добровольцев и больных с латентной туберкулезной инфекцией. По результатам клинических испытаний достоверно установлен положительный Т-клеточный эффект, а также продемонстрирована безопасность методики. В настоящее время вакцина прошла II фазу клинических исследований в Южной Африке.

Принимая во внимание ведущую роль клеточного звена иммунитета как при туберкулезе, так и при онкологических заболеваниях, появилась идея использования культивированных *ex vivo* клеток иммунной системы для проведения иммунотерапии [23, 112, 114, 146]. Данный способ иммунотерапии основывается на использовании нескольких типов иммунных клеток: дендритных клеток, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов [34, 81, 90, 139, 143, 144, 146].

В настоящее время изучаются инновационные методики модификации Т-лимфоцитов путем трансфекции Т-клеточных и химерных антигенных рецепторов [90]. Дифференцировку Т-лимфоцитов определяют дендритные клетки (ДК), которые способствуют их активации за счет механизма представления пептидных фрагментов антигенов в комплексе с молекулами МНС I и II класса [7, 24, 112].

Данную функцию ДК обеспечивают патоген-распознающие рецепторы TLR (Toll-likereceptors) и большое количество костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) [114, 143], которые определяют его интенсивность и продолжительность при длительно текущем туберкулезе с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Нарушение рецептор-опосредованной активации Т-лимфоцитов лежит в основе недостаточного ответа на специфическое воспаление [116]. В экспериментах на мышах доказана роль дендритных

клеток в активации Т-клеточного ответа на туберкулезную инфекцию. В случае хронического течения болезни, которая проявляется избыточным воспалением и деструкцией легочной ткани, также доказана регулирующая роль ДК, вводимых извне в рамках клеточной терапии, что приводило к регрессу воспалительных изменений в легких мышей [112, 133].

Начиная с середины 90-х годов XX столетия появились публикации с описанием возможности применения для лечения онкологических заболеваний модифицированных дендритных клеток и далее уже в 1996 году были представлены результаты клинических исследований с описанием эффективности дендритно-клеточных вакцин в лечении лимфом [65, 81]. В исследовании в J.M. Timmerman в 2002 г. сообщалось об успешном применении данного метода уже у 35 больных В-клеточными лимфомами.

На сегодняшний день основным методом получения ДК является трансформация моноцитов, выделенных из периферической крови и их культивирование *in vitro* с добавлением ростковых факторов [81, 112, 114].

Сегодня опубликовано более 350 работ с результатами клинических исследований вакцин с применением ДК, доказывающие эффективность и безопасность проведения иммунотерапии [113,116].

В 2010 году впервые одобрена для практического применения вакцина Sipuleucel-T (Provenge) для лечения больных с раком простаты на основе аутологичных антигенпрезентирующих клеток, культивированных с химерным белком [113]. Данная технология обеспечила получение положительного результата у пациентов с увеличением продолжительности их жизни на 4 месяца по сравнению со стандартными схемами химиотерапии в 75 центрах.

Также терапевтическую эффективность показала дендритноклеточная вакцина, применявшаяся для лечения распространенной меланомы (S.Z. Qing, 2007).

В Российской Федерации также проводились исследования по определению эффективности иммунотерапии с применением аутологичных вакцин в лечении онкологических заболеваний [7, 65].

В исследовании С.П. Бажанова, М.В. Филатова и др. в 2008 году терапия дендритоклеточными вакцинами больных с опухолями ЦНС была применена у 48 больных со злокачественными полушарными глиомами супратенториальной локализации. Пациентам внутрикожно проводилось трехкратное введение противоопухолевой вакцины на 10 и 12 день после оперативного вмешательства. По окончании исследования были получены данные об эффективности и безопасности методики.

Сегодня поиск альтернативных методов лечения больных туберкулезом остается актуальным, что связано с невозможностью проведения адекватной терапии в условиях нехватки новых противотуберкулезных препаратов, полиморфизма устойчивых штаммов, а также роста сопутствующей патологии [8, 68, 69, 73, 130].

Одной из первых терапевтических вакцин для лечения больных туберкулезом, действие которой будет изучено на основе компьютерного моделирования на «цифровых пациентах», является ID93 / GLA-SE (разработанная Infectious Disease Research) вакцина. Вакцина ID93 / GLA-SE состоит из комплекса четырех белков *M. tuberculosis*: Rv1813, Rv2608, Rv3619 и Rv3620, а также включает адьювант GLA-SE [133, 140]. Платформа цифрового моделирования показала способность симулировать все важные реакции иммунной системы. Более того, компьютерная модель смогла идентифицировать несколько случаев отсутствия ответа в соответствии со специфичностью динамики качественного и количественного состава Т-лимфоцитов CD4 [147].

Проведение иммунотерапии может повысить эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. В России осуществляли попытки создания лечебных вакцин для лечения туберкулеза (патент RU 2372 936 «Способ создания аутологичной вакцины

для лечения туберкулеза» (2009); WO/2014/007667 «Аутологичная вакцина для лечения туберкулеза легких и способ ее получения» (2014)), которые основаны на применении антигенактивированных дендритных клеток. В исследовании Гончарова А.Е. (2014) на 12 больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ была установлена как клиническая эффективность метода, так и иммунологический ответ в виде увеличения пула антигенспецифических Т-клеток периферической крови. Однако наряду с использованием трудоемких методик получения клеток и дальнейшего их выращивания для активации дендритных клеток применялся туберкулин. Необходимо учитывать, что применение туберкулина могло влиять не только на иммуногенность вакцины, представляя собой смесь фильтратов убитых нагреванием культур микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего видов, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром для наркоза, растворенных в фосфатно-буферном растворе с твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом в качестве консерванта, но и на развитие побочных реакций после ее введения [116].

Таким образом, применение аутологичных дендритоклеточных иммунотерапевтических вакцин при туберкулезе легких требует дальнейшего исследования в части применения данной методики у больных с ШЛУ МБТ, а также изучения отдаленных результатов к окончанию основной фазы лечения и фазы продолжения.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение поставленных задач было реализовано за счет проведения ретроспективно-проспективного исследования с обследованием и анализом результатов данных 303 больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, которые проходили лечение в стационаре и амбулаторно с 2016 по 2019 гг в учреждениях Санкт-Петербурга, а именно в подразделениях ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», в СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3» с проведением комплекса обследования до этапа снятия с диспансерного учета.

Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ, выписка из Протокола № 27.5 (исходящий №58 от 19.02.16), все включенные пациенты подписали информированное согласие.

Согласно дизайну исследования, были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет больные туберкулезом легких с подтверждённым лабораторными методами бактериовыделением и наличием множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Все пациенты соответствовали критериям включения и невключения, а также подписали информированное согласие.

Критериями невключения явились:

- возраст до 18 лет и старше 75 лет;
- наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, не позволяющей проводить противотуберкулезную химиотерапию (ПТХТ);

- беременность и грудное вскармливание;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- генерализованные формы туберкулеза;
- отсутствие возможности проведения химиотерапии;
- необходимость проведения хирургического лечения на момент включения пациента в исследование;
- отсутствие у пациента согласия на участие в исследовании или его участие в других исследованиях.

Дизайн проводимого исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание: ПТХП – противотуберкулезная химиотерапия

Всем пациентам было проведено комплексное обследование с дальнейшим анализом результатов лечения по данным клинического, бактериологического и лучевого комплексов обследования. Определена эффективность лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с включением в схемы терапии новых противотуберкулезных препаратов (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилина (Вq)) и после проведения адаптивной иммунотерапии с изучением нежелательных реакции на фоне лечения и анализом эффективности курса терапии после его окончания и в периоде наблюдения более месяца.

## 2.1 Общая характеристика больных туберкулезом, включенных в исследование

В исследование было включено 303 пациента, из которых 216 мужчин (71,3%) и 87 женщин (28,7%) в возрасте от 18 до 75 лет.

Среди многообразия клинических форм туберкулеза у пациентов чаще всего диагностировался инфильтративный туберкулез легких (ТЛ) (48,3%) (рисунок 2).

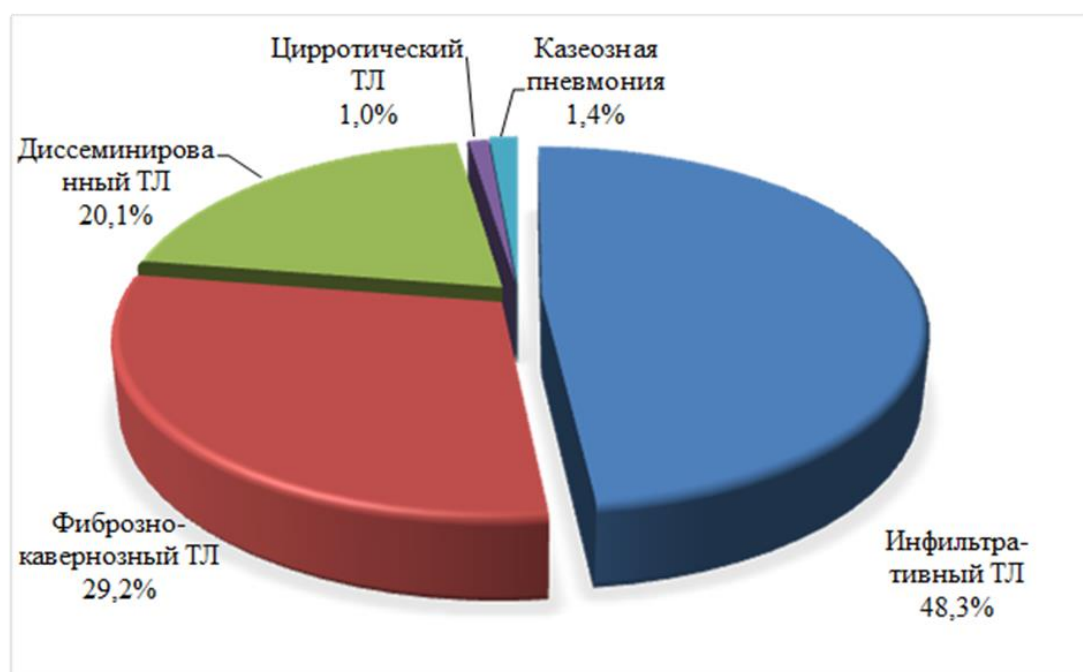


Рисунок 2 – Структура клинических форм туберкулеза легких (ТЛ) у больных (%)

Согласно представленным на рисунке 2 данным, в структуре клинических форм туберкулеза в 20,1% случаев имел место диссеминированный и в 29,2% - фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Значительно реже был диагностирован цирротический ТЛ (1,0%) и казеозная пневмония (1,4%).

У 228 больных (72,2%) имела место сопутствующая патология. Полный спектр встречаемой сопутствующей патологии представлен на рисунке 3.

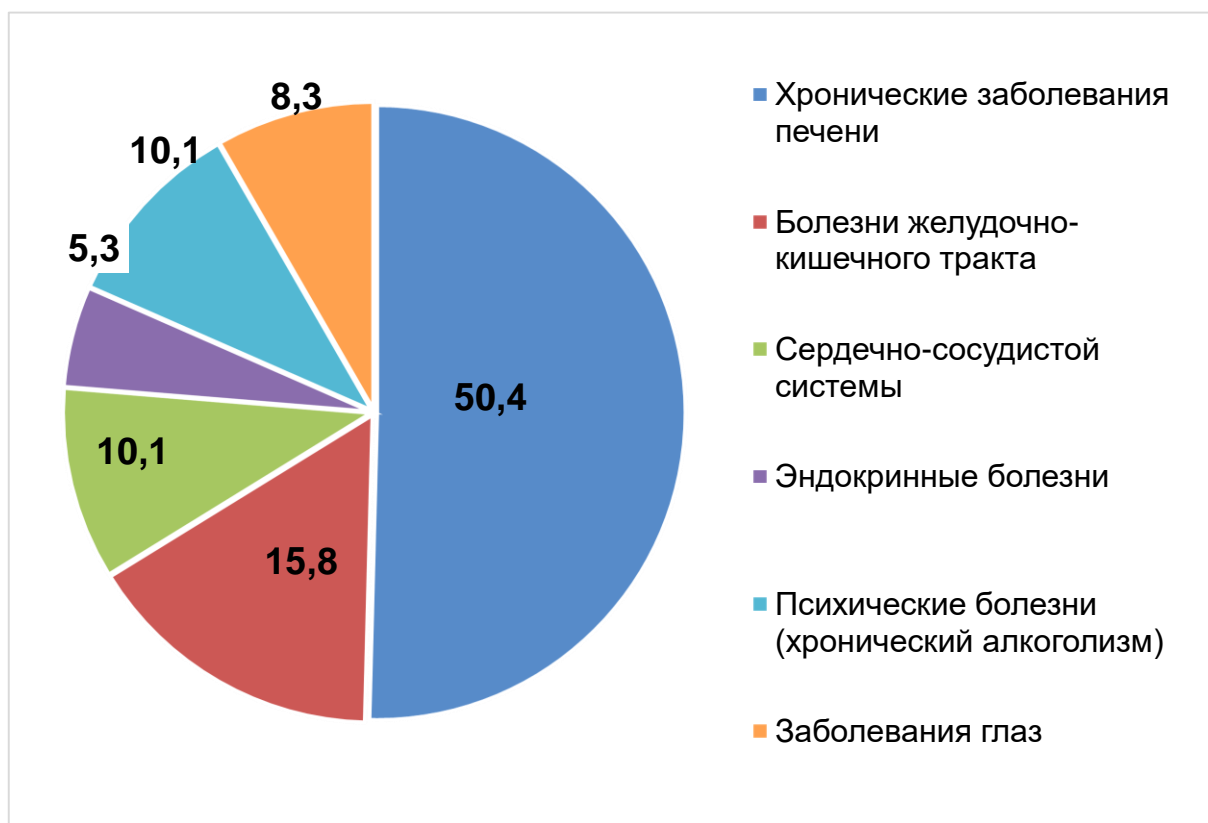


Рисунок 3 - Спектр сопутствующей патологии у больных (%)

Как представлено на рисунке 3, у больных преобладали хронические заболевания печени, которые имели в анамнезе пациенты в 50,4% случаев.



Примерно в одинаковом проценте случаев у пациентов диагностировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (15,8%), сердечно-сосудистой (10,1%) и нервной (10,1%) систем. Следует отметить, что наличие сопутствующей патологии преобладало в возрастной группе от 25 до 60 лет.

При анализе анамнеза пациентов было установлено, что 127 (41,9%) больных впервые получали курс противотуберкулезной терапии (ПТХТ), а ранее получали лечение 176 (58,1%) пациентов. Средняя длительность лечения больных туберкулезом составила  $5,6 \pm 0,48$  лет (СІ 95%: 4,6-6,6).

У всех пациентов, включённых в исследование, была установленная множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя по результатам бактериологического исследования мокроты или промывных вод бронхов.

Общий спектр лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам представлен на рисунке 4.

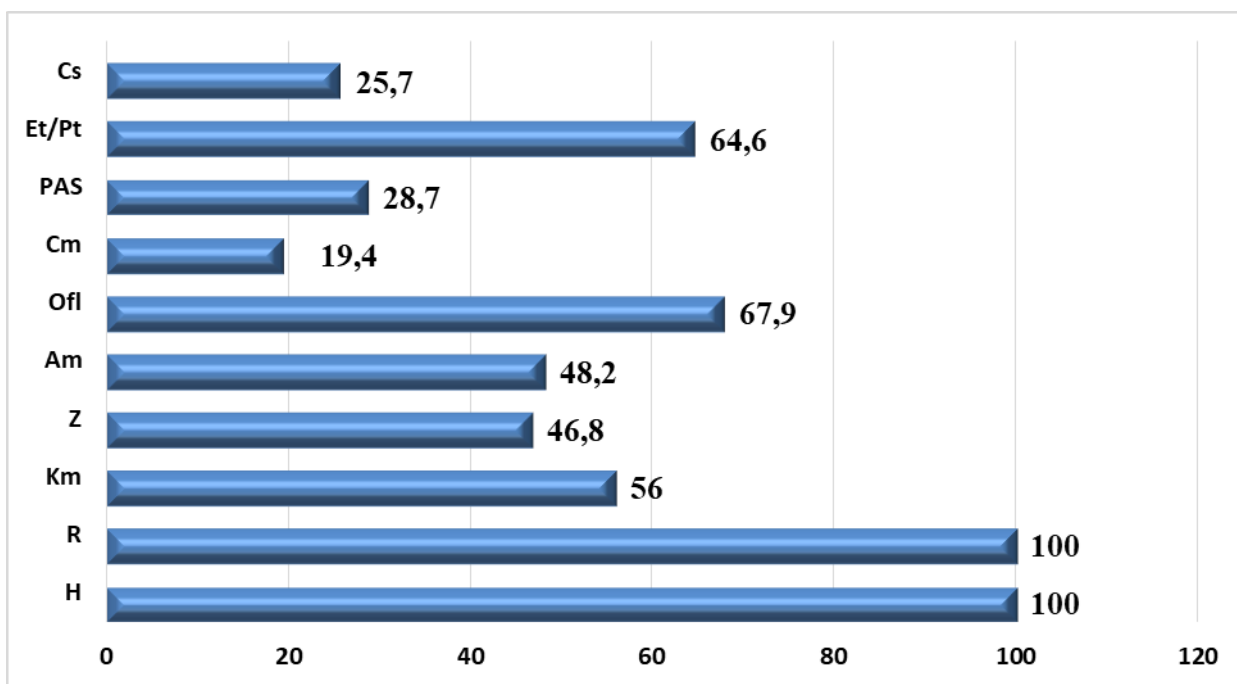


Рисунок 4 – Общий спектр лекарственной устойчивости возбудителя по данным бактериологического исследования (%)

Как представлено на рисунке 4, чаще всего выявлялась устойчивость микобактерий к аминогликозидам (канамицину (Km)), амикацину (Am)) и к фторхинолонам (Ofl) – в 67,9% случаев, в 64,6% - к производным тиамида (этионамид (Et) /протионамид (Pt)) и в 46,8% - к пипразинамиду.

В дальнейшем было проведено распределение больных по группам сравнения в зависимости от результатов бактериологического обследования: I группа - больные ТЛ с МЛУ МБТ (n=153); II группа – больные ТБ с ШЛУ МБТ (n=150), у которых был проведен многофакторный анализ данных клинического, лабораторного и рентгенологического обследования для определения эффективности курса терапии.

В таблице 1 представлены данные при распределении больных по полу.

Таблица 1 – Распределение больных туберкулезом в группах по полу

Группы пациентов	Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%
I группа - ТБ с МЛУ МБТ (n=153)	105	68,6	48	31,4
II группа - ТБ с ШЛУ МБТ (n=150)	110	73,3	40	26,7
Всего: 303	215	70,9	88	29,1

Как представлено в таблице 1, мужчин в группах сравнения было в два раза больше женщин.

Распределение по полу было проведено согласно установленным ВОЗ критериям (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ в группах по возрасту

Группы пациентов	Возрастной период					
	18-44 лет		45-59 лет		60-74 лет	
	n	%	n	%	n	%

I группа - ТБ с МЛУ МБТ) (n=153)	89	58,3	56	36,7	8	5,2
II группа - ТБ с ШЛУ МБТ (n=150)	88	58,7	53	35,3	9	6,0
Всего: 303	177	58,5	109	35,9	17	5,6

Согласно представленным в таблице 2 данным, чаще всего болели туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя пациенты в возрасте от 24 до 60 лет (88,5%), т.е. лица наиболее работоспособного возраста.

Сравнение структуры клинических форм туберкулеза в группах сравнения представлено на рисунке 5.

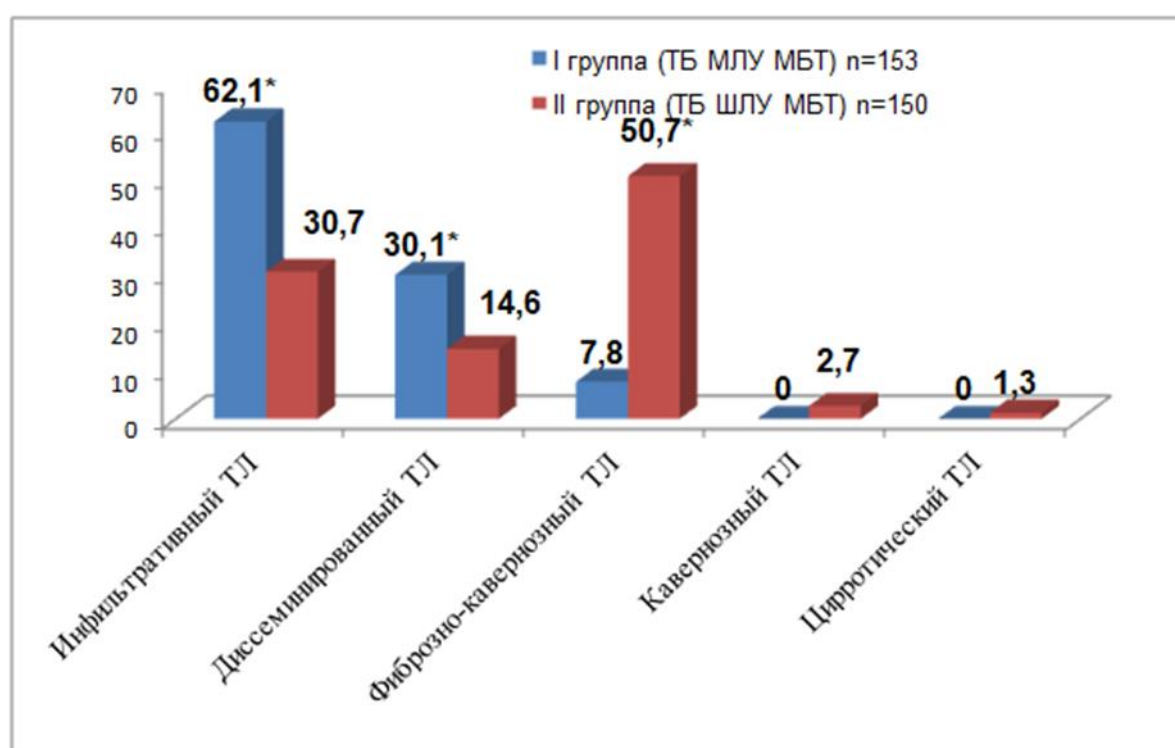


Рисунок 5 – Структура клинических форм туберкулеза легких (ТЛ) в группах (%)

Примечание - \*  $p < 0,001$  – при сравнении данных в группах

Согласно представленным на рисунке 5 данным, инфильтративный туберкулез легких с МЛУ МБТ (I) имел место достоверно часто (62,1%

против 30,7%, где  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 30,8$ ). В то же время фиброзно-кавернозный ТБ легких был также достоверно чаще у больных с ШЛУ МБТ (II) (50,7% против 7,8%, где  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 67,4$ ), что отражает тяжесть течения заболевания в данной группе.

Характеристика больных в группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика больных туберкулезом легких в группах

Группы пациентов	I группа (ТБ с МЛУ МБТ) (n=153)	II группа (ТБ с ШЛУ МБТ) (n=150)
	(M±m; n (%))	
Длительность терапии	3,1±1,3 года	3,5±1,5 года
Пациенты с повторными курсами терапии	37 (24,2)	98 (65,3)*
$\chi^2$	2,3	29,1
Сопутствующая патология	89 (58,2)	139* (92,6)
$\chi^2$	2,8	14,8

Примечание -  $p < 0,001$  –при сравнении данных в группах

Согласно представленным данным в таблице 3, сроки терапии во II группе были в два раза длительнее. Сопутствующая патология имела место достоверно чаще во II группе как у пациентов с длительным сроком терапии ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 29,1$ ), так и у впервые выявленных больных ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 14,8$ ).

Спектр сопутствующей патологии в группах представлен на рисунке 6.

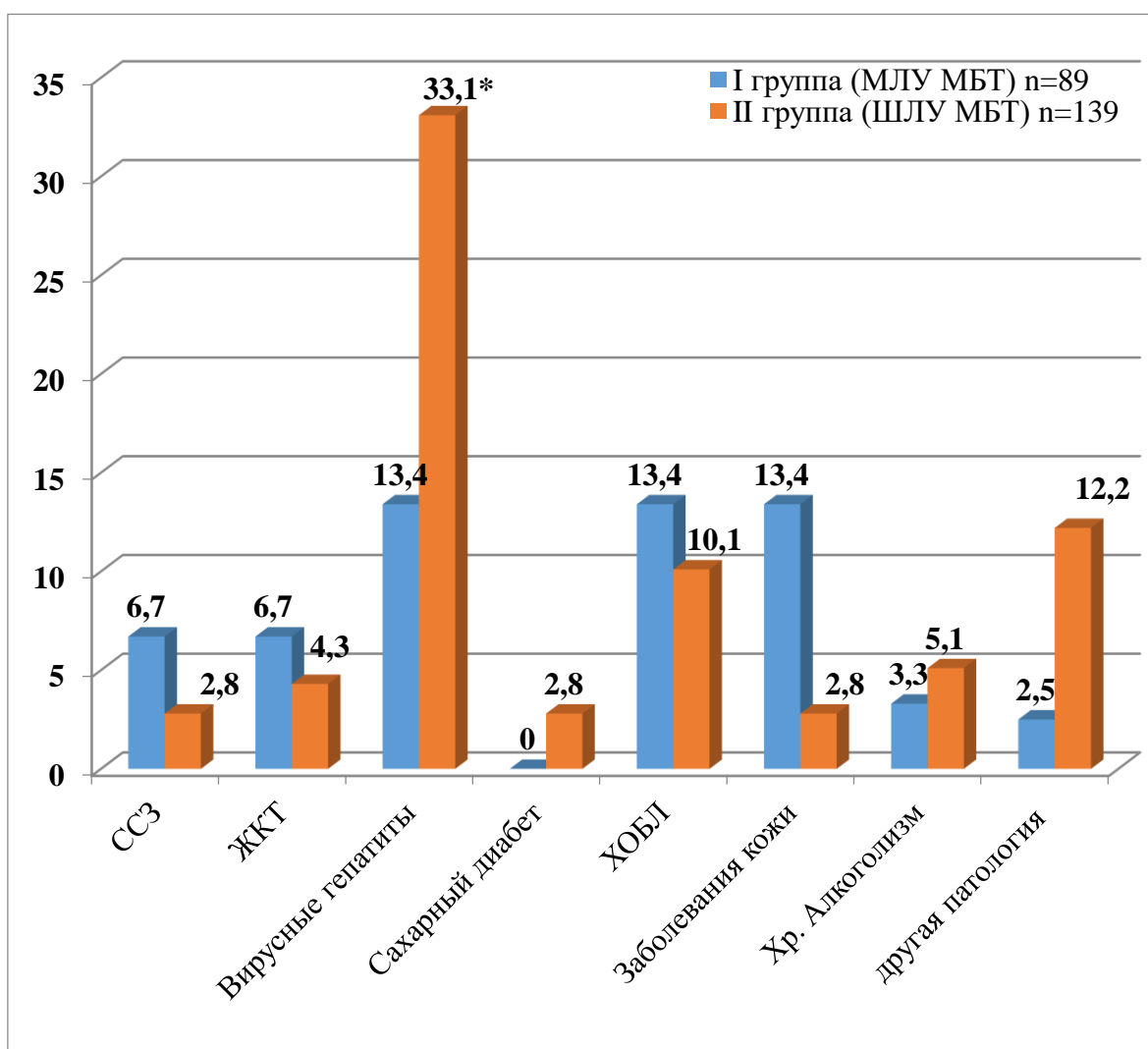


Рисунок 6 – Спектр сопутствующей патологии в группах (%)

Примечание: - \*  $p < 0,001$  – при сравнении данных в группах; СС – сердечно-сосудистые заболевания; ЖКТ – патология желудочно-кишечного тракта; ХОБЛ – хронический обструктивный бронхит.

Как представлено на рисунке 6, во II группе больные туберкулезом с ШЛУ МБТ достоверно часто имели вирусные гепатиты В, С, что существенно затрудняло подбор терапии.

Схема химиотерапии подбиралась с учетом спектра лекарственной чувствительности МБТ до начала лечения согласно отечественным и международным рекомендациям по лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ МБТ [59, 87, 88, 96]. Пациенты в группах были распределены на подгруппы для решения поставленных в исследовании задач (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика больных в подгруппах наблюдения

Характеристика больных в подгруппах	Ia ТБ с МЛУ МБТ без НПТП (n=94)	Ib ТБ с МЛУ МБТ Тpp (n=37)	Ic ТБ с МЛУ МБТ Bq (n=22)	IIa ТБ с ШЛУ без НПТП (n=80)	IIb ТБ с ШЛУ МБТ Тpp (n=47)	IIc ТБ с ШЛУ МБТ Bq (n=23)
Женщины (n (%))	21 (22,3)	17 (45,9)	10 (45,5)	23 (28,7)	12(25,6)	5(21,7)
Мужчины (n (%))	73 (77,7)	20 (54,1)	12 (54,5)	57 (71,3)	35(74,4)	18(78,2)
Средний возраст (M±m)	42,5±12,3	37,8±10,6	40,7±11,5	45,4±10,5	39,0±12,4	41,5±12,1
Наличие сопутствующей патологии (n (%))	60 (63,8)	28 (75,7)	17 (77,3)	65 (81,2)	38 (80,8)	20 (90,9)
Инфильтративный ТЛ (n (%))	65 (69,1)	20 (54,1)	10 (45,5)	28 (35,0)	9 (19,1)	9 (39,1)
Фиброзно-кавернозный ТЛ (n (%))	5 (5,3)	4 (10,8)	3 (13,6)	34 (42,5)	37 (78,8)*	5 (21,7)
Диссеминированный ТЛ (n (%))	24 (25,5)	13 (35,2)	9 (40,9)	14 (17,5)	0	8 (34,9)
Кавернозный ТЛ (n (%))	0	0	0	2 (2,5)	1 (2,1)	1 (4,3)
Цирротический ТЛ (n (%))	0	0	0	2 (2,5)	0	0
Длительность лечения (годы) (M±m)	3,5±2,4	3,6±2,7	3,6±1,9	5,9±2,3	4,5±2,5	4,7±2,7

Примечание: ТЛ – туберкулез легких; НПТП - новые противотуберкулезные препараты; p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах

В таблице 4 представлена характеристика больных в подгруппах, которые сформированы с учетом включения в схемы терапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) или бедаквилина (Вq): Ia (n=94) и IIa (n=80) – без включения Трр/Вq; Ib (n=37) и IIb (n=47) – с включением Трр в схемы терапии; Ic (n=22) и IIc (n=23) – с включением Вq в схемы терапии.

В подгруппах больных туберкулезом с ШЛУ МБТ преобладали мужчины в 70% случаев. В подгруппе IIb (ТБ ШЛУ МБТ с Трр) фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТЛ) имел место в 78,8% случаев, что свидетельствовало о тяжести течения заболевания. В то же самое время в подгруппах IIa и IIc ФКТЛ был диагностирован в 42,5% и в 21,7% случаев соответственно. У больных ТБ с МЛУ МБТ (I) в подгруппах Ia (5,3%), Ib (10,8%) и Ic (13,6%) ФКТЛ был диагностирован значительно реже. Кавернозный ТЛ и цирротический ТЛ имел место в единичных случаях только у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ.

Длительность лечения в подгруппах групп I и II достоверно не различалась. Критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,975 при сравнении длительности лечения в подгруппах Ia и IIa.

Согласно дизайну исследования, больным туберкулезом с ШЛУ МБТ с сохранением бактериовыделения и прогрессированием специфического процесса на фоне противотуберкулезной химиотерапии предложено проведение адоптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе зрелых дендритных клеток.

Всего 25 пациентов с неэффективным курсом полихимиотерапии, которым уже применялись новые противотуберкулезные препараты на прошлых этапах терапии, согласились на проведение иммунотерапии с введением аутологичной композиции с активированными специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10 дендритными клетками на фоне противотуберкулезной терапии. Данные пациенты составили подгруппу IId (n=25), у которых результаты лечения после проведения

иммунотерапии сравнивали с данными больных туберкулезом с ШЛУ МБТ IIa подгруппы (n=80). Из IId подгруппы после комплексного обследования пять пациентов были исключены в связи с наличием у них критериев невключения и отказом двух пациентов от участия в исследовании.

Все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно результатам лабораторного исследования по определению лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

Средний срок проведенной терапии до включения в исследование составил в среднем  $16,2 \pm 0,5$  года. Все больные имели распространенный двухсторонний деструктивный туберкулез легких без возможности проведения радикального хирургического лечения. У 3 больных отмечалась тотальная лекарственная устойчивость возбудителя.

В половине случаев у пациентов имела место сопутствующая патология, а именно хроническая патология со стороны сердечно-сосудистой системы (15), заболевания со стороны эндокринной и центральной нервной системы имели место у 7 больных. В 60,0% (15) случаев пациенты имели в анамнезе хронические вирусные гепатиты В и С.

После каждого введения композиции осуществлялся контроль состояния больного с проведением определения частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), проведением термометрии, анализов клинического минимума (клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи).

В динамике после курса терапии у больных определялись изоотипы активированных специфическими пептидами ESAT-6/SFP-10 иммуноглобулинов (ИК (иммунные комплексы), IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3), методом динамического светорассеяния, который должен



снижаться на фоне терапии отражая снижение активности туберкулезной инфекции [11].

## **2.2 Методы, применяемые в исследовании**

Всем пациентам проводилось обследование согласно принятым нормативным документам и клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров (2015) и Национальной ассоциации фтизиатров (2015).

Согласно дизайну исследования проводился анализ данных клинического, лучевого и бактериологического исследований для определения эффективности лечения больных туберкулезом в группах в периоды 2-4, 6-8, 12-14 и 18-24 месяца, а также через месяц после окончания курса терапии в периоде наблюдения.

Дополнительно проводилось определение изотипов иммуноглобулинов, активированных специфическими пептидами ESAT-6 и CFP-10 до после проведения индивидуальной иммунотерапии.

### **2.2.1 Анамнез и объективный статус больных**

В процессе обследования проводился сбор анамнеза больных туберкулезом, анализ и диагностика сопутствующей патологии. Оценивались риски развития нежелательных явлений на фоне проводимой терапии.

Проводилась оценка выраженности клинических проявлений заболевания с определением симптомов интоксикации и респираторной симптоматики у больных туберкулезом в течение всего периода наблюдения.

Сопутствующая патология оценивалась по данным анамнеза, по результатам проведенного комплексного обследования больных, а также

по индексу коморбидности Чарлсона (1987) на основании балльной оценки соответствующих параметров.

### **2.2.2 Методы лабораторной диагностики**

Включенным в исследование пациентам проводился стандартный комплекс лабораторного обследования для определения микобактерий туберкулеза и диагностики спектра лекарственной чувствительности возбудителя с целью назначения адекватной терапии.

Лабораторный комплекс проводился с применением люминесцентной микроскопии, проведением посева мокрота на жидких (ВАСТЕСМГИТ 960) и плотных средах (Левенштейна-Йенсена, Финн-П) в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «ГТБ№2», СПб ГБУЗ «ГПТД».

Спектр лекарственной чувствительности определялся к препаратам основного и резервного ряда.

Микробиологические и бактериологические исследования в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России осуществлялись под руководством заведующей бактериологической лабораторией к.м.н. Соловьевой Н.С. и руководителя лабораторного направления заслуженного врача РФ доцента к.м.н. Журавлева В.Ю.

### **2.2.3. Физический метод динамического светорассеяния**

Метод динамического рассеяния позволяет диагностировать иммунные комплексы в различных биологических средах. Согласно проведенным исследованиям наиболее информативными были IgG1, IgG3 и IgE, в то время как иммуноглобулины IgM, IgG2, IgG4, IgA1, IgA2, IgD показывали низкую информативность. Методика позволяет определять крупные иммунные комплексы размером от 100 до 300 нм,

что выгодно отличает данную методику от имеющихся в настоящее время иммунологических методов.

Данный способ был успешно запатентован сотрудниками лаборатории клеточной биологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» с участием к.б.н. Ланды С.Б. под руководством к.б.н. Филатова М.В. [85]. Измерения иммуноглобулинов проводились на лазерном спектрометре (RU.C. 39.003. A № 5381) ЛКС-03 (ИНТОКС-МЕД, Россия).

Имуноглобулины активировались специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10 [74]. Методика подготовки материала и проведения методики описана в патенте № 2015149694[85].

Больным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ до и после проведения курса индивидуальной иммунотерапии осуществлялся забор крови с определением изотипов специфических иммуноглобулинов.

#### **2.2.4 Лучевой комплекс обследования**

Пациентам проводилась обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, а также многосрезовая компьютерная томография органов грудной полости.

Компьютерная томография выполнялась при каждом контрольном обследовании, а также после завершения курса терапии после 18 - 24 месяцев лечения. Полученные результаты оценивались по следующим признакам, позволившим оценить степень распространенности специфического процесса и динамику изменений на фоне лечения: размер патологических теней; односторонний или двусторонний характер изменений, количество и расположение очаговых изменений; наличие лимфаденопатии, наличие деструкции и изменения ее размеров на фоне проводимой терапии, рентгенологическая характеристика прилежащей легочной ткани.

## 2.2.5 Принципы проведения противотуберкулезной полихимиотерапии

Всем больным туберкулезом легких назначалась этиотропная противотуберкулезная терапия, подбор схемы лечения проводился с учетом полученных данных по лекарственной устойчивости МБТ, массы тела, сопутствующей патологии согласно клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза органов дыхания со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. [87, 88, 96].

Противотуберкулезные препараты назначались с учетом данных лекарственной чувствительности микобактерий и включали комбинацию от пяти до восьми препаратов, которые применяются в лечении туберкулеза легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий: этамбутол (E), пипразинамид (Z), канамицин (Km)/амикацин (Am) и полипептид (капреомицин - Cm), фторхинолоны III поколения – левофлоксацин (Lfx), IV поколения - моксифлоксацин (Mfx)), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs)/теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид (Lzd), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx/Clv), имипенем (Imp)/циластатин (Cln), меропенем (Mpm), а также новые противотуберкулезные препараты - бедаквилин (Bq) и тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Tpp)).

Препараты назначались с учетом данных лекарственной чувствительности микобактерий с включением комбинаций от пяти до восьми препаратов, которые применяются в лечении туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ, с учетом сопутствующей патологии, переносимости терапии пациентами и массы тела.

Результаты терапии и оценка ее эффективности оценивались по прекращению бактериовыделения по данным посевов мокроты на

жидкие и твердые питательные среды, рентгенологической динамике и уменьшению симптомов интоксикации и респираторной симптоматики через 2-4 месяца, 6-8 месяцев, 12-14 месяцев и через 18-24 месяца терапии, а также в периоде наблюдения более месяца после окончания терапии.

### **2.2.6 Критерии оценки эффективности полихимиотерапии**

В настоящее время в отечественных нормативных документах нет единого мнения о критериях определения эффективности курса терапии туберкулеза. В связи с этим, нами применены критерии Всемирной организации здравоохранения, которые были представлены в руководстве от 2013 года и утверждены повторно в 2019 году [159, 160].

Нами выделены первичные и вторичные критерии эффективности терапии на основании результатов комплексного обследования больных туберкулезом.

Первичные критерии:

- прекращение бактериовыделения, идентифицированное методом посева на жидких и плотных питательных средах.

Вторичные критерии:

- динамика купирования симптомов интоксикации и респираторной симптоматики.

- рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений, уменьшение и закрытие полостей распада).

В исследовании оценивалась общая эффективность курса терапии, которая подразумевала отсутствие бактериовыделения в течение последнего месяца лечения и ранее до завершения общего курса терапии, а также отсутствие симптомов интоксикации и положительную рентгенологическую динамику. Курс терапии считался завершённым после приема 85% доз терапии к 18-24 неделям лечения [160].

Неэффективным курс терапии считался при сохранении бактериовыделения, определяемого одним из выше перечисленных методов после пяти и более месяцев лечения. Пациент считался оторвавшимся от лечения при прекращении приема противотуберкулезных препаратов по его желанию в течение двух месяцев, а также отсутствие результатов контрольного обследования на дальнейших этапах лечения. Смертельные исходы – смерть от заболевания больного туберкулезом в течение курса полихимиотерапии.

### **2.2.7. Оценка безопасности терапии**

Оценка безопасности иммунотерапии с анализом выраженности нежелательных явлений (реакций) проводилась с применением международной пятибалльной шкалы степени тяжести нежелательных реакций «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 6.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)). Согласно представленной шкале к нежелательным явлениям (НЯ) относили любые клинические проявления или данные лабораторных исследований на фоне проводимой терапии, которые могут быть связаны с приемом препаратов. Степень тяжести нежелательных явлений (НЯ) не оценивалась, т.к. это не входило в задачи исследования.

### **2.2.8. Оценка коморбидного статуса больных**

В настоящее время нет разработанных и применяемых шкал для оценки коморбидности у больных туберкулезом. Нами была применена балльная оценка коморбидного статуса по критериям Индекса Чарлсона (1987), чаще всего применяемого в онкологии для оценки сопутствующей патологии.

Одному баллу соответствует наличие инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, наличие цереброваскулярных заболеваний, хронических неспецифических заболеваний легких, заболеваний соединительной ткани, язвенной болезни, легкое поражение печени, наличие сахарного диабета. Двум баллам соответствует наличие гемиплегии, умеренное или тяжелое поражение почек, сахарный диабет с поражением органов и систем, наличие злокачественных новообразований, лейкемии или лимфомы. Умеренное или тяжелое поражение печени оценивается в три балла. Шестью баллами оценивается онкопатология с метастазами и ВИЧ-инфекция в стадии СПИД. По одному баллу оцениваются каждые десять лет жизни у больных после сорока лет.

#### **2.2.8. Методы статистического анализа**

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Statistica 10.0 и методов параметрической и непараметрической статистики, а так же программ: SPSS 16.0, GraphPad Prism 6 [19].

При анализе количественных данных были рассчитаны средние арифметические значения и стандартная ошибка среднего значения величин.

Рассчитывались средние значения показателей  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. Проводился расчет критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса, применялись метод Манна-Уитни для сравнения количественных показателей, метод Стьюдента ( $t$ ) и метод Фишера для оценки отношения рисков (обозначаемого RR - Relative Risk) и шансов (ОШ) качественных показателей по существующей формуле  $(a/a+b)$  и отношения шансов (odds ratio, OR)  $(a/c)/(b/d)=(a \cdot d)/(b \cdot c)$ , что позволило оценить связь между

определенным исходом и фактором риска и сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Значимыми критериями показателя 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 определения диагностически значимых критериев использовался ROC-анализ с определением уровня диагностической чувствительности и специфичности.

Оценка значимости прогностической модели проводилась на дискриминантной функции с расчетом показателей диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС). Для сравнения показателей общей и бессобытийной выживаемости между группами больных использовался тест логарифмического ранжирования Каплана-Мейера и тест Гехана-Бреслоу-Уилкоксона.

Диагностическая чувствительность рассчитывалась по формуле  $a/(a+c)$  и диагностическая чувствительность -  $d/(b+d)$  и далее были получены данные о показателе диагностической эффективности (ДЭ):  $(a+d)/(a+b+c+d)$ , где  $a$  - истинно положительный результат,  $b$  - ложноположительный результат (в случае, когда болезнь присутствует, - результат положительный);  $c$  - ложноотрицательный,  $d$  - истинно отрицательный (болезнь отсутствует - результат отрицательный).



## ГЛАВА 3

### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И РАЗЛИЧНЫМ КОМОРБИДНЫМ СТАТУСОМ**

Согласно поставленным в исследовании задачам, в данной главе проведено сравнение результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя без включения и при включении в схемы терапии тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилина (Вq).

Анализ эффективности лечения проводился по критериям снижения клинических проявлений заболевания (отсутствие симптомов интоксикации и уменьшение респираторной симптоматики), прекращения бактериовыделения и динамике рентгенологических изменений через 2-4 месяца терапии, через 6-8 месяцев лечения, 12-14 месяцев и через 18-24 месяца терапии. Далее был выполнен анализ результатов лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения от месяца и более.

С целью выявления факторов, влияющих на эффективность лечения туберкулеза у больных в подгруппах, проводился анализ коморбидной патологии.

Далее в подгруппах проведено сопоставление результатов лечения на всех этапах наблюдения.

### 3.1 Оценка эффективности курса лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с учетом различного коморбидного статуса

На первом этапе проведен анализ эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя без деления больных на подгруппы (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты лечения у больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в группах наблюдения

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 с ШЛУ МБТ (n=150)	61 (40,7)	57 (38,0)	25* (16,7)	7 (4,6)

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

Согласно представленным в таблице 5 данным, эффективный курс терапии отмечался достоверно чаще в I группе у больных туберкулезом с МЛУ МБТ (66,7% против 40,7%, где  $\chi^2 = 20,6$ ,  $p < 0,01$ ). При этом, во второй группе частота «отрывов» от лечения по сравнению с больными в первой группе (16,7% против 3,9%, где  $\chi^2 = 13,4$ ,  $p < 0,01$ ) отмечена достоверно чаще. В этой же группе в 4,6% случаев (II) были летальные исходы от заболевания.

На следующем этапе проведена балльная оценка коморбидности согласно индексу Чарлсона (ИЧ) у 89 больных ТБ с МЛУ МБТ и 139 пациентов с ШЛУ МБТ с наличием сопутствующей патологии, как

указано в таблице 3. Данные о результатах балльной оценки коморбидного статуса больных туберкулезом в группах представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Индекс коморбидности Чарлсона у больных в группах наблюдения

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 с 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 6 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 достоверно чаще ИЧ по сравнению со II группой был с нулевым значением (41,6% против 20,9%, где  $p < 0,05$ ).

Далее согласно дизайну исследования, проведен анализ уровня коморбидности в группах с учетом эффективного и неэффективного курса терапии при показателе ИЧ более единицы, результаты которого представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Балльная оценка коморбидности у больных в группах с учетом эффективности курса терапии

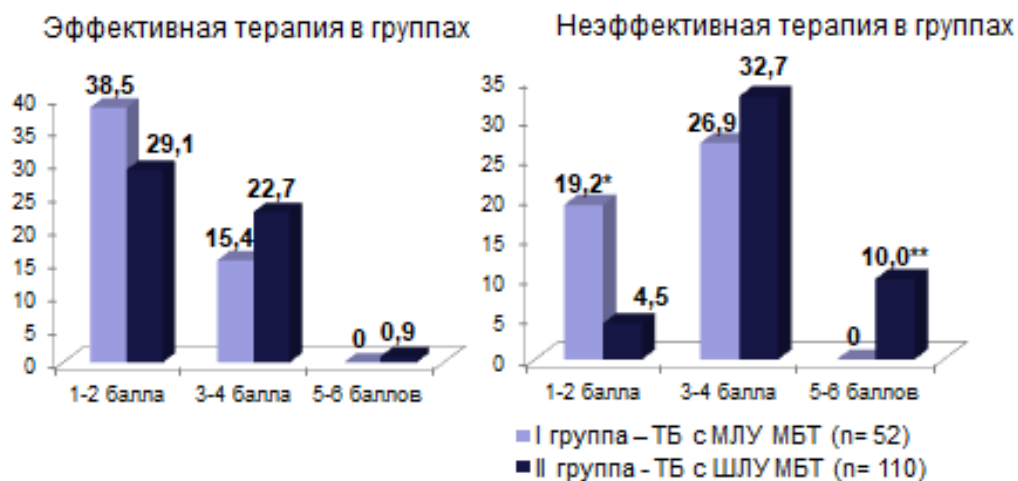
Группы сравнения	Эффективный курс терапии (n/% )			Неэффективный курс терапии (n/%)		
	1-2	3-4	5-6	1-2	3-4	5-6
	баллы			баллы		

I группа – ТБ с МЛУ МБТ (n= 52)	20 (38,5)	8 (15,4)	0	10* (19,2)	14 (26,9)	0
II группа - ТБ с ШЛУ МБТ (n= 110)	32 (29,1)	25 (22,7)	1 (0,9)	5 (4,5)	36 (32,7)	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) число больных с различным уровнем коморбидности при эффективном и неэффективном курсе терапии было сопоставимо.

Равномерное снижение показателей ИЧ при эффективном курсе терапии в обеих группах наглядно представлено на рисунке 1А. Отмечается незначительное преобладание ИЧ от 3 до 4 баллов у больных во II группе (22,7%) по сравнению с больными в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) (15,4%).



А)

Б)

Рисунок 7 – 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 7Б, при неэффективном курсе терапии показатели ИЧ отличаются с 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 высокими значениями ИЧ от 4 до 5 баллов 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 неэффективном курсе 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 влияние на низкую эффективность курса терапии достоверно часто ( $p = 0,0004$ ,  $OR = 1,320$ ,  $OШ = 7,467$ ), где ее наличие, согласно показателям положительной и отрицательной прогностической значимости, неблагоприятно ( $ППЗ = 0,9505$ ,  $НПЗ = 0,2800$ ).

### **3.2 Эффективность лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при включении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората/бедаквилина в схемы терапии**

Применение Вq и Трр в широкой клинической практике внесло свой вклад в повышение эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. Однако работ, посвященных сравнению эффективности терапии с включением данных препаратов в схемы лечения, не проводилось. В данной части исследования нами был проведен анализ эффективности курса терапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ при применении в схемах терапии новых ПТП. Анализ данных проводился в подгруппах с учетом включения Трр (Ib Трр (n=37)) и Вq (Ic Вq (n=22)) в схемы терапии по сравнению с результатами лечения в Ia (n=94) подгруппе, где данные препараты не применялись.

Динамика прекращения клинических проявлений заболевания, а именно выраженности симптомов интоксикации и респираторной симптоматики, у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в подгруппах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Положительная динамика прекращения клинических симптомов заболевания у больных туберкулезом с МЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппы	Сроки терапии (месяцы) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
Ia – ТБ с МЛУ МБТ без НПП (n=94)	30 (31,9)	58 (61,7)	72 (76,6)	74 (78,7)

Ib – ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=37)	13 (35,1)	27 (64,8)	34* (91,9)	37* (100,0)
$\chi^2$	0,05	1,48	4,02	9,26
p	p>0,1	p>0,1	p<0,05	p<0,05
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=22)	11 (50,0) $\chi^2=1,26$	22** (100,0) $\chi^2=7,15$	22*** (100,0) $\chi^2=4,23$	22*** (100,0) $\chi^2=5,65$
	p>0,1	p<0,01	p<0,05	p<0,05

Примечание:

- \* p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ib
- \*\* p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах с Ib и Ic
- \*\*\* p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ic

Согласно представленным в таблице 8 данным, к 2-4 месяцам терапии клинические симптомы заболевания не регистрировались в половине случаев у больных при назначении Вq (Ic) и у трети пациентов при назначении Трр (Ib). К 6-8 месяцам лечения при назначении Вq у всех больных клиническая симптоматика отсутствовала. При этом на фоне Трр клинические проявления заболевания достоверно чаще отсутствовали к 12-14 и 18-24 месяцам лечения, чем в подгруппе Ia.

Динамика прекращения бактериовыделения в подгруппах Ia, Ib и Ic у больных ТБ с МЛУ возбудителя по результатам лабораторных данных представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Динамика прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппы	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
Ia – ТБ с МЛУ МБТ без НПТП (n=94)	22 (23,4)	32 (34,1)	36 (38,3)	43 (45,7)

Ib – ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=37)	22* (59,5)	27** (72,9)	29** (78,4)	32** (86,5)
$\chi^2$	15,47	16,25	17,1	18,1
p	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=22)	14** (63,6)	17** (77,3)	18** (81,8)	20** (90,9)
$\chi^2$	13,48	13,7	13,6	17,8
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание:

- \* p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ib
- \*\* p<0,001 – при сравнении данных в подгруппах Ib и Ic

Как представлено в таблице 9, при включении Вq/Трр в схемы терапии туберкулеза с МЛУ МБТ в подгруппе Ib и Ic прекращение бактериовыделения отмечалось практически в одинаковом проценте случаев. Однако полученные результаты в подгруппах Ib и Ic достоверно выше, чем в подгруппе Ia без включения новых ПТП начиная с 2-4 месяцев и до 18-24 месяцев терапии. Прекращение бактериовыделения к 18 -24 месяцам лечения у больных ТБ с МЛУ возбудителя, где в схемах терапии применялся Трр и Вq, отмечалось в 86,5% и 90,9% случаев соответственно.

Анализ положительной динамики рентгенологических изменений в подгруппах у больных ТБ с МЛУ возбудителя представленным в таблице 10.

Таблица 10 - Положительная динамика рентгенологических изменений у больных ТБ с МЛУ МБТ

Подгруппы	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24



Ia – ТБ с МЛУ МБТ без НПТП (n=94)	5 (5,3)	31 (32,9)	39 (41,5)	41 (43,6)
Ib – ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=37)	10* (27,1)	23** (62,3)	27** (72,9)	29* (78,4)
$\chi^2$	14,75	9,3	10,5	12,9
p	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,001
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=22)	7* (31,8)	15** (68,2)	20*** (90,1)	20** (90,1)
$\chi^2$	13,5	9,23	20,8	19,3
p	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001

Примечание:

- \* p<0,001 – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ib; в подгруппах Ib и Ic

-\*\* p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ib

-\*\*\* p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах Ib и Ic

Согласно представленным в таблице 10 данным, положительная рентгенологическая динамика регистрировалась достоверно чаще на всех этапах лечения в подгруппе Ib и Ic при назначении как Трр и Вq по сравнению с результатами лечения пациентов в Ia подгруппе без назначения НПТП. При этом различия в Ic при назначении Вq к 12-14 месяцам лечения были достоверно выше (p<0,05), чем в Ib подгруппе при назначении Трр. Однако только в подгруппе Ic, где назначался Вq, отмечалась положительная рентгенологическая динамика в 90% случаев к 18-24 месяцам терапии.

Результаты лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ после завершения курса терапии и в периоде наблюдения в подгруппах представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Результаты лечения больных ТБ с МЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппы	Эффективность лечения	Неэффективный курс терапии	Отрыв от лечения	Смерть от заболевания
-----------	--------------------------	-------------------------------	---------------------	-----------------------------

				ния
	(n, %, $\chi^2$ )			
Ia – ТБ с МЛУ МБТ без НПТП (n=94)	49 (52,1)	40* (42,5)	5 (5,3)	0
Ib – ТБ с МЛУ МБТ Тpp (n=37)	33* (89,2)	3 0,08	1 (2,7)	0
$\chi^2$	20,81	$\chi^2 = 21,2$	0,0003	0
p	p<0,001	p<0,001	p>0,1	0
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Bq (n=22)	20** (90,9)	2 (0,09)	0	0
$\chi^2$	20,79	0,02	0	0
p	p<0,001			0

Примечание:

- \* p<0,001 – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ib
- \*\* p<0,001- при сравнении данных в подгруппах Ia и Ic

По представленным в таблице 11 данным, высокая эффективность терапии была получена у больных ТБ с МЛУ МБТ при назначении Bq (90,9%) и Тpp (89,2%). В 42,5% случаев неэффективный курс терапии был в Ia подгруппе, где отрыв от лечения зарегистрирован в 5% случаев.

Сравнение эффективности курса терапии у больных ТБ с МЛУ МБТ представлено на рисунке 8.

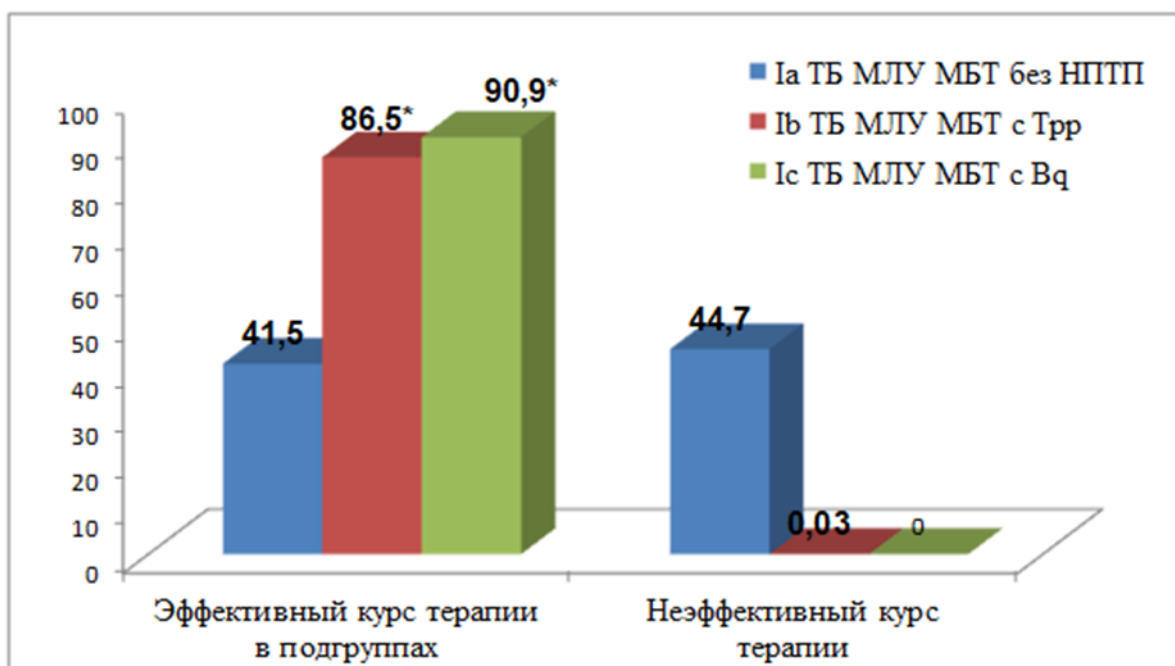


Рисунок 8 – Эффективность курса терапии в подгруппах у больных туберкулезом с МЛУ МБТ (%)

Примечание:  $p < 0,001$  – при сравнении данных в подгруппах Ia и Ib; при сравнении данных в подгруппах Ia и Ic;

Как видно из представленных на рисунке 8 данных, высокая эффективность лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ к окончанию курса терапии и в периоде наблюдения была получена в подгруппах, где в схему терапии включались новые ПТП (Trp/Vq). Результаты лечения при включении Trp/Vq препаратов были сопоставимы по эффективности терапии после завершения курса в Ib и Ic подгруппах.

Проведенный математический анализ данных показал, что применение Vq или Trp ассоциировано с достижением эффективности терапии ( $p=0,0001$ ,  $OR=0,5374$ ,  $OШ=0,01963$ ,  $ППЗ=0,5281$ ,  $НПЗ=0,01724$ ), что также представлено на рисунке 9.

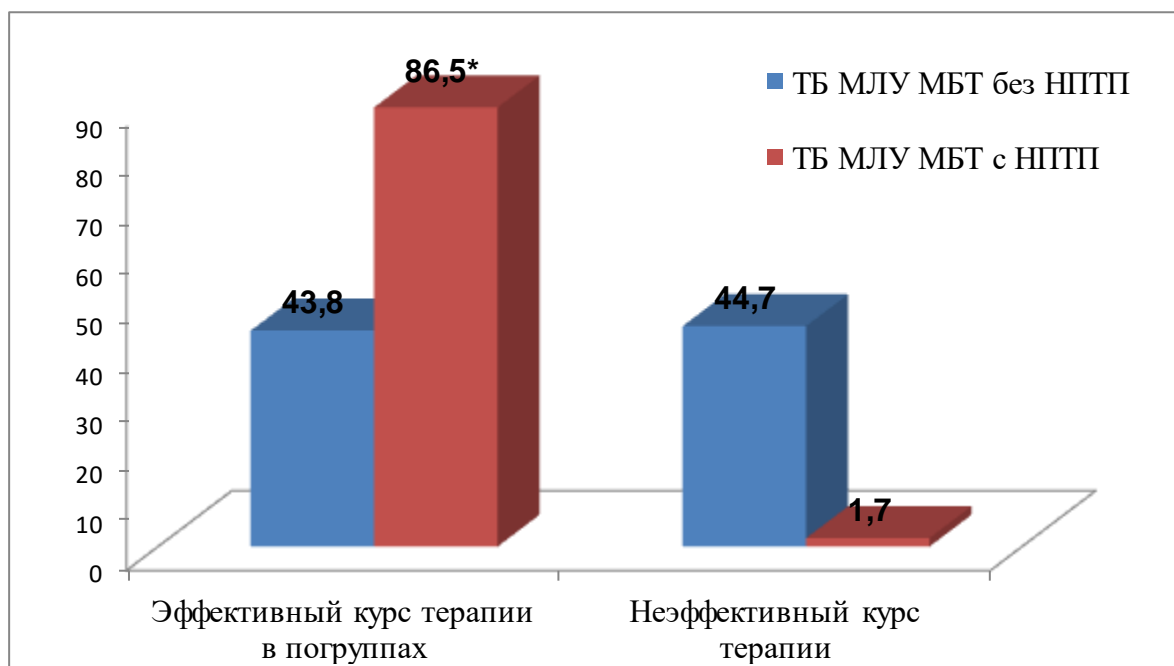


Рисунок 9 – Эффективность курса терапии в подгруппах больных туберкулезом с МЛУ МБТ (%)

Сравнение общей выживаемости при применении стандартной терапии и терапии с включением новых ПТП достоверных различий у больных ТБ с МЛУ МБТ не выявило. При этом нет достоверных различий, какой из новых препаратов включается в схему терапии, кроме отдельных параметров эффективности. В обеих подгруппах (Ib и Ic) общая годовичная выживаемость составила 100%.

Таким образом, назначение Vq позволяет в 50% случаев уменьшить у больных ТБ с МЛУ МБТ клинические проявления туберкулеза ко 2-4 месяцу терапии и добиться их полного отсутствия к 6 месяцам лечения. Далее у больных, которым назначить Trp (Ib) и Vq (Ic), до конца терапии клинические симптомы заболевания не определялись достоверно чаще по сравнению с пациентами Ia подгруппы. В подгруппе Ia без назначения НПТП клиническая симптоматика у больных ТБ с МЛУ МБТ регистрировалась в 76,6% - 78,7% случаев даже после 18-24 месяцев терапии.

Наиболее значимым результатом лечения явилась динамика прекращения бактериовыделения, которая достоверно в большем проценте случаев была положительной при включении Вq и Трр в схему терапии туберкулеза с МЛУ возбудителя. Достоверных различий при назначении Вq и Трр на всех этапах лечения получено не было. К окончанию 6-8 месяцев терапии прекращение бактериовыделения регистрировалось в два раза чаще в подгруппе Ib с применением Трр и Ic с применением Вq (в 72,9% и 77,3% соответственно) против 34,1% в подгруппе Ia без новых ПТП ( $p < 0,001$ ).

По данным рентгенологического обследования положительная динамика отмечалась у каждого четвертого больного ТБ с МЛУ МБТ при назначении Трр и Вq (в 27,1% и 31,8% случаев соответственно) против 5,3% в Ia подгруппе без назначения НТПП, которая далее была диагностирована достоверно чаще на всех этапах лечения как при включении Вq, так и Трр по сравнению с пациентами в подгруппе Ia. При этом только в подгруппе Ic при назначении Вq к 18-24 месяцам терапии отмечалась получение положительной рентгенологической динамики в 90% случаев.

После завершения курса терапии при анализе результатов лечения без достоверных различий высокая эффективность терапии отмечалась достоверно часто только при включении в схемы терапии больных ТБ с МЛУ МБТ при назначении Вq и Трр. В то же время в два раза ниже была эффективность терапии (52,1%) в Ia подгруппе без включения новых ПТП. Следовательно, назначение новых ПТП значительно влияет на высокую эффективность лечения и выживаемость больных ТБ с МЛУ МБТ.

### 3.3 Эффективность лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората/бедаквилина в схемы терапии

Проведенный анализ динамики клинической симптоматики у больных ТБ с ШЛУ МБТ представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Положительная динамика клинической симптоматики у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппы	Сроки терапии (месяцы) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
Па – ТБ с ШЛУ МБТ без НПТП (n=80)	16 (20,0)	32 (40,0)	52 (65,0)	52 (65,0)
Пб – ТБ с ШЛУ МБТ Тpp (n=47)	18* (38,3)	31** (65,9)	39* (82,9)	40** (85,1)
$\chi^2$	5,2	8,3	5,1	7,9
p	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01
Пс – ТБ с ШЛУ МБТ Вq (n=23)	10** (43,5)	20*** (86,9)	20* (86,9)	20* (86,9)
$\chi^2$	7,34	19,2	6,3	6,3
p	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,05

Примечание:

- \* p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пб
- \*\* p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пб
- \*\*\* p<0,001 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пс

Как представлено в таблице 12, клиническая симптоматика у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ при применении Вq не регистрировалась

достоверно часто к 6-8 месяцам терапии. При назначении Трр отсутствие клинических проявлений заболевания отмечалось в 82,9% случаев к 12-14 месяцам лечения, также как во Пс подгруппе (86,9%). Однако в подгруппе Ia клиническая симптоматика к 12-24 месяцам лечения сохранялась в два раза чаще, чем в подгруппах Ib и Ic на фоне применения новых ПТП.

Анализ динамики прекращения бактериовыделения у больных ТБ с ШЛУ МБТ представлен в таблице 13.

Таблица 13 - Динамика прекращения бактериовыделения в подгруппах у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ

Подгруппы	Сроки терапии (месяцы) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
Па – ТБ с ШЛУ МБТ без НПТП (n=80)	6 (7,5)	8 (10,0)	18 (22,5)	24 (30,0)
Пб – ТБ с ШЛУ МБТ Трр (n=47)	8 (17,1)	15** (31,9)	20** (42,6)	27** (57,8)
$\chi^2$	2,82	9,8	7,08	9,6
p	p>0,1	p<0,01	p<0,01	p<0,01
Пс – ТБ с ШЛУ МБТ Вq (n=23)	6* (26,1)	10*** (43,5)	10* (43,5)	14** (60,8)
$\chi^2$	6,12	17,2	5,8	7,5
p	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,01

Примечание:

- \* p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пс;
- \*\* p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пб;
- \*\*\* p<0,001 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пс

Согласно полученным данным (таблица 13), при применении Вq в подгруппе у больных ТБ с ШЛУ МБТ прекращение бактериовыделения ко 2-4 месяцу лечения отмечалось в два раза чаще (26,1%), чем без его применения в схеме терапии во Па подгруппе (7,5%). На фоне применения

Трр данный показатель был достигнут несколько реже (17,1%). К середине курса терапии в подгруппе Пб прекращение бактериовыделения отмечалось в 42,6% и в 43,5% случаев во Пс подгруппе с Вq, что достоверно чаще по сравнению с данными во Па подгруппе. Во Па подгруппе без применения НПТП прекращение бактериовыделения оказалось возможным только в 22,5% и в 30,0% случаев к 12-14 месяцам и 18-24 месяцам терапии соответственно.

Положительная рентгенологическая динамика у больных ТБ с ШЛУ МБТ оценивалась по рассасыванию очаговых и инфильтративных изменений, а также по сокращению полостей распада с последующим их закрытием (таблица 14).

Таблица 14 – Положительная рентгенологическая динамика у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппы	Сроки терапии (месяцы)			
	(n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
Па – ТБ с ШЛУ МБТ без НПТП (n=80)	0	8 (10,0)	12 (15,0)	20 (25,0)
Пб – ТБ с ШЛУ МБТ Трр (n=47)	8* (17,1)	15* (31,9)	20** (42,6)	27** (57,8)
$\chi^2$	11,3	9,8	13,9	12,6
p	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001
Пс – ТБ с ШЛУ МБТ Вq (n=23)	13 *** (56,5)	14 * (60,8)	16 ** (69,5)	18 *** (78,2)
$\chi^2$	47,1	5,3	27,29	20,93
p	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001

Примечание:

- \* p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах Па и Пб;



- \*\*  $p < 0,001$  – при сравнении данных в подгруппах Па и Пб;
- \*\*\*  $p < 0,001$  – при сравнении данных в подгруппах Па и Пс

Как представлено в таблице 14, на самых ранних сроках лечения положительная динамика отмечалась в 56% случаев на фоне применения Вq (Пс), что может быть значимо для подготовки пациентов к хирургическому этапу лечения. Далее положительный результат в данной подгруппе удалось улучшить лишь до 69,5% к 12-14 месяцам лечения. На фоне применения Трр (Пб) также отмечался положительный эффект терапии в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в 31% случаев к 6-8 месяцам лечения. При этом к 18-24 месяцам рентгенологическая динамика достоверно не различалась на фоне применения Трр или Вq (57,8% и 78,2% соответственно), но была достоверно выше по сравнению с данными во Па подгруппе (25,0%).

Оценка результатов лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения у больных ТБ с ШЛУ МБТ представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты лечения у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппа	Эффективный курс терапии	Неэффективный курс терапии	Отрыв от лечения	Смерть от заболевания
Па – ТБ ШЛУ МБТ без НПТП (n=80)	20 (25,0)	32 (40,0)	24*** (30,0)	4 (5,0)
Пб – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	27* (57,4)	18 (38,3)	0	2 (4,3)
$\chi^2$	12,6	0,2	6,3	0,5
p	$p < 0,001$	$p > 0,1$	$p < 0,05$	$p > 0,1$
Пс – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	14** (60,8)	7 (30,4)	1 (4,3)	1 (4,3)
$\chi^2$	9,79	0,4	0,8	0,3

	p<0,01	p>0,1	p>0,1	p>0,1
--	--------	-------	-------	-------

Примечание:

- \* p<0,001 – при сравнении данных в подгруппах IIa и IIb;
- \*\*p<0,01 – при сравнении данных в подгруппах IIa и IIc;
- \*\*\* p<0,05 – при сравнении данных в подгруппах IIa и IIb;

По представленным в таблице 15 данным, достоверно часто эффективный курс терапии имел место в подгруппах IIb и IIc. При этом данные в подгруппах существенно не отличались в зависимости от применения Trp или Vq и составили 57,4% и 60,8% соответственно. Низкая эффективность лечения достоверно чаще была отмечена во IIa подгруппе без включения новых ПТП, где каждый четвертый пациент прервал курс терапии.

Сравнение эффективности курса терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ в подгруппах представлено на рисунке 10.

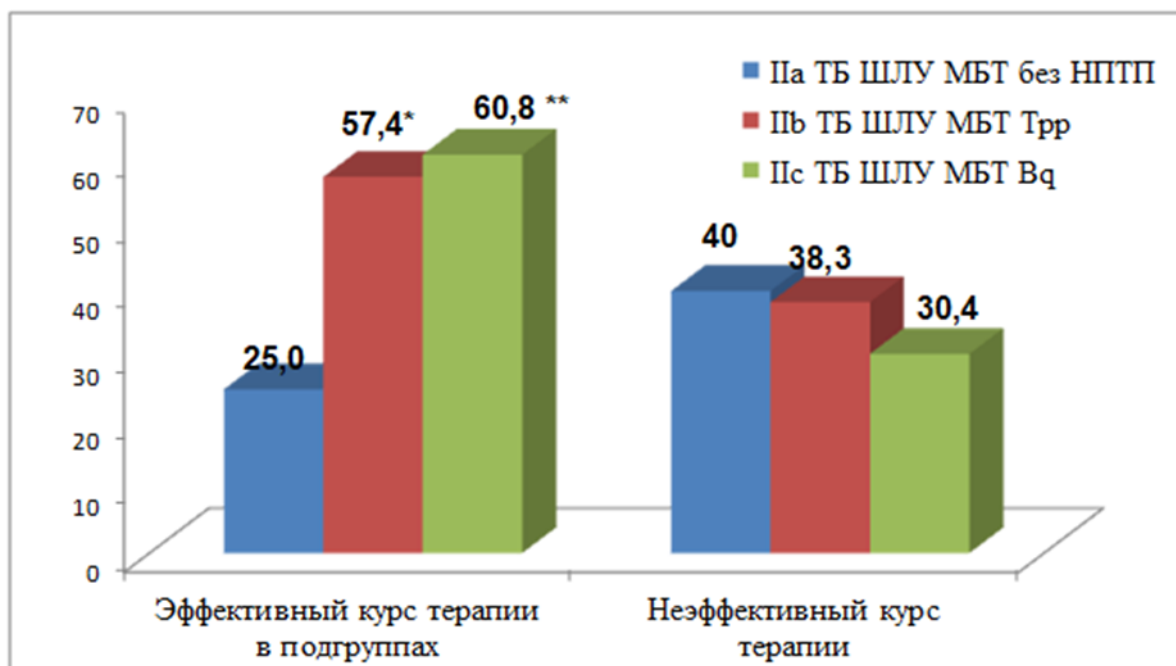


Рисунок 10 – Эффективность курса терапии в подгруппах у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (%)

Примечание:

- p< 0,001 – при сравнении данных в подгруппах IIa и IIb;

-  $p < 0,01$  при сравнении данных в подгруппах Па и Пс

Как видно из представленных на рисунке 10 данных, эффективность курса терапии во Пв и Пс подгруппах была достоверно выше, чем во Па подгруппе. Следует обратить внимание, что при сравнении показателей неэффективного курса терапии достоверных различий в подгруппах получено не было.

Однако проведенный математический анализ данных, также как у больных ТБ с МЛУ МБТ, показал достоверно высокую значимость применения новых препаратов в достижении эффективности терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ ( $p=0,0046$ , ОР=0,7325, ОШ=0,3070, ППЗ=0,6140, ОПЗ=0,1618).

Сравнение общей выживаемости при применении терапии без включения НПТП и при включении в схему терапии Трр или Вq у больных с ШЛУ МБТ представлено на рисунке 11.

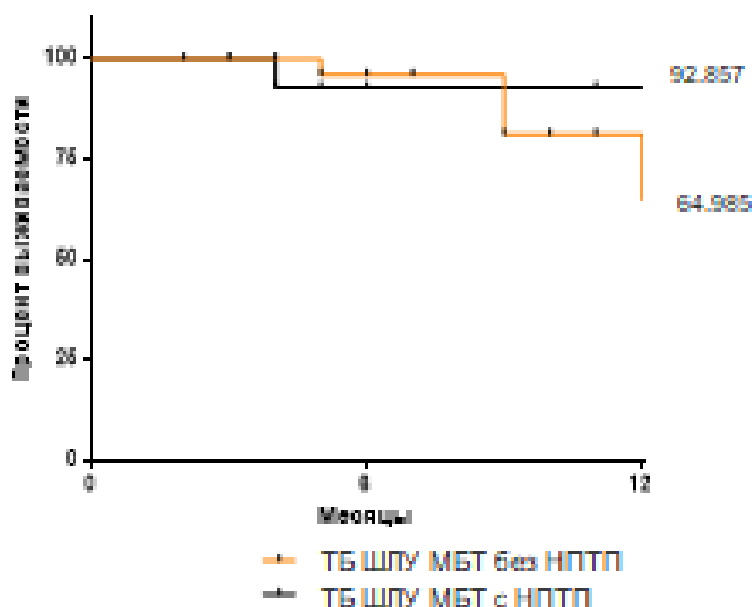


Рисунок 11 – Выживаемость больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппах

Проведенный статистический анализ отдаленных результатов лечения показал отсутствие статистических значимых различий выживаемости больных ТБ с ШЛУ МБТ без применения НПТП и с применением Трр/Вq.

Таким образом, применение новых ПТП Трр/Вq в лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ позволяют улучшить эффективность лечения по сравнению с подгруппой, где данные препараты не применялись. Прекращение бактериовыделения является наиболее важным с эпидемической точки зрения показателем эффективности терапии, в особенности у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. К середине курса терапии показатель прекращения бактериовыделения в подгруппах Пв и Пс значимо не различался и к окончанию курса терапии составил 57,8% и 60,8% соответственно, что достоверно выше по сравнению с результатами во Па подгруппе (30,0%).

Положительная рентгенологическая динамика на ранних сроках лечения в 56% случаев была получена на фоне применения Вq, что наиболее значимо для подготовки пациентов к хирургическому этапу лечения. На фоне применения Трр положительный эффект в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений достигнут в 31% случаев к 6-8 месяцам терапии. К 18-24 месяцам лечения рентгенологическая динамика достоверно не различалась в подгруппе как при Трр, так и при Вq (57,8% и 78,2% соответственно). Следует отметить, что без применения новых ПТП положительная рентгенологическая динамика к 18-24 месяцам лечения не превышала 25%.

Несмотря на отсутствие достоверно значимого влияния новых ПТП на число летальных исходов от туберкулеза у больных с ШЛУ МБТ, проведенный статистический анализ показал достоверную положительную значимость применения Трр и Вq в достижении эффективности курса терапии.

### 3.4. Сравнение эффективности лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении новых противотуберкулезных препаратов в схему терапии после окончания курса терапии

На прошлых этапах исследования нами было показано, что получение высокой эффективности лечения возможно как у больных ТБ с МЛУ МБТ, так и у больных ТБ с ШЛУ МБТ только при применении новых ПТП (Вq или Трр). В связи с чем, необходимо понимать какой из препаратов вносит больший вклад в получение эффективности курса терапии.

На данном этапе было проведено сравнение результатов лечения у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ при включении Трр и Вq в схему лечения после окончания курса терапии (рисунок 11).

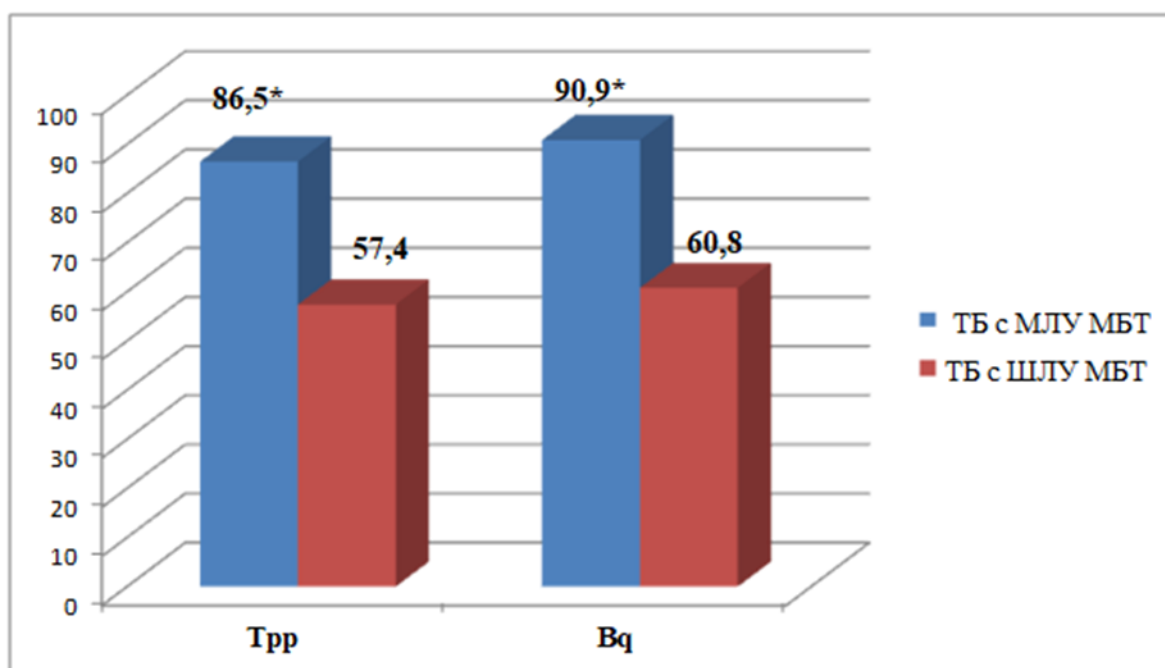


Рисунок 11 - Сравнение эффективности терапии в подгруппах у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ с включением новых ПТП (%)

Примечание:  $p < 0,01$  – при сравнении данных у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ

Согласно представленным на рисунке 11 данным, эффективность лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ после окончания курса терапии и в последующем наблюдении при включении Трр (Ib) достоверно выше, чем в подгруппе IIb ТБ с ШЛУ МБТ (86,5% против 57,4%, где  $\chi^2=8,35$ ,  $p<0,01$ ).

Также были получены достоверные различия при сравнении эффективности терапии в подгруппах Ic у больных ТБ с МЛУ МБТ Вq в сравнении с результатами лечения в подгруппе IIc у больных ТБ с ШЛУ МБТ Вq (90,9% против 60,8%, где  $\chi^2=7,78$ ,  $p<0,01$ ).

Сравнение эффективности курса терапии у больных ТБ с МЛУ МБТ и больных ТБ с ШЛУ МБТ с применением Вq/Трр представлено на рисунке 12.

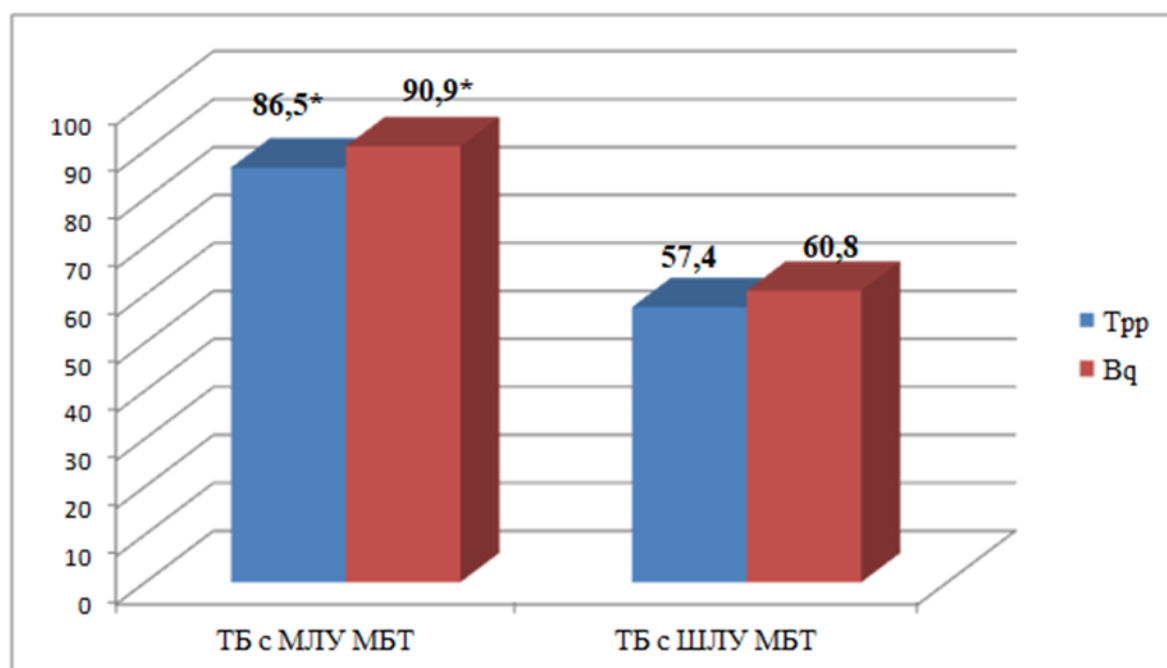


Рисунок 12 - Сравнение эффективности терапии в подгруппах с ТБ с МЛУ МБТ с Трр и с ШЛУ МБТ с Вq (%)

Примечание:  $p<0,01$  – при сравнении данных в подгруппах у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ

Как можно видеть из представленных на рисунке 12 данных, включение любого из новых ПТП вносит существенный и равный вклад в

эффективность лечения больных как с МЛУ МБТ, так и ШЛУ МБТ. Однако положительный эффект терапии у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ даже при включении новых препаратов достоверно ниже, чем у больных ТБ со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

#### *Клинический пример 1.*

Применение бедаквилина у больной молодого возраста с «Инфильтративным туберкулезом верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) ШЛУ МБТ».

Больная Р. (30 лет), проводилось лечение по поводу инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) с ШЛУ МБТ (HRESKmOfIcMpto).

*Анамнез заболевания:* туберкулезом ранее не болела, на учете в противотуберкулезном диспансере (ПТД) не состояла. В 2017 при проведении флюорографического (ФЛГ) обследования и в дальнейшем при проведении компьютерной томографии (рисунок 13) в верхней доле левого легкого диагностированы плотные очаги и участки пневмофиброза. После обследования у фтизиатра данных об активности туберкулезной инфекции получены не были. Рекомендовано проведение плановых флюорографических обследований раз в два года.

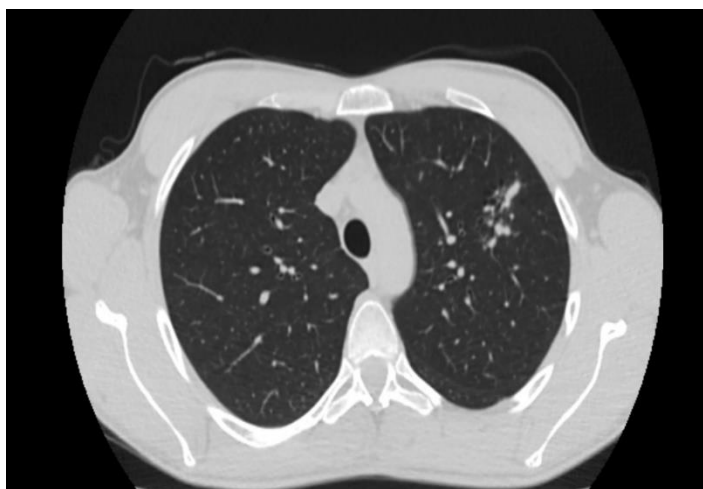


Рисунок 13 - Аксиальный срез компьютерной томографии органов грудной клетки у больной Р. (30 лет), где определяются в С2 левого легкого очаги фиброза без инфильтративных изменений

Через три года при обращении за медицинской помощью на фоне появления жалоб на слабость, потливость, умеренные боли в левой половине грудной клетки, кашель без отделения мокроты были выявлены изменения в легких.

На рентгенограмме были выявлены патологические изменения в зоне ранее определенных плотных очагов (рисунок 14).

На обзорной рентгенограмме отмечалась инфильтрация с участками распада преимущественно в верхних отделах левого легкого, а также обсеменение в нижних отделах левого легкого и в правом легком.

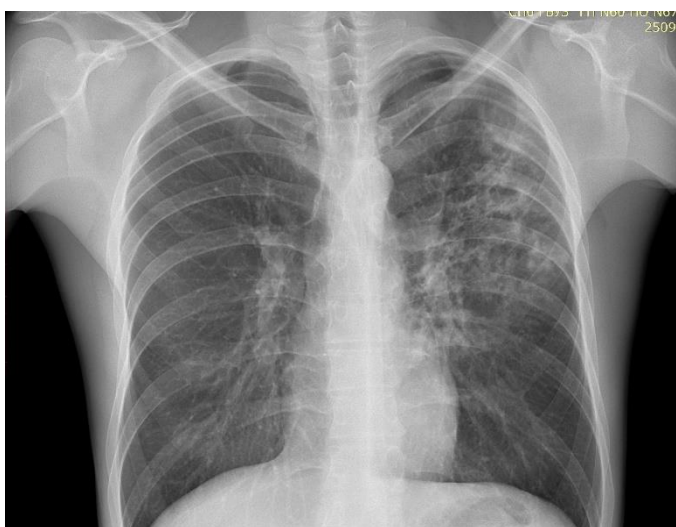


Рисунок 14 - Обзорная рентгенограмма пациентки Р. (30 лет) с выявленными инфильтративными изменениями в верхней доле левого легкого

В ПТД по месту жительства больной на основании анамнеза, клинико-рентгенологической картины был установлен диагноз туберкулеза легких. С



целью дообследования и проведения основного курса противотуберкулезной терапии больная была направлена в отделение терапии туберкулеза легких.

*При поступлении* отмечались жалобы на повышение температуры, потливость, слабость, кашель без выделения мокроты. Частота сердечных сокращений 16 в минуту. При аускультации имело место жесткое дыхание, которое проводилось во все отделы. Тоны сердца в норме, пульс 76 ударов в минуту.

*Заключения специалистов, результаты обследований*

Из сопутствующей патологии имел место хронический тонзиллит. По данным электрокардиографического (ЭКГ) обследования без значимых патологических изменений. Клинические анализы без существенных патологических изменений. По данным фибробронхоскопии выявлен диффузный катаральный эндобронхит с отхождением слизисто-гноющей мокроты из сегментарных бронхов верхней доли левого легкого.

*Бактериологические исследования:* МБТ (+) методом посева на плотные среды Левенштейна–Йенсена. Выявлена устойчивость микобактерий туберкулеза к препаратам: H, R, S, Am, Km, Cm, E, OfI, Pto.

Таким образом, на основании результатов проведенного обследования был поставлен диагноз «Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) с ШЛУ МБТ (H, R, E, S, Km, Cm, Of, Pto)».

*Проводимая этиотропная терапия:* пиразинамид (1,5), ПАСК (12,0), левофлоксацин (1,0), циклосерин (0,75), линезолид (0,6), бедаквилин (0,4) по схеме.

Лечение переносила удовлетворительно, нежелательных явлений, препятствующих проведению терапии в полном объеме, не было.

Клинические симптомы не были зафиксированы к окончанию второго месяца терапии. К четвертому месяцу лечения состояние больной оставалось стабильным. Жалоб не предъявляла, патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не отмечалось. В анализах

мокроты отмечалось выделение микобактерий методом посева на жидких средах, однако методом бактериоскопии микобактерии не определялись.

К окончанию восьмого месяца терапии (окончание интенсивной фазы химиотерапии) состояние больной оставалось стабильным без значимых патологических изменений. По данным лучевого комплекса обследования отмечалась положительная динамика в виде рассасывания очагов. Однако уменьшение инфильтрации и полостей распада не получено.

Пациентка имела высокую приверженность к лечению и отсутствие большого спектра сопутствующей патологии. По индексу коморбидности Чарлсона нуль баллов. Полость распада по данным лучевого комплекса обследования к десятому месяцу терапии не определялась.

Курс терапии был проведен полностью до 18 месяцев с положительной динамикой до окончания терапии. В периоде наблюдения активации туберкулезного процесса не было выявлено. Пациентка была переведена в соответствующую группу диспансерного наблюдения в дальнейшем.

Представленный клинический пример демонстрирует, что у больного молодого возраста с распространённым деструктивным туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении в схему лечения бедаквилина и линезолида позволило четвертому месяцу терапии добиться выраженной положительной клинической и рентгенологической динамики, а к восьми месяцам - прекращения бактериовыделения методом посева с продолжающимся рассасыванием и уплотнением специфических изменений с получением эффективного курса терапии по окончании.

#### *Клинический пример 2*

*Пациент Г.* (25л), поступил в клинику с диагнозом «Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) методом посева, МЛУ МБТ (S, H, R, Km, E, Et).

*Анамнез заболевания:* ранее туберкулезом не болел, на учете в ПТД не состоял, контакт с больным туберкулезом не установлен. Изменения в легких

были выявлены при обращении за медицинской помощью с жалобами на повышение температуры до субфебрильных цифр, похудание, потливость, снижение трудоспособности, беспокоящие больного в течение месяца. При ФЛГ были выявлены инфильтративные изменения в обоих легких, что позволило заподозрить туберкулез легких. Больной был направлен в ПТД по месту жительства, где на основании характерной клинико-рентгенологической картины был установлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (-).

*При поступлении* у пациента отмечалось повышение температуры тела (до 37,3 С) и кашель без отделения мокроты. При аускультации в легких отмечалось жесткое дыхание, хрипы не выслушивались, тоны сердца были ритмичными, частота пульса составляла 76 ударов в минуту, патологии со стороны других органов и систем выявлено не было.

По данным МСКТ органов грудной клетки определялись инфильтративные изменения в правом легком (рисунок 15).

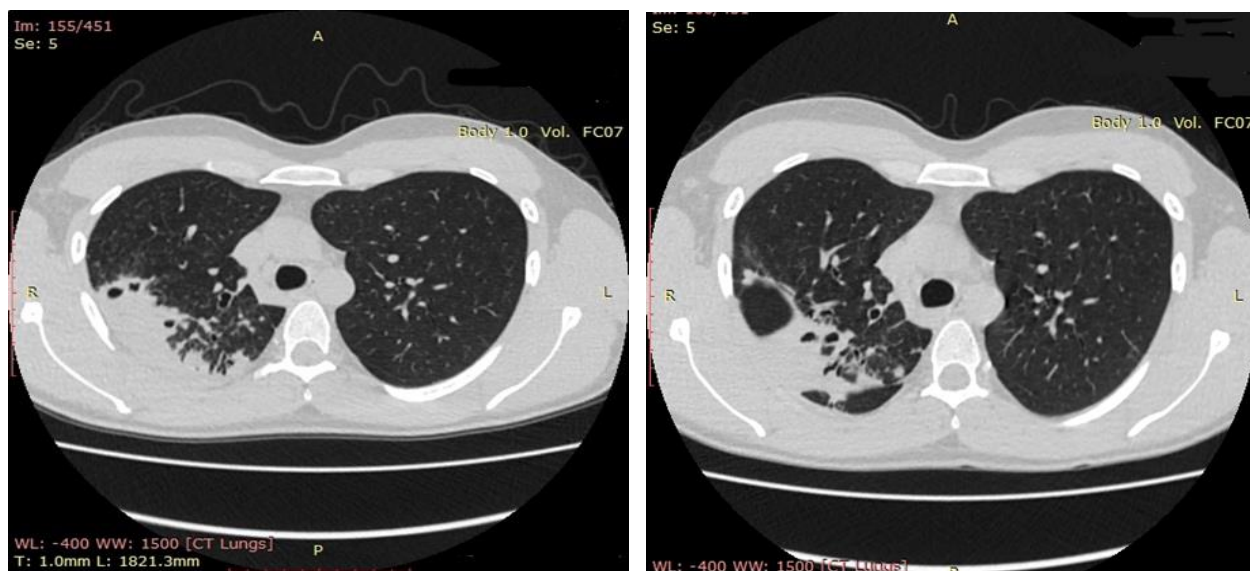


Рисунок 15 – Аксиальные срезы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки пациента Г. (25 л), где выявлены инфильтративные изменения в правом легком

*Заключения специалистов, результаты обследований.* Значимой сопутствующей патологии не выявлено. По данным ФБС – умеренный катаральный эндобронхит. ЭКГ – без патологических изменений.

*Результаты бактериологического исследования:* МБТ (+) методом посева на жидкие и плотные среды, где выявлена устойчивость микобактерий туберкулеза к S, H, R, Km, E, Et.

Таким образом, на основании анамнеза, проведенного обследования, рентгеновской картины больному был установлен окончательный диагноз: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения МБТ (+) МЛУ МБТ (S, H, R, Km, E, Et), что определило показания для проведения основного курса противотуберкулёзной терапии. Схема терапии: левофлоксацин (1,0), пипразинамид (1,5), ПАСК (12,0), циклосерин (0,75), бедаквилин (0,4).

На 8 сутки лечения терапии у больного появились жалобы на ощущение «замирания» в левой половине грудной клетки, незначительное головокружение, при объективном осмотре была выявлена тахикардия до 90 ударов в минуту. На ЭКГ была выявлена желудочковая экстрасистолия по типу бегимении. Состояние больного было расценено как нежелательные явления 3 степени на прием бедаквилина ввиду выявленной патологии и данных о возможном кардиотоксическом действии вышеуказанного препарата. ПТХТ терапия была отменена, также была назначена терапия сопровождения. На 2 сутки после эпизода желудочковой экстрасистолии на контрольной ЭКГ была отмечена нормализация картины сердечного ритма. Далее было принято решение о возобновлении ПТХТ с коррекцией схемы лечения (Cs (0,75), PAS (12,0), Z (1,5), Lfx (0,75), Trp (0,8)), назначением препарата Trp в дозе 0,8 в сутки перорально на шесть месяцев. В дальнейшем переносимость схемы терапии была удовлетворительной.

Ко второму месяцу лечения состояние больного оставалось стабильным, был отмечен регресс симптомов интоксикации. Жалоб больной не предъявлял, в клинических и биохимических анализах крови патологических изменений не выявлялось. По данным бактериологического обследования продолжалось выделение МБТ методом посева на жидких средах, при бактериоскопии микобактерий не определялись. По данным компьютерной томографии отмечалась выраженная положительная динамика процесса в виде рассасывания большей части патологических изменений с сохранением полости распада в правом легком (рисунок 16).



Рисунок 16 - Аксиальные срезы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки пациента Г. (25 л) к двум месяцам лечения с отчетливой динамикой в виде уменьшения инфильтративных изменений и сохранением полости распада в правом легком

К четвертому месяцу лечения состояние больного стабильное. По данным бактериологического обследования отмечалось прекращение бактериовыделения методом посева. При контрольной компьютерной томографии отмечалось закрытие полости распада в правом легком, дальнейшее рассасывание и уплотнение специфических изменений с обеих сторон (рисунок 17).

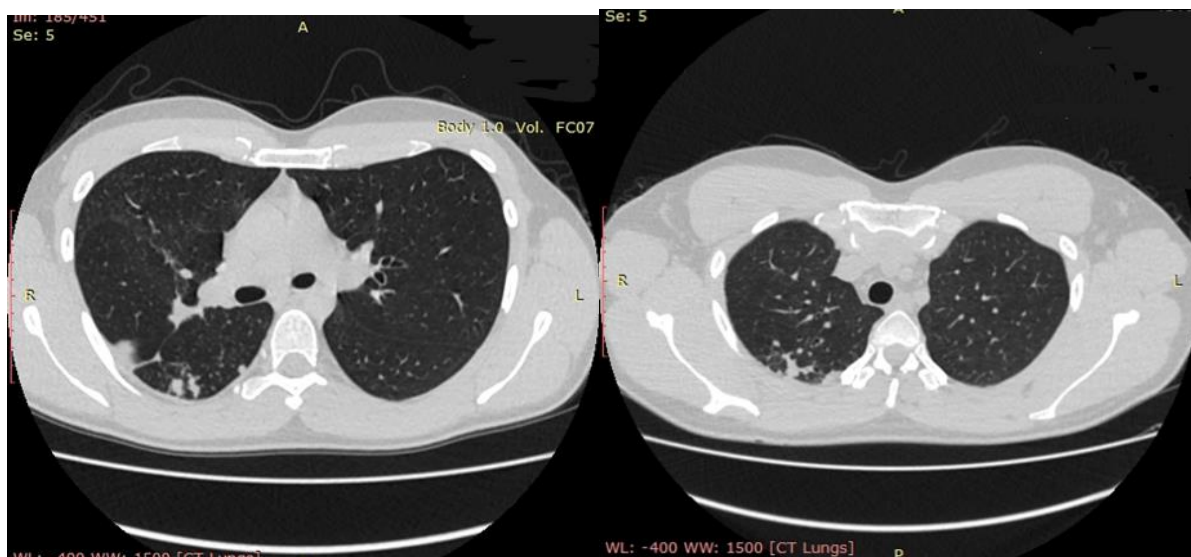


Рисунок 17 - Аксиальные срезы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки пациента Г. (25 л) к четвертому месяцу лечения с отчетливой динамикой в виде рассасывания инфильтративных изменений и закрытия полости распада в правом легком

После шести месяцев лечения больной был переведен на фазу продолжения терапии. По данным контрольного обследования после окончания курса терапии состояние больного оставалось стабильным, последовательными посевами на МБТ было отмечено стойкое прекращение бактериовыделения и формирование линейной фоны пневмофиброза по МСКТ органов дыхания (рисунок 18).



Рисунок 18 – Аксиальные срезы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки пациента Г. (25 л) к двенадцатому месяцу лечения с отчетливой динамикой рентгенологической динамикой и формированием зоны пневмофиброза в правом легком

После окончания курса терапии и при проведении контрольного обследования на диспансерном этапе наблюдения у пациента отмечалось стабильное состояние с сохранением достигнутой динамики после окончания курса терапии.

Представленный клинический пример демонстрирует, что применение Трр в схеме лечения больных с МЛУ МБТ позволяет добиться как стойкого прекращения бактериовыделения в короткие сроки, так и выраженного регресса специфических изменений по данным лучевого комплексного обследования. Отсутствие сопутствующей патологии, приверженность к терапии не исключает возможности получения нежелательных явлений на фоне приема нового противотуберкулезного препарата Вq, но возможность применения второго препарата Трр позволила также получить положительную динамику со стойким положительным эффектом и высокой эффективностью к окончанию основного курса терапии.

Таким образом, полученные данные демонстрируют возможность получить положительный результат от проводимой терапии у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ с прекращением клинических проявлений заболевания в первые месяцы лечения только при включении в схему терапии новых ПТП. Однако применение данных препаратов не влияет на смертность больных ТБ с ШЛУ МБТ. Наиболее значимый результат к 6-8 месяцам терапии отмечался в подгруппе Ic при применении Вq. К 12-14 месяцам и далее к 18-24 месяцам отсутствие клинических проявлений заболевания отмечалось в 82,9% и 86,9% случаев при включении Трр и Вq соответственно. Отсутствие значимых результатов в первые месяцы лечения у больных с ШЛУ МБТ может быть связана с развитием устойчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину,

которая ассоциирована с мутацией Rv0678 или *atpE*, независимо от их наличия [117]. В дальнейшем после шести и восьми месяцев лечения у больных с ШЛУ МБТ отсутствие значимой положительной динамики до окончания терапии может быть обусловлена прекращением приема Tpp и Bq по существующим рекомендациям, что позволяет говорить о необходимости применения других методов лечения для повышения эффективности терапии.



### 3.5. Определение спектра коморбидной патологии у больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с различной эффективностью курса терапии

На данном этапе была проведена оценка коморбиного статуса больных в подгруппах с дальнейшей оценкой его влияния на эффективность лечения.

Оценка коморбидности по индексу Чарлсона в подгруппах представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Индекс коморбидности Чарлсона у больных в подгруппах наблюдения

Подгруппы	Баллы (n (%), $\chi^2$ )			
	0 баллов	1-2 балла	3-4 балла	5-6 баллов
Ia – ТБ с МЛУ МБТ без НПП (n=60)	23 (38,3)	19 (31,7)	18 (30,0)	0
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Ib - ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=28)	14 (50,0)	6 (21,4)	8 (28,6)	0
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=17)	10 (22,7)	5 (29,4)	2 (11,7)	0
	p>0,05			
IIa – ТБ ШЛУ МБТ без НПП (n=63)	17 (26,9)	12 (19,1)	28 (44,5)	6* (9,5) $\chi^2 = 6,01$
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
IIb - ТБ с ШЛУ МБТ Трр (n=38)	9 (23,7)	12* (31,6) $\chi^2 = 5,14$	10 (26,3)	7* (18,4) $\chi^2 = 5,77$
p	p>0,05	p<0,05	p>0,1	p<0,05
IIc - ТБ с ШЛУ	3	9*	7	1

МБТ Вq (n=20)	(15,0)	(45,0) $\chi^2 = 5,41$	(35,0)	(5,0)
		$p < 0,05$		

Примечание: \*  $p < 0,05$  – при сравнении данных по критерию Чарлсона в подгруппах IIa и IIb; IIa и IIc

Согласно представленным в таблице 16 данным, по индексу Чарлсона у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в подгруппах при балльной оценке сопутствующей патологии значимых различий не получено. В два раза реже больные в Ic подгруппе имели 3-4 балла, где назначался Вq (11,7%). Достоверные различия выявлены при сравнении коморбидности между подгруппами у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ с 1-2 баллами ( $p < 0,05$ ). Наиболее тяжелые пациенты по коморбидному статусу были во IIa и IIb по сравнению с больными ТБ с МЛУ МБТ, а именно Ia, Ib и Ic. От пяти до шести баллов имели больные с ШЛУ МБТ без назначения НПТП и с включением Трр, у которых отмечалось несколько сопутствующих заболеваний.

Проведенный статистический анализ сопутствующей патологии у больных с учетом эффективности лечения показал, что в подгруппах Ia, Ib и Ic тяжесть коморбидного статуса значимо не влияла на достижение эффективности лечения.

В то же самое время, у больных ТБ с ШЛУ МБТ сопутствующая патология достоверно часто ассоциирована с неэффективным курсом терапии ( $p = 0,0004$ , ОР=1,320, ОШ=7,467, ППЗ=0,9505, НПЗ=0,2800). В связи с чем на этапе назначения терапии важным этапом подбора терапии является комплексная оценка коморбидного статуса больных.

Таблица 17 – Оценка коморбидности у больных в подгруппах при эффективном и неэффективном курсах лечения с учетом применяемых схем

Группы сравнения	Эффективная терапия в подгруппах (n/%, $\chi^2$ )			Неэффективная терапия в подгруппах (n/%, $\chi^2$ )		
	1-2	3-4	5-6	1-2	3-4	5-6

	баллы			баллы		
Ia – ТБ с МЛУ МБТ без включения НПТП (n=26)	9 (34,6)	2 (7,7)	0	5 (19,2)	10* (38,5)	0
Ib - ТБ с МЛУ МБТ Трр (n=14)	5 (35,7)	4 (28,6)	0	3 (21,4)	2 (14,3)	0
Ic – ТБ с МЛУ МБТ Вq (n=12)	6 (49,9)	2 (16,7)	0	2 (16,7)	2 (16,7)	0
IIa - 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)
IIb – ТБ с ШЛУ МБТ Трр (n=29)	4 (13,8)	13 (44,8)	0	2 (6,9)	6 (6,9)	4 (6,9)
IIc - ТБ с ШЛУ МБТ Вq (n=17)	8 (47,1)	6 (35,3)	0	1 (5,9)	2 (5,9)	0

Примечание: \*  $p < 0,01$  – при сравнении данных в подгруппе IIa при балльной оценке 3-4; \*  $p < 0,05$  – при сравнении данных в подгруппах Ia при балльной оценке 3-4; при сравнении данных в подгруппах IIa и IIb;

Как представлено в таблице 17, у больных ТБ с МЛУ МБТ достоверные различия получены внутри подгруппы Ia. Достижение эффективности в подгруппе Ia при балльной оценке ИЧ от 1 до 2 получено в 34,6% случаев, что сопоставимо с данными в подгруппах Ib и Ic, где в схему терапии включался Трр или Вq. Противоположный результат получен у больных ТБ с МЛУ при неэффективной терапии в подгруппе Ia при ИЧ от 3 до 4 баллов, где неэффективный курс терапии имел место достоверно часто по сравнению с больными ТБ с ШЛУ МБТ в данной подгруппе с сопоставимым ИЧ (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.

Согласно проведённому анализу, у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппе Па, где не применялись Вq и Трр, ИЧ при неэффективной терапии был достоверно выше по сравнению с данным показателем в подгруппах Пб и Пс (39,1% против 6,9% (Пб), где  $\chi^2 = 19,4$ , и 5,9% (Пс), где  $p < 0,01$ ). При этом у больных ТБ с ШЛУ в подгруппах Пб и Пс, где были включены в схему терапии Трр и Вq, при ИЧ с 3-4 баллами эффективность лечения была получена в 44,8% и в 35,4% случаях соответственно.

В 31,2% случаев в подгруппе ТБ с ШЛУ МБТ (Па) с неэффективным курсом лечения пациенты сопутствующую патологию не имели. Далее проведен анализ данных по сопутствующей патологии у 22 больных с ШЛУ МБТ с неэффективным курсом лечения, которая имела место у пациентов в подгруппах с целью определения патологии, ассоциированной с неэффективным курсом терапии (таблица 18).

Таблица 18 – Сопутствующая патология у больных неэффективным курсом терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ в подгруппах

Пациенты с неэффективным курсом лечением	Сопутствующая патология (n (%))			
	ССЗ	ХОБЛ	Заболевания ЖКТ и хроническая патология печени	Хронический алкоголизм
Па – ТБ ШЛУ МБТ без НПТП (n=22)	2 (9,1)	2 (9,1)	16* (72,7)	2 (9,1)
$\chi^2$	0,3	0,3	18,42	1,8
p	p>0,05	p>0,05	p<0,001	p>0,05
Пб - ТБ с ШЛУ МБТ Трр (n=18)	1 (5,6)	0	16* (88,9)	1 (5,6)
$\chi^2$	1,2	0	25,01	0,8
p	p>0,05		p<0,001	p>0,05
Пс - ТБ с ШЛУ МБТ Вq (n=2)	0	0	2 (100,0)	0

Примечание:

- \*p – достоверные различия при сравнении признака внутри подгруппы;
- ЖКТ – желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит);
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца)

Как представлено в таблице 18, у больных ТБ с ШЛУ МБТ в подгруппах с неэффективным курсом терапии спектр сопутствующей патологии практически не различался. Достоверно часто по сравнению с другой сопутствующей патологией имела место патология со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит и гастрит. Большую часть больных в подгруппах составили пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С, что может сопровождаться высоким риском развития гепатотоксических реакций. В единичных случаях имела место сердечно-сосудистая патология в виде ишемической болезни сердца в подгруппе Па и Пб, хроническая обструктивная болезнь легких и хронический алкоголизм в подгруппе Па.

Включение новых препаратов в схему терапии может влиять на развитие большего числа нежелательных реакций у больных. Проведенный статистический анализ не выявил достоверных различий между развитием нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии с включением новых ПТП. Однако сопутствующая патология может оказывать существенное влияние на развитие НЯ, что будет существенно затруднять подбор препаратов.

Взаимосвязь между наличием сопутствующей патологии и развитием нежелательных явлений при терапии с применением НТПП представлена на рисунке 19.

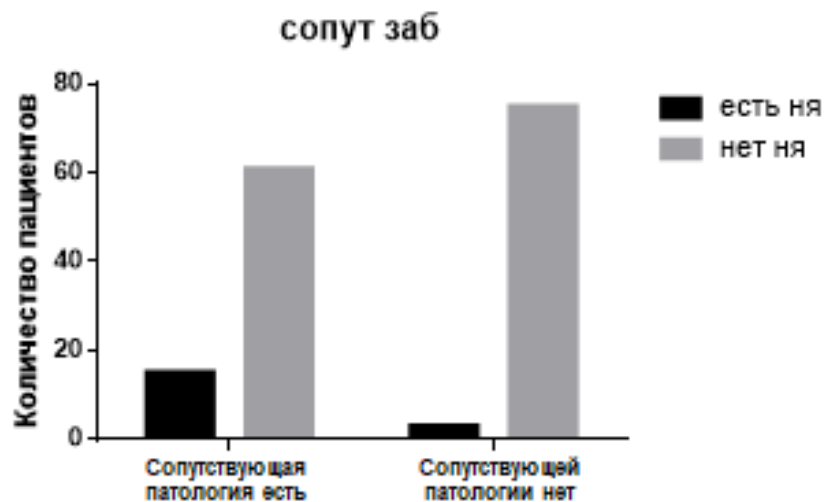


Рисунок 19 - Развитие нежелательных явлений (НЯ) на фоне противотуберкулезной терапии с применением новых препаратов

Как представлено на рисунке 19, развитие нежелательных явлений достоверно часто было ассоциировано с наличием сопутствующей патологии ( $p=0,0022$ , ОР – 5,132, ОШ – 6,148, ППЗ – 0,1974, НПЗ – 0,9615).

Таким образом, включение в схемы терапии больных ТБ с МЛУ МБТ новых ПТП имеет существенное значение, так как именно у этих пациентов отмечается наибольшая эффективность лечения. Получить положительный эффект от лечения возможно и у больных с ШЛУ МБТ также только при применении новых ПТП, однако необходимо учитывать степень тяжести коморбидного статуса, длительность заболевания и проведенного лечения до назначения данных новых препаратов. Общая оценка коморбидного статуса пациента не имеет столь существенного прогностического значения для больных ТБ с МЛУ МБТ, но наличие сопутствующей патологии со стороны заболеваний ЖКТ и хронических гепатитов В и С у больных ТБ с ШЛУ МБТ достоверно часто сопряжено (50-60%) с низкой эффективностью терапии и развитием нежелательных явлений.

Также были получены данные об отсутствии положительного результата на фоне терапии после шести - восьми месяцев лечения у больных ТБ с ШЛУ МБТ, что может быть сопряжено с отменой данных препаратов после курса их применения и является поводом для внесения изменений в инструкции препаратов. В настоящее время необходимо после окончания данного срока лечения с применением новых ПТП применение других методов лечения, которые позволят повысить эффективность лечения больных ТБ с ШЛУ МБТ и снизить число летальных исходов от заболевания в данной категории больных.

## ГЛАВА 4

### **РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АДОПТИВНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ КОМПОЗИЦИИ АДОПТИРОВАННЫХ ЗРЕЛЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

Согласно полученным на первом этапе исследования данным было доказано, что при включении новых ПТП в схему терапии ТБ с ШЛУ МБТ удалось достигнуть эффективности лечения в 60,8% случаев и в 25,0% без их включения. Важными факторами, влияющими на получение положительного эффекта на фоне терапии, являются сопутствующая патология, длительность заболевания и продолжительность прошлого этапа лечения. В связи с чем необходимо учитывать, что больные ТБ с ШЛУ МБ в 45,8% имеют сопутствующую патологию и длительность лечения в среднем  $5,6 \pm 3,5$  лет. Длительность лечения приводит к расширению спектра лекарственной устойчивости к МБТ и назначить адекватную схему терапии для получения эффективного курса лечения достаточно сложно на фоне применяемых схем полихимиотерапии даже при включении Трр или Вq.

Получение дополнительных методов терапии, является значимым фактором в достижении эффективности лечения. Одним из перспективных методов лечения может быть применение адоптивной иммунотерапии, которая позволит достигнуть необходимой эффективности в комбинации с полихимиотерапии.

В проспективной части данного исследования проводилась разработка нового метода адоптивной иммунотерапии и применение данного метода у больных ТБ с ШЛУ МБТ, у которых был неэффективный курс терапии или отсутствовала возможность применения Трр или Вq.



#### **4.1 Разработка метода адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе адаптированных зрелых дендритных клеток**

Задачей данного этапа исследования является создание метода адаптивной иммунотерапии с применением композиции аутологичных адаптированных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами, для проведения индивидуальной иммунотерапии больным туберкулезом с отсутствием эффекта на фоне лечения противотуберкулезными препаратами (с сохраняющимся бактериовыделением и/или отрицательной рентгенологической динамикой).

Пациентам с сохраняющимся бактериовыделением и/или прогрессирующим специфического процесса по данным рентгенологического обследования проводили забор периферической крови в вакутайнеры с цитратом.

В условиях лаборатории в течение трех часов проводилось выделение мононуклеаров, которые культивировали в среде RPMI1640 при температуре 37С, с добавлением 10% человеческой сыворотки. Полученной от доноров с IV группой крови в лаборатории ФГБУ Петербургского института ядерной физики им. Б.П Константинова под руководством к.б.н. М.В. Филатова.

Получение истинных ДК осуществлялось из моноцитов, которые центрифугировались на ступенчатом градиенте фикал-урографина (плотность раствора 1,077 на 1 мл.) с последующим их прикреплением к поверхности культуральных флаконов с получением  $0,5-1,0 \cdot 10^7$  моноцитов.

Индукция созревания ДК проводилась путем добавления к композиции ростковых факторов: 1) гранулоцит-макрофаг колоний стимулирующего фактора (GM-CSF) в концентрации 3000 ед/мл; 2) интерлейкина 15 (IL15) или интерферона-альфа (роферон, интрон-А)

На 4-5 день к суспензии, содержащий ДК вводились специфические

туберкулезные пептиды ESAT и SFP-10. Индукция и полное созревание ДК проводилось после добавления цитокинов TNF $\alpha$ +IL1 $\beta$  (по 500 Ед/мл каждого).

Подтверждение получения истинных ДК проводилось с помощью флуоресцентной микроскопии или техники проточной цитометрии по следующим критериям:

а) рост в неприкрепленном к субстрату состоянии (в отличии от макрофагов, которые плотно прикреплены к субстрату)

б) характерная морфология ДК, имеющих множественные характерные отростки.

в) появление значительного количества специфических поверхностных маркеров (HLA-DR, HLA-ABC, CD80, CD83).

Параллельно с получением активированных ДК проводилась активация Т-лимфоцитов, которые выделялись из периферической крови объемом до 20,0 мл. по стандартной методике, согласно рекомендациям (Хаитов Р.М, 2020). Выделенные мононуклеарные лейкоциты выделяли с применением фитогемагглютинаина (20 мкг/мл).

Активация Т-лимфоцитов проводилась с помощью их обработки фитогемагглютинаина (1 мкг/мл). Для преимущественной стимуляции Th1-клеточного ответа к полученным клеткам добавлялся бактериальный полисахарид (0,2 мкг/мл). Активированные лимфоциты ( $3-5 \cdot 10^7$  клеток) и дендритные клетки, несущие антигены ESAT и SFP10, смешивали для получения суспендированной композиции для инъекции больны путем внутрикожной инъекции.

Данная технология была подтверждена в патенте «Способ лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя и неэффективным курсом полихимиотерапии с применением аутологичной композиции на основе дендритных клеток» Старшинова А.А., Филатов М.В., Бурдаков В.С., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Павлова М.В., Яблонский П.К. (заявка на патент №2020136808 от 09.11.20, патент (19) RU (11) 2020 136 808 (13) А).

## **4.2 Безопасность и эффективность адоптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе адоптированных зрелых дендритных клеток у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя**

На данном этапе исследования проведено сравнение эффективности и безопасности проведения адоптивной иммунотерапии с применением аутологичной композицией на основе адоптированных зрелых дендритных клеток у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, у которых на фоне противотуберкулезной терапия не получена положительная динамика и отмечалось сохранение бактериовыделения и прогрессирование заболевания. Во II группе неэффективная терапия имела место у 55 больных, которым было предложено проведение иммунотерапии.

Согласились участвовать в исследовании 25 пациентов с ТБ с ШЛУ МБТ и подписали информированное согласие. Данные пациенты составили основную подгруппу наблюдения (IIa, n=25), подгруппу сравнения составили больные ТБ с ШЛУ МБТ (IIa, n=80).

Пациентам в подгруппе IIa проводился забор 60 мл периферической крови в вакутейнеры с цитратом и ее обработка не позднее 36 часов после забора. Полученные дендритные клетки и Т-лимфоциты активировались специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10, затем после получения суспендированной аутологичной композиции на основе адоптированных зрелых дендритных клеток в лабораторных условиях проводилось ее введение внутривенно в дозе 1 мл еженедельно десятикратно. Оценивалось развитие нежелательных явлений на фоне терапии и эффективность лечения через 1 месяц, 2, 4, 8 и через 18-24 месяца после окончания проведенной терапии.

До начала иммунотерапии и в точках контрольного обследования определялись изотипы активированных специфическими пептидами ESAT-

6/SFP-10 иммуноглобулинов (ИК (иммунные комплексы), IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3).

За время наблюдения пациентов в подгруппе II<sub>d</sub> (n=25)) был проведен анализ эффективности терапии на всех обозначенных сроках и получены данные о состоянии специфического процесса у 14 пациентов к окончанию курса терапии. Выбыли из исследования в связи с прерыванием лечения (3) и развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты (2) через 4 месяца после проведения курса иммунотерапии, к 8 месяцам лечения наблюдения еще четыре пациента прекратили прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) и двое больных были прооперированы.

Согласно полученным результатам у пациентов в основной подгруппе наблюдения (II<sub>d</sub>) 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.

Результаты лечения были проанализированы у четырнадцати больных после восьми и 18-24 месяцев терапии, а также через месяц после завершения проведения общего курса лечения.

Динамика уменьшения клинической симптоматики у больных в подгруппах наблюдения представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Динамика прекращения клинической симптоматики в подгруппах наблюдения

Подгруппы наблюдения	Срок обследования после иммунотерапии (месяцы) (%, n – число пациентов с отсутствием признака / общее число обследованных пациентов)			
	2	4	8	24
II <sub>d</sub> подгруппа - ТБ с ШЛУ МБТ с иммунотера-	45,0* (9/20)	55,0* (11/20)	60,0 (12/20)	78,6 (11/14)

пией (n=20)				
Па подгруппа - ТБ с ШЛУ МБТ (n=80)	20,0 (16/80)	40,0 (32/80)	63,6 (52/80)	68,2 (52/80)
$\chi^2$	5,33	5,39	0,74	0,99
p	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Как представлено в таблице 19, в подгруппе Pd достоверно часто отмечалось снижение клинической симптоматики после проведения адоптивной иммунотерапии в первый месяц и далее к двум-четырем месяцам лечения. Пациенты в подгруппе Pd после первых инъекций отмечали прилив сил, улучшение аппетита, что отражалось в прибавке массы тела. Через 30 дней после проведения иммунотерапии пациенты Pd 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 месяцам наблюдения.

Очевидно, что имела место определенная настроенность на положительный эффект и мотивация больных, давших согласие на проведение аутологичной индивидуальной иммунотерапии.

Значимым критерием эффективности терапии является прекращение бактериовыделения. Динамика прекращения бактериовыделения у больных после проведения иммунотерапии в подгруппах представлены в таблице 20. Таблица 20 – Динамика прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппах

Подгруппы наблюдения	Срок обследования после иммунотерапии (месяцы) (%, n – число пациентов с отсутствием признака / общее число обследованных пациентов)			
	2	4	8	24
Pd подгруппа - ТБ с ШЛУ МБТ с иммунотерапией	0 (0/20)	13,6 (3/20)	45,0 (7/20)	64,3* (9/14)

(n=20)				
IIa подгруппа - ТБ с ШЛУ МБТ (n=80)	7,5* (16/80)	10,0 (8/80)	25,5 (18/80)	30,0 (24/80)
$\chi^2$	4,76	0,49	1,33	5,02
p	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

Согласно представленным в таблице 20 данным, положительная динамика по прекращению бактериовыделения отмечается в первый месяц чаще в подгруппе IIa, чем в подгруппе IIд. Далее показатели значимо не различались к двум и четырем месяцам терапии в обеих подгруппах. Однако начиная с шести месяцев лечения во IIд подгруппе прекращение бактериовыделения наблюдалось в два раза чаще, чем подгруппе сравнения с достоверным преобладанием показателя к 18-24 месяцам лечения (64,3% против 30,0%, где  $\chi^2 = 5,02$ , p<0,05).

Оценка результатов рентгенологического обследования проводилась на всех этапах наблюдения больных, включенных в исследование (таблица 21).

Таблица 21 – Положительная рентгенологическая динамика в подгруппах наблюдения

Подгруппы наблюдения	Срок обследования после иммунотерапии (месяцы) (%, n – число пациентов с отсутствием признака / общее число обследованных пациентов)			
	2	4	8	24
IIд подгруппа - ТБ с ШЛУ МБТ с иммунотера- пией (n=20)	0 (0/20)	10,0 (2/20)	20,0 (4/20)	42,8 (6/14)
IIa подгруппа - ТБ с ШЛУ МБТ	0 (0/80)	10,0 (8/80)	15,0 (12/80)	25,0 (20/80)

(n=80)				
$\chi^2$	0	0	0,28	1,89
p	0	0	p>0,05	p>0,05

По данным проведенного обследования, представленным в таблице 21, положительная рентгенологическая динамика прослеживалась в единичных случаях в обеих подгруппах. Значимых отличий к шесту – восьмому месяцу лечения не наблюдалось. Некоторая положительная тенденция имела место к окончанию курса лечения с преобладанием явлений рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в подгруппе IIд.

У большей части больных в подгруппах отмечались выраженные изменения в легких, которые не позволяли ожидать существенных изменений в виде закрытия полостей распада из-за длительности специфического процесса и выраженности фиброзной трансформации легочной ткани. Получение положительных результатов по данным рентгенологического обследования после проведения иммунотерапии является значимым положительным эффектом.

Результаты иммунологического исследования изотипов иммуноглобулинов, активированных специфическими пептидами, показывают снижение уровня иммуноглобулинов после проведения иммунотерапии (рисунок 20).

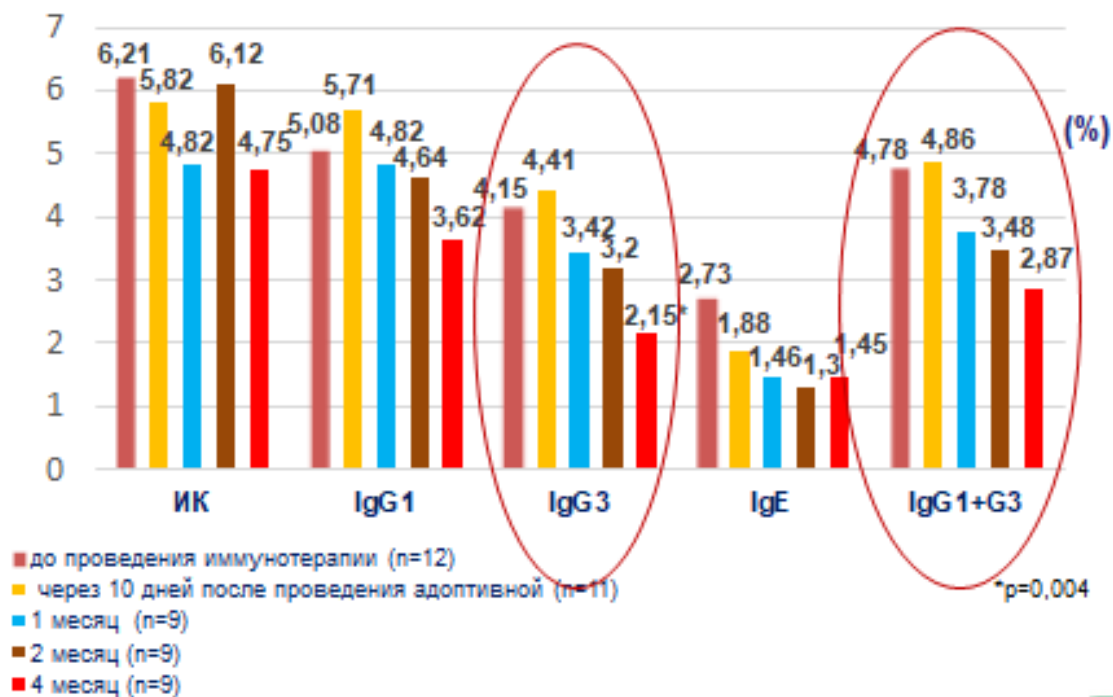


Рисунок 20 – Изменение уровня специфических иммунных комплексов и изотипов иммуноглобулинов после проведения иммунизации в динамике (%)

Как представлено на рисунке 20, уровень стимулированных специфическим антигеном иммуноглобулинов снижался к четвертому месяцу после иммунотерапии. Также с 6,21 до 4,75 снизился уровень суммарных иммунных комплексов, которые характеризуют наличие специфического воспаления. С 4,78 до 2,87 снизился уровень изотипов специфических IgG1+G3. Согласно полученным данным, у лиц с латентной туберкулезной инфекцией уровень IgG1+G3 не превышал показателя 3,3 [11].

При помощи методов интерпретируемого машинного обучения удалось найти некоторые закономерности. Значение иммуноглобулинов G3 (т.е. значение признака IgG3) у пациентов Pd подгруппы чаще превосходит порог равный 4,535 по сравнению с пациентами в подгруппе сравнения (Pa). Значение p-value на имеющейся обучающей выборке составляет 0,004.

Данные иммунологические показатели могут служить критерием снижения активности туберкулезной инфекции. Повышение уровня



специфических комплексов и изотипов иммуноглобулинов будет свидетельствовать о нарастании активности специфического воспаления.

Выявлена слабая положительная корреляция ( $r = +0,3$ ) между результатами лечения и снижением уровня IgG3 и IgG1+ IgG3 после проведения адоптивной иммунотерапии. Получение достоверно часто положительной динамики по снижению клинической симптоматики в первый месяц терапии и к четвертому месяцу терапии, а также положительная динамика по прекращению бактериовыделения к восьмому месяцу имеют слабую прямую положительную корреляцию с проведением иммунотерапии больным.

Высокий уровень достоверности для IgG3 ( $p = 0,004$ ) позволяет рекомендовать данный показатель для дальнейшего применения, но требует дальнейшей проверки на большей выборке.

Согласно отдаленным результатам в основной подгруппе три пациента скончались из-за прогрессирования туберкулезного процесса (15,0%) и один больной скончался через шесть месяцев после проведения иммунотерапии в связи с развитием сердечной недостаточности. Два пациента были переведены в третью группу диспансерного учета (14,3%), у двух больных отмечалось прогрессирование специфического процесса после 24 месяцев повторного курса терапии (14,3%), трем пациентам было проведено хирургическое лечение с преследующим продолжением терапии.

### *Клинический пример 3.*

Пациент С.А.В (58л.) поступил в стационар с диагнозом «Фиброзно-кавернозный туберкулез легких», МБТ (+), ШЛУ (S, H, R, E, Z, Pt, Am, Km, Cap, Cs, Ofx)». Сопутствующие заболевания: папилломатоз желчного пузыря, гипертоническая болезнь (II ст.), двухсторонняя сенсоневральная тугоухость, поверхностный гастрит, хронический простатит, энцефалопатия II ст. смешанного генеза, хронический холецистит (ремиссия).

*Анамнез болезни:* туберкулезом легких болеет с 2008 года, изначально - деструктивный туберкулез легких, МБТ (+), лечение в стационаре с

положительной динамикой в течение 7 месяцев, был выписан, а в 2013 году снят с учета. Рецидив в 2015 году, двухсторонний деструктивный туберкулез легких. МБТ (+), впервые установлена МЛУ МБТ, в стационаре больному была выполнена клапанная бронхоблокация, далее больной проходил лечение с 21.07.2015 по 26.04.2016 и получал терапию с учетом данных о лекарственной чувствительности МБТ с отрицательной динамикой. Хирургическое лечение не было показано с учетом распространенности процесса и выраженной сердечно-сосудистой патологии, расширен спектр лекарственной устойчивости до ШЛУ МБТ (данные об устойчивости так же к капреомицину). 26.04.2016 был переведен для продолжения лечения в противотуберкулезный диспансер. Инвалид 2 группы. Проведенное обследование: микобактерии туберкулеза определены как методом бактериоскопии, так и посевом, при рентгеновском исследовании были выявлены двухсторонние каверны в легких на фоне инфильтративно-очаговых изменений с обеих сторон.

Проведен курс адоптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе зрелых дендритных клеток (10 введений подкожно проводилось еженедельно на фоне противотуберкулезной терапии).

К окончанию первого месяца терапии после проведения адоптивной иммунотерапии у пациента отмечалась прибавка в весе 3 кг, симптомы интоксикации не определялись. Получен первый отрицательный результат по данным микроскопии. К четвертому месяцу были получены отрицательные результаты посевов на МБТ по данным бактериологического обследования. Достигнутая динамика сохранялась к восьмому месяцу лечения и через год после иммунотерапии.

На контрольных рентгенограммах органов грудной клетки в динамике отмечалась умеренная положительная динамика процесса с рассасыванием части специфических изменений и уменьшение полостей распада.

Результаты рентгенологического обследования у пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких представлены на рисунок 21.

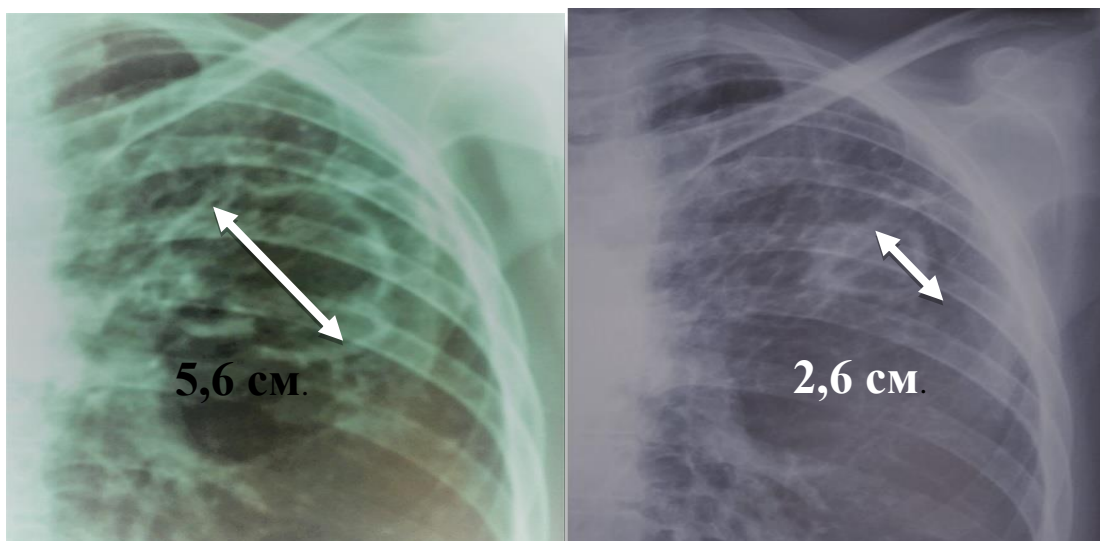


Рисунок 21 – Обзорная рентгенограмма левой половины грудной клетки в динамике у пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Примечание:

а – представлена рентгенограмма до проведения иммунотерапии;

б – рентгенограмма через 120 дней после иммунотерапии

Отмечалось рассасывание инфильтративных и очаговых изменений, а также сокращение размеров полости распада. Пациент выписан из стационара с рекомендацией дальнейшего наблюдения в условиях диспансера по месту жительства. Через год после окончания проведения иммунотерапии получение положительной динамики и стабилизация процесса позволили завершить курс лечения и перевести пациента в другую группу диспансерного наблюдения.

#### *Клинический пример 4.*

Клинический пример проведения адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе зрелых дендритных клеток у больной молодого возраста с двухсторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ с длительным сроком наблюдения.

Больная А. (1991 г.р, 30 лет), находилась на лечении в противотуберкулезном учреждении с диагнозом при поступлении «Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ (+) ШЛУ МБТ (HRESKOflPAS)».

*Анамнез заболевания:* больная из семейного туберкулезного контакта. Туберкулезом легких болеет с 2008 года, изначально двухсторонний инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ (+), лечилась как стационарно, так и амбулаторно с отрицательной динамикой, формированием каверн, волнообразным течением процесса. В период 2009-2015гг. у больной сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких, была выявлена МЛУ МБТ, далее ШЛУ МБТ. К 2015 году у больной сформировался двухсторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких МБТ (+), ШЛУ МБТ (HRESKOflPAS), больная была консультирована торакальных хирургом - операция не показана из-за распространенности процесса. Была направлена в отделение терапии туберкулеза легких для получения основного курса химиотерапии, решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При поступлении больная предъявляла жалобы на повышенную температуру тела (до 38,0 С), выраженную слабость, надсадный кашель с выделением значительного количества слизистой мокроты.

На линейных томограммах от 2013 года (рисунок 22) отмечались сформированные каверны с массивной инфильтрацией и очаговым обсеменением по лёгочным полям с обеих сторон.



Рисунок 22 – Линейная томограмма органов грудной клетки до начала противотуберкулезной терапии

По данным ЭКГ синусовая тахикардия с ЧСС 90 в минуту, неполная блокада правой ножки п.Гиса.

*Бактериологические исследования:* МБТ (+) как методом бактериоскопии так и посевом на твердые среды Левенштейна–Йенсена. Спектр устойчивости микобактерий туберкулеза: H,R,S,Am,Ofl,Pto-устойчива.

*Проводимая этиотропная терапия:* пиразинамид 1,5, ПАСК 9,0, левофлоксацин 1,0, кларитромицин 1,0, капреомицин 1,0, циклосерин 0,5. лечение переносила удовлетворительно, побочных эффектов, препятствующих проведению терапии в полном объеме не отмечено.

В период с 2013 по 2016 год отмечалось волнообразное течение процесса с постоянным бактериовыделением как по данным бактериоскопии, так и методом посева. По данным рентгенологического комплекса обследования отмечался двухсторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких с явлениями перикавитарной инфильтрации и очаговым обсеменением.

С учетом неэффективной предшествующей терапии было решено провести больной адаптивной иммунотерапии на основе дендритных клеток после подписания информированного согласия.

Переносимость иммунотерапии удовлетворительное. Однако у одного из пациентов на 8 и 9 введение отмечалась умеренная местная реакция, не требовавшая медикаментозной коррекции (рисунок 25).



Рисунок 23 – Кожные проявления в месте введения композиции после восьмого введения

К четвертому месяцу терапии состояние больной оставалось стабильным, жалоб не предъявляла, значимых патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не отмечалось. Данные рентгенологического обследования представлены на рисунке 24.



Рисунок 24 – Линейная томограмма органов грудной клетки к четвертому месяцу лечения

В анализах мокроты методом бактериоскопии были получены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), методом посева выделялись микобактерии туберкулеза. На рентгенограмме и линейных томограммах отмечалось уменьшение инфильтрации, размеры и формы каверн не изменились, что представлено на рисунке 25.



Рисунок 25 – Линейная томограмма органов грудной клетки к восьмому месяцу лечения

К восьмому месяцу лечения состояние больной оставалось стабильным без значимых патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови. Отмечалось прекращение бактериовыделения по данным бактериоскопии и результатам посевов на жидких и плотных средах. По данным рентгенологического исследования отмечалась выраженная положительная динамика, а именно: уменьшение количества очагов, уменьшение инфильтрации, уменьшение каверны в

верхних отделах правого легкого с формированием пневмоцирроза в верхних отделах левого легкого (рисунок 25)

В период с 2017 по 2021 год заболевание протекало волнообразно с периодическим бактериовыделением, диагностированным методом посева, общее состояние больной оставалось стабильным, рентгенологически отмечалась сформированная фиброзная каверна в верхних отделах правого легкого, массивный пневмофиброз на месте каверн в левом легком, что представлено на рисунке 26.

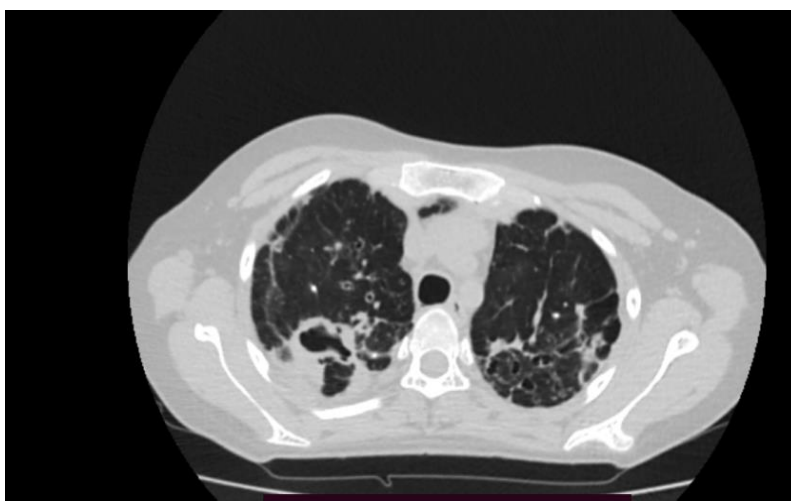


Рисунок 26 – Аксиальные срезы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (июнь 2021г.) - после окончания курса терапии

В июне 2021 года больная была дообследована, обсуждена совместно с торакальным хирургом и направлена для проведения хирургического лечения.

Представленный клинический пример демонстрирует, что у больной с неэффективным практически непрерывным курсом противотуберкулезной терапии с 2008 по 2016 год после применения терапии вакциной на основе дендритных клеток на фоне продолжающейся этиотропной терапии удалось получить клинический и рентгенологический эффект к восьмому месяцу терапии, а в последующие четыре года туберкулезный процесс стабилизировался, трансформировался в локальный фиброзно-кавернозный



туберкулез, что позволило направить больную на радикальное хирургическое лечение.

Таким образом, проведения адоптивной иммунотерапии позволяет получить достоверно высокий показатель снижения клинических проявлений заболевания после первого месяца терапии и к четырем месяцам лечения, которая выражалась в достоверно высокой прибавке массы тела. К 18-24 месяцам в 64,3% случаев получено прекращение клинических проявлений заболевания, прекращение бактериовыделения и положительная динамика на основании лучевого комплекса обследования, что также достоверно выше по сравнению с пациентами в группе сравнения (64,3% против 30,0%, где  $\chi^2 = 5,02$ ,  $p < 0,05$ ).

Согласно результатам проведенного исследования, можно говорить о получении выраженной положительного эффекта от проведенного комплексного лечения при проведении индивидуальной иммунотерапии с применением аутологичной композицией на основе дендритных клеток у наиболее тяжелого контингента больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя даже при отсутствии эффекта от проводимой полихимиотерапии на предыдущем этапе.

Применение иммунологических критериев оценки активности туберкулезной инфекции может служить дополнительным положительным прогностическим критерием эффективности терапии на фоне противотуберкулезного лечения при снижении уровня специфических иммуноглобулинов. При этом повышение уровня изотипов специфических иммуноглобулинов IgG1+G3 и IgG3 свидетельствует о прогрессировании процесса, а также о необходимости смены схемы терапии или ее усиления путем добавления препаратов. Данное направление исследований может быть продолжено с целью получения больших результатов лечения у больных со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также при внелегочных локализациях специфического процесса, сопровождающегося выраженным иммуносупрессивным состоянием иммунного ответа.

### **4.3 Оптимизация терапии больных туберкулезом со множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с учетом коморбидной патологии и возможности проведения адоптивной иммунотерапии**

Согласно полученным данным, у больного туберкулезом после определения лекарственной чувствительности возбудителя необходимо провести анализ сопутствующей патологии с оценкой изменений со стороны желудочно-кишечного тракта и патологии печени для определения возможности назначения схемы терапии с включением Трр и Вq, а также оценки рисков развития нежелательных явлений и прерывания лечения, что в дальнейшем может привести к формированию лекарственной устойчивости к новым противотуберкулезным препаратам [51, 61]. Целесообразно оценить уровень специфических изотипов иммуноглобулинов для дальнейшего исследования активности туберкулезной инфекции на фоне терапии.

Схема дифференцированного подхода к назначению терапии с включением новых ПТП и проведения иммунотерапии представлена на рисунке 27.

Согласно представленным на рисунке 27 данным, больным туберкулезом с ШЛУ МБТ необходимо определить индекс коморбидности Чарлсона, выявить заболевания ЖКТ и хронические заболевания печени для определения прогноза эффективности лечения и оценки риска развития нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии. У больных туберкулезом с ШЛУ МБТ наличие индекса Чарлсона более 2 баллов является фактором риска для развития НЯ и отмены терапии.

Следует отметить, что при назначении схемы терапии с Трр/Вq у больных с ШЛУ МБТ после 6-8 месяцев лечения необходимо оценить результаты лечения и решить вопрос о применении дополнительных методов лечения, что существенно улучшит отдаленные результаты проведенного лечения.



Рисунок 27 - Тактика ведения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Больным туберкулезом с ШЛУ МБТ с наличием противопоказаний к назначению Трр/Вq или неэффективным курсом терапии на прошлом этапе, возможно рекомендовать данной группе больных курса адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе дендритных клеток. Получение положительного эффекта на фоне противотуберкулезной терапии позволяет говорить о возможности своевременного проведения хирургического этапа лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя продолжает быть важной проблемой, которая до настоящего времени не решена. Противотуберкулезные препараты бедаквилин (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) показали высокую эффективность в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, однако на данный момент не проводилось сравнительных исследований по определению вклада данных препаратов в эффективность терапии больных со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Также не внедрено дополнительных методов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, которым противопоказано включение в схему терапии Bq/Трр или у которых не получен эффект от проведения полихимиотерапии с применением данных препаратов на прошлых этапах.

Интерес к иммунотерапии с применением дендритных клеток возрос после получения эффекта на фоне ее применения у больных с различной онкологической патологией. Разработка методов иммунотерапии с активацией дендритных клеток туберкулином для лечения туберкулеза началась в первом десятилетии XXI века (Волгушев С.А. и соавт., 2008, 2012). В 2014 году (Гончаров А.Е. и соавт.) адьювантную терапию успешно применили в комплексе терапии туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Сегодня в условиях повышения уровня туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, в особенности одновременно к противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда, необходимо определение вклада Bq/Трр в эффективность лечения туберкулеза на этапе развития множественной и далее широкой лекарственной устойчивости

микобактерий. Важной задачей является разработка и внедрение альтернативных полихимиотерапии методов лечения с применением адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10, у больных туберкулезом с противопоказаниями к назначению Вq/Тpp или с продолжающимся прогрессированием специфического процесса и сохранением бактериовыделения на фоне проводимой полихимиотерапии.

**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** представлены данные о дизайне исследования с описанием критериев включения и невключения, описание характеристики включенных в анализ больных туберкулезом легких бактериовыделителей со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Всего был проведен анализ результатов обследования и лечения 303 больных, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 75 лет, получивших лечение и далее наблюдение в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга (ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер №3», СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3») с проведением комплекса обследования.

Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выписка из Протокола № 27.5 (исходящий №58 от 19.02.16). Все пациенты, включенные в исследование для проведения адаптивной индивидуальной иммунотерапии подписали информированное согласие.

Все пациенты соответствовали критериям включения и исключения. К критериям исключения относили возраст больных младше 18 лет и старше 75 лет; наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, не позволяющей проведение противотуберкулезной терапии; беременность и кормление грудью; ВИЧ-инфекция; 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.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование с применением клинического, бактериологического и лучевого комплекса обследования. С целью определения эффективности лечения на этапе получения терапии и в периоде наблюдения применялись принятые в отечественной и международной практике критерии.

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% случаев у больных туберкулезом имела место сопутствующая патология, где в 50,4% случаев имели место инфекционные заболевания печени (гепатиты В и С). В одинаковом проценте случаев у пациентов отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта (15,8%), сердечно-сосудистой (10,1%) и нервной (10,1%) систем.

При анализе анамнеза пациентов было установлено, что 127 (41,9%) больных впервые получали курс противотуберкулезной терапии (ПТХТ), а

176 (58,1%) человек лечились ранее. Средняя длительность терапии больных составила  $5,6 \pm 0,48$  лет (СІ 95%: 4,6-6,6).

У всех пациентов, включённых в исследование, была установленная по данным бактериологического исследования мокроты или промывных вод бронхов лекарственная устойчивость микобактерий. Всего выявлялась устойчивость в 67,9% случаев к аминогликозидам (канамицину (Km)), амикацину (Am)) и к фторхинолонам (Ofl), в 64,6% - к производным тиамида (этионамид (Et) /протионамид (Pt)) и в 46,8% - к пипразинамиду.

Далее пациенты были распределены на две группы по данным о лекарственной устойчивости возбудителя: I группа (n=153) – со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (ТБ с МЛУ МБТ) и II группа (n=150) – с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ с ШЛУ МБТ), которые были распределены на подгруппы по критерию включения в схему терапии бедаквилина (Bq) или тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Trp).

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, при этом в обеих группах чаще болели мужчины - в 68,6% (I) и 73,3% (II) случаев соответственно.

Инфильтративный туберкулез у больных ТБ с МЛУ МБТ (I) имел место достоверно часто (62,1% против 30,7%, где  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 19,7$ ). В то же время фиброзно-кавернозный ТБ легких был также достоверно чаще 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.

Длительность терапии во II группе была в два раза дольше, т.е. достоверно часто больные туберкулезом с широким спектром МБТ были из контингентов. При этом в два раза чаще в данной группе имела место сопутствующая патология. Во II группе больные туберкулезом с ШЛУ МБТ достоверно часто имели вирусные гепатиты В, С, что существенно затрудняло подбор терапии.

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) – без включения новых противотуберкулезных препаратов в схемы терапии (НПТП); Ib (n=37) и IIb (n=47) – с включением Трр в схему терапии; Ic (n=22) и IIc (n=23) – с включением Вq в схему терапии.

В подгруппах в 70% случаев болели туберкулезом с ШЛУ МБТ мужчины. В подгруппе IIb ТБ ШЛУ МБТ с Трр достоверно часто имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТЛ) в 78,8% случаев. В то же самое время ФКТЛ был диагностирован в подгруппах IIa в 42,5% и в IIc - в 21,7% случаев. Кавернозный ТЛ и цирротический ТЛ в единичных случаях встречался у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ.

Критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,975 при сравнении длительности лечения в подгруппе Ia и IIa.

Согласно дизайну исследования, больным туберкулезом с ШЛУ МБТ с неэффективным лечением, а именно с сохранением бактериовыделения и прогрессирование специфического процесса, было предложено проведение адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции на основе адаптированных зрелых дендритных клеток.

Всего 25 пациентов, больных ТБ с ШЛУ возбудителя, с неэффективным курсом полихимиотерапии, которым уже применялись новые противотуберкулезные препараты на прошлых этапах терапии, согласились на проведение иммунотерапии с введением аутологичной композиции с активированными специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10 дендритными клетками на фоне противотуберкулезной терапии. Данные пациенты составили основную подгруппу (II<sub>d</sub>, n=25), подгруппу сравнения составили больные ТБ с ШЛУ возбудителя IIa подгруппы (n=80). Из II<sub>d</sub> подгруппы после комплексного обследования пять пациентов были исключены в связи с наличием у них критериев невключения и отказом двух пациентов от участия в исследовании.



В динамике после курса терапии методом динамического светорассеяния у больных определялись изоотипы активированных специфическими пептидами ESAT-6/SFP-10 иммуноглобулинов (ИК (иммунные комплексы), IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3), уровень которых должен снижаться на фоне терапии, что в свою очередь подтверждает снижение активности туберкулезной инфекции [11].

Всем пациентам проводилось обследование согласно принятым нормативным документам и клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров (2015) и Национальной ассоциации фтизиатров (2015).

Согласно дизайну исследования, проводился анализ данных клинического, лучевого и бактериологического исследований для определения эффективности лечения больных туберкулезом в группах в периоды 2-4, 6-8, 12-14 и 18-24 месяца, а также через месяц после окончания терапии.

Дополнительно проводилось определение изоотипов иммуноглобулинов, активированных специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10 до после курса индивидуальной иммунотерапии.

Во время проведения полихимиотерапии в точках контрольного обследования оценивалась динамика прекращения клинических проявлений туберкулезной инфекции, отсутствие бактериовыделения по данным лабораторного обследования и регрессия рентгенологических изменений (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений, уменьшение и закрытие полостей распада).

Международные рекомендации определяют необходимость оценки эффективности лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения. В исследовании оценивалась общая эффективность курса терапии, которая подразумевала отсутствие бактериовыделения в течение последнего месяца лечения и ранее до завершения общего курса терапии, а также отсутствие симптомов интоксикации и положительную

рентгенологическую динамику. Курс терапии считался завершенным после приема 85% доз терапии к 18-24 неделям лечения [159, 160].

Неэффективным курс терапии считался при сохранении бактериовыделения, определяемого одним из выше перечисленных методов, после пяти и более месяцев лечения. Пациент считался оторвавшимся от лечения при прекращении по его желанию приема противотуберкулезных препаратов в течение двух месяцев, а также при отсутствии результатов контрольного обследования на дальнейших этапах лечения. Смертельные исходы – смерть больного туберкулезом от заболевания в течение курса полихимиотерапии.

Противотуберкулезные препараты назначались с учетом лекарственной чувствительности микобактерий. В комбинацию включали от пяти до восьми препаратов, которые применяются в лечении туберкулеза легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий: этамбутол (E), пипразинамид (Z), канамицин (Km)/амикацин (Am) и полипептид (капреомицин - Cm), фторхинолоны III поколения – левофлоксацин (Lfx), IV поколения - моксифлоксацин (Mfx)), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs)/теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид (Lzd), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx/Clv), имипенем (Imp)/циластатин (Cln), меропенем (Mpm), а также новые противотуберкулезные препараты - бедаквилин (Bq) и тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Tpp)).

В настоящее время нет разработанных и применяемых шкал для оценки коморбидности у больных туберкулезом. Нами была применена балльная оценка коморбидного статуса по критериям Индекса Чарлсона (1987), чаще всего применяемого в онкологии для оценки сопутствующей патологии.

Одному баллу соответствует наличие инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, наличие цереброваскулярных заболеваний, хронических неспецифических заболеваний легких, заболеваний соединительной ткани,

язвенной болезни, легкое поражение печени, наличие сахарного диабета. Двум баллам соответствует наличие гемиплегии, умеренное или тяжелое поражение почек, сахарный диабет с поражением органов и систем, наличие злокачественных новообразований, лейкемии или лимфомы. Умеренное или тяжелое поражение печени оценивается в три балла. Шестью баллами оценивается онкопатология с метастазами и ВИЧ-инфекция в стадии СПИД. По одному баллу оцениваются каждые десять лет жизни у больных после сорока лет.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Statistica 10.0 и методов параметрической и непараметрической статистики, а также программ: SPSS 16.0, GraphPad Prism 6 [19]. Рассчитывались средние значения показателей  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. Проводился расчет критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) 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 доверительный интервал (95%CI, Confidence interval). Значимыми критериями показателя 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** диссертации проведено сравнение эффективности лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения более месяца у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ МБТ) согласно принятым в международной практике критериям.

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

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 позволило доказать, что достоверно чаще 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  $p < 0,05$ ) отмечался у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, чем в группе больных ТБ с МЛУ МБТ. В то же время у больных в I группе достоверно чаще ИЧ по сравнению со II группой был с нулевым значением (41,6% против 20,9%, где  $p < 0,05$ ).

Согласно дизайну исследования проведен анализ уровня коморбидности в группах с учетом эффективной и неэффективной терапии при показателе ИЧ более единицы. 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 отмечалось в обеих группах. Незначительное преобладание ИЧ от 3 до 4 баллов имело место у больных во II группе (23,6%) по сравнению с больными в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) (15,4%). При неэффективном курсе лечения показатели ИЧ отличаются с 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 коморбидности значимо не влияла на эффективность проведенной терапии. При этом у больных ТБ с ШЛУ МБТ сопутствующая патология оказывала достоверное влияние на низкую эффективность лечения ( $p=0,0004$ ,  $OR=1,320$ ,  $OШ=7,467$ ), 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 ШЛУ МБТ с 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 групп I и II достоверно не различалась. Критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,975 при сравнении длительности лечения в подгруппе Ia и IIa.

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.

Назначение Вq позволяет в 50% случаев уменьшить у больных ТБ с МЛУ МБТ клинические проявления туберкулеза ко 2-4 месяцу терапии и добиться их полного отсутствия к 6 месяцам лечения. Далее у больных, которым назначались Трр (Ib) и Вq(Ic), до конца терапии клинические симптомы заболевания не определялись достоверно чаще по сравнению с

пациентами Ia подгруппы. В подгруппе Ia без назначения НПТП клиническая симптоматика у больных ТБ с МЛУ МБТ регистрировалась в 76,6% -78,7% случаев даже после 18-24 месяцев терапии.

Наиболее значимым результатом лечения явилась динамика прекращения бактериовыделения, которая достоверно в большем проценте случаев была положительной при включении Вq и Трр в схему терапии туберкулеза с МЛУ возбудителя. Достоверных различий при назначении Вq и Трр на всех этапах лечения получено не было. К окончанию 6-8 месяцев терапии прекращение бактериовыделения регистрировалось в два раза чаще в подгруппе Ib с применением Трр и Ic с применением Вq (в 72,9% и 77,3% соответственно) против 34,1% в подгруппе Ia без новых ПТП ( $p < 0,001$ ).

По данным рентгенологического обследования положительная динамика отмечалась у каждого четвертого больного ТБ с МЛУ МБТ при назначении Трр и Вq (в 27,1% и 31,8% случаев соответственно) против 5,3% в Ia подгруппе без назначения НПТП, которая далее была диагностирована достоверно чаще на всех этапах лечения как при включении Вq, так и Трр по сравнению с пациентами в подгруппе Ia. При этом только в подгруппе Ic при назначении Вq к 18-24 месяцам терапии отмечалась получение положительной рентгенологической динамики в 90% случаев.

После завершения курса терапии при анализе результатов лечения без достоверных различий высокая эффективность терапии отмечалась достоверно часто только при включении в схемы терапии больных ТБ с МЛУ МБТ при назначении Вq и Трр. В то же время в два раза ниже была эффективность терапии (52,1%) в Ia подгруппе без включения новых ПТП. Следовательно, назначение новых ПТП значимо влияет на высокую эффективность лечения и выживаемость больных ТБ с МЛУ МБТ.

Применение новых ПТП Трр/Вq в лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ позволяют улучшить эффективность лечения по сравнению с подгруппой, где данные препараты не применялись. Прекращение бактериовыделения является наиболее важным с эпидемической точки зрения показателем

эффективности терапии, в особенности у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. К середине курса терапии показатель прекращения бактериовыделения в подгруппах Пб и Пс значимо не различался и к окончанию курса терапии составил 57,8% и 60,8% соответственно, что достоверно выше по сравнению с результатами во Па подгруппе (30,0%).

Положительная рентгенологическая динамика на ранних сроках лечения в 56% случаев была получена на фоне применения Вq, что наиболее значимо для подготовки пациентов к хирургическому этапу лечения. На фоне применения Трр положительный эффект в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений достигнут в 31% случаев к 6-8 месяцам терапии. К 18-24 месяцам лечения рентгенологическая динамика достоверно не различалась в подгруппе как при Трр, так и при Вq (57,8% и 78,2% соответственно). Следует отметить, что без применения новых ПТП положительная рентгенологическая динамика к 18-24 месяцам лечения не превышала 25%.

Несмотря на отсутствие достоверно значимого влияния новых ПТП на число летальных исходов от туберкулеза у больных с ШЛУ МБТ, проведенный статистический анализ показал достоверную положительную значимость применения Трр и Вq в достижении эффективности курса терапии.

На прошлых этапах исследования нами было показано, что получение высокой эффективности лечения возможно как у больных ТБ с МЛУ МБТ, так и у больных ТБ с ШЛУ МБТ только при применении новых ПТП (Вq или Трр). В связи с чем, необходимо понимать какой из препаратов вносит больший вклад в получение эффективности курса терапии.

Полученные данные демонстрируют возможность получить положительный результат от проводимой терапии у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ с прекращением клинических проявлений заболевания в первые месяцы лечения только при включении в схему терапии новых ПТП. Однако применение данных препаратов не влияет на смертность больных ТБ с ШЛУ

МБТ. Наиболее значимый результат к 6-8 месяцам терапии отмечался в подгруппе Ic при применении Вq. К 12-14 месяцам и далее к 18-24 месяцам отсутствие клинических проявлений заболевания отмечалось в 82,9% и 86,9% случаев при включении Трр и Вq соответственно. Отсутствие значимых результатов в первые месяцы лечения у больных с ШЛУ МБТ может быть связана с развитием устойчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину, которая ассоциирована с мутацией Rv0678 или *atpE*, независимо от их наличия [117]. В дальнейшем после шести и восьми месяцев лечения у больных с ШЛУ МБТ отсутствие значимой положительной динамики до окончания терапии может быть обусловлена прекращением приема Трр и Вq по существующим рекомендациям, что позволяет говорить о необходимости применения других методов лечения для повышения эффективности терапии.

Проведенный анализ коморбидности по индексу Чарлсона у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в подгруппах при балльной оценке сопутствующей патологии значимых различий не выявил. В два раза реже больные в Ic подгруппе имели 3-4 балла, где назначался Вq (11,7%). Достоверные различия выявлены при сравнении коморбидности между подгруппами у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ с 1-2 баллами ( $p < 0,05$ ). Наиболее тяжелые пациенты по коморбидному статусу были во IIa и IIb по сравнению с больными ТБ с МЛУ МБТ, а именно Ia, Ib и Ic. От пяти до шести баллов имели больные с ШЛУ МБТ без назначения НПТП и с включением Трр, у которых отмечалось несколько сопутствующих заболеваний.

Проведенный статистический анализ сопутствующей патологии у больных с учетом эффективности лечения показал, что в подгруппах Ia, Ib и Ic тяжесть коморбидного статуса значимо не влияла на достижение эффективности лечения.

В то же самое время, у больных ТБ с ШЛУ МБТ сопутствующая патология достоверно часто ассоциирована с неэффективным курсом терапии ( $p = 0,0004$ , ОР=1,320, ОШ=7,467, ППЗ=0,9505, НПЗ=0,2800). В связи



с чем на этапе назначения терапии важным этапом подбора терапии является комплексная оценка коморбидного статуса больных.

Согласно проведённому анализу, у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппе Па, где не применялись Вq и Трр, ИЧ при неэффективной терапии был достоверно выше по сравнению с данным показателем в подгруппах Пб и Пс (39,1% против 6,9% (Пб), где  $\chi^2 = 19,4$ , и 5,9% (Пс), где  $p < 0,01$ ). При этом у больных ТБ с ШЛУ в подгруппах Пб и Пс, где были включены в схему терапии Трр и Вq, при ИЧ с 3-4 баллами эффективность лечения была получена в 44,8% и в 35,4% случаях соответственно.

У больных ТБ с ШЛУ МБТ в подгруппах с неэффективным курсом терапии спектр сопутствующей патологии практически не различался. Достоверно часто по сравнению с другой сопутствующей патологией имела место патология со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит и гастрит. Большую часть больных в подгруппах составили пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С, что может сопровождаться высоким риском развития гепатотоксических реакций. В единичных случаях имела место сердечно-сосудистая патология в виде ишемической болезни сердца в подгруппе Па и Пб, хроническая обструктивная болезнь легких и хронический алкоголизм в подгруппе Па.

Включение в схемы терапии больных ТБ с ШЛУ МБТ новых ПТП имеет существенное значение, так как именно у этих пациентов отмечается наибольшая эффективность лечения. Получить положительный эффект от лечения возможно и у больных с ШЛУ МБТ также только при применении новых ПТП, однако необходимо учитывать степень тяжести коморбидного статуса, длительность заболевания и проведенного лечения до назначения данных новых препаратов. Общая оценка коморбидного статуса пациента не имеет столь существенного прогностического значения для больных ТБ с ШЛУ МБТ, но наличие сопутствующей патологии со стороны заболеваний ЖКТ и хронических гепатитов В и С у больных ТБ с ШЛУ МБТ достоверно

часто сопряжено (50-60%) с низкой эффективностью терапии и развитием нежелательных явлений.

Несмотря на получение эффективного лечения с применением как Трр, так и Вq в 57,4% и 60,8% случаев соответственно, практически 40% больных остались бактериовыделителями часто с прогрессирующим специфическим процессом и отсутствием возможности проведения хирургического этапа лечения. Чаще всего больные ТБ с ШЛУ МБТ имеют сопутствующую патологию, где преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта и хронические заболевания печени, которые существенно повышают риск развития нежелательных явлений и влияют на необходимость отмены терапии. Данная категория пациентов требует разработки и внедрения дополнительных методов лечения.

**Четвертая глава проведенного исследования** посвящена разработке методов адаптивной иммунотерапии с помощью создания композиции на основании аутологичных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами, для проведения индивидуальной иммунотерапии больным туберкулезом с ШЛУ МБТ с отсутствием эффекта на фоне проводимой химиотерапии.

Проводился забор периферической крови в вакутаймеры с цитратом у пациентов с бактериовыделением для дальнейшего выделения в лабораторных условиях мононуклеаров в течение трех часов и культивированием их при температуре 37С в среде RPMI1640 с добавлением 10% человеческой сыворотки. Данный этап получения композиции на основании аутологичных зрелых адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами ESAT-6 и SFP-10, проходил в лаборатории ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова» под руководством к.б.н. М.В. Филатова.

После выделения моноцитов и их последующего прикрепления к поверхности культуральных флаконов получали  $0,5-1,0 \cdot 10^7$  моноцитов для получения дендритных клеток (ДК).

Индукция ДК осуществлялась путем добавления различных ростовых факторов, а именно гранулоцитарного макрофагального колоний-стимулирующего фактора (GM-CSF) в концентрации 3000 ед/мл, интерлейкина -15 (IL-15) или интерферона  $\alpha$ .

На четвертые или пятые сутки к ДК вводились специфические пептиды ESAT-6 и SFP-10. Индукция и окончательный этап созревания ДК было получено после добавления цитокинов TNFa+IL1b по 500 ЕД/мл каждого компонента. Далее проводилось подтверждение истинных ДК по существующим критериям с помощью флюоресцентного микроскопа или проточной цитометрии.

Параллельно с приготовлением активированных ДК проводилась активация Т-лимфоцитов по общепринятой методике (Хитов Р.М., 2020) с помощью их обработки фитогемагглютинином в концентрации 1 мкг на мл. Стимуляция Th1- клеточного пути иммунного ответа проводилась путем добавления бактериального липополисахарида (0,2 мкг на мл). Активированные Т-лимфоциты в концентрации  $3-5 \cdot 10^7$  клеток и дендритные клетки в концентрации  $0,5-1,0 \cdot 10^7$  клеток со специфическими антигенами смешивали для получения суспендированной композиции для инъекций, которая вводилась внутрикожно больным ТБ с ШЛУ МБТ.

Всего дали согласие участвовать в исследовании 25 пациентов с ТБ с ШЛУ МБТ, которые составили основную подгруппу (Pd). Сравнение результатов лечения по сравнению с данными подгруппы Pa (n=80), которые получали лечение без включения Trp и Vq в схемы терапии.

У пациентов Pd подгруппы проводился забор 60 мл периферической крови в вакутейнеры с цитратом и ее обработка не позднее 36 часов после забора. Полученные дендритные клетки и Т-лимфоциты активировались специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10, затем после получения суспендированной аутологичной композиции на основе адаптированных зрелых дендритных клеток в лабораторных условиях проводилось ее введение внутрикожно в дозе 1 мл еженедельно десятикратно. Оценивались

развитие нежелательных явлений на фоне терапии и эффективность лечения через 1 месяц, 2, 4, 8 и через 18-24 месяца после окончания проведенной терапии.

До начала иммунотерапии и в точках контрольного обследования определялись изотипы активированных специфическими пептидами ESAT-6/SFP-10 иммуноглобулинов (ИК (иммунные комплексы), IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3).

К 18-24 месяцам терапии были получены данные о состоянии специфического процесса у 14 больных Pd подгруппы, так как пять человек выбыли из исследования в связи с прерыванием лечения (3) и развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты (3) через 4 месяца после проведения курса иммунотерапии, к 8 месяцам лечения. Еще четыре пациента прекратили прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) и двое больных были прооперированы.

Согласно полученным результатам у пациентов в основной подгруппе наблюдения (Pd) 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.

Отмечалось снижение клинической симптоматики после проведения адоптивной иммунотерапии в первый месяц и далее к двум-четырем месяцам лечения. Пациенты в основной подгруппе Pd после первых инъекций отмечали прилив сил, улучшение аппетита, что отражалось в прибавке массы тела. Через 30 дней после проведения иммунотерапии пациенты Pd 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 Pd подгруппе прекращение бактериовыделения наблюдалось в два раза чаще, чем в подгруппе сравнения, с достоверным преобладанием показателя к 18-24 месяцам лечения (64,3% против 30,0%, где  $\chi^2 = 5,02$ ,  $p < 0,05$ ).

Положительная рентгенологическая динамика прослеживалась в единичных случаях в обеих подгруппах. Значимых отличий к шесту – восьмому месяцу лечения не наблюдалось. Некоторая положительная тенденция имела место к окончанию курса лечения с преобладанием явлений рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в основной подгруппе Pd. Получение положительных результатов по данным рентгенологического обследования после проведения иммунотерапии является значимым положительным эффектом.

До введения композиции и на этапах терапии определялся уровень стимулированных специфическим антигеном иммуноглобулинов. К четвертому месяцу после иммунотерапии уровень Ig, которые характеризуют наличие специфического воспаления, снижался с 6,21 до 4,75. Также с 4,78 до 2,87 снизился уровень изотипов специфических IgG1+G3.

При помощи методов интерпретируемого машинного обучения удалось найти некоторые закономерности. Значение IgG3 (т.е. значение признака IgG3) у пациентов Pd подгруппы чаще превосходит порог равный 4,535 по сравнению с пациентами в подгруппе сравнения (Pa). 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.

Выявлена слабая положительная корреляция ( $r = +0,3$ ) между результатами лечения и снижением уровня IgG3 и IgG1+ IgG3 после проведения адоптивной иммунотерапии. Получение достоверно часто положительной динамики по снижению клинической симптоматики в первый месяц терапии и к четвертому месяцу терапии, а также

положительная динамика по прекращению бактериовыделения к восьмому месяцу имеют слабую прямую положительную корреляцию с проведением иммунотерапии больным.

Согласно отдаленным результатам в основной подгруппе три пациента скончались из-за прогрессирования туберкулезного процесса (15,0%) и один больной скончался через шесть месяцев после проведения иммунотерапии в связи с развитием сердечной недостаточности. Два пациента были переведены в третью группу диспансерного учета (14,3%), у двух больных отмечалось прогрессирование специфического процесса после 24 месяцев повторного курса терапии (14,3%), трем пациентам было проведено хирургическое лечение с преследующим продолжением терапии.

Таким образом, проведение адоптивной иммунотерапии позволяет получить достоверно высокий показатель снижения клинических проявлений заболевания после первого месяца терапии и к четырем месяцам лечения, который выражался в достоверно высокой прибавке массы тела. К 18-24 месяцам в 64,3% случаев была достигнута значимая динамика по отсутствию клинических симптомов, по прекращению бактериовыделения, а также положительная динамика на основании лучевого комплекса обследования, что достоверно выше по сравнению с пациентами в группе сравнения (64,3% против 30,0%, где  $\chi^2 = 5,02$ ,  $p < 0,05$ ).

Применение иммунологических критериев оценки активности туберкулезной инфекции может служить дополнительным положительным прогностическим критерием эффективности терапии на фоне противотуберкулезного лечения при снижении уровня специфических иммуноглобулинов. При этом повышение уровня изотипов специфических иммуноглобулинов IgG1+G3 и IgG3 свидетельствует о прогрессировании процесса, а также о необходимости смены схемы терапии или ее усиления путем добавления препаратов. Данное направление исследований может быть продолжено с целью получения больших результатов лечения у больных со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а

также при внелегочных локализациях специфического процесса, сопровождающегося выраженным иммуносупрессивным состоянием иммунного ответа.

Результаты исследования позволили сформировать алгоритм назначения Трр и Вq у больного туберкулезом после выявления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза одновременно к изониазиду и рифампицину. Далее доказана необходимость оценки коморбидного статуса пациента с помощью индекса Чарлсона и определением противопоказаний к назначению ПТП, а также выявлением патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта и патологии печени с оценкой рисков развития нежелательных явлений. Целесообразно на начальном этапе оценить уровень специфических изотипов иммуноглобулинов для дальнейшего исследования активности туберкулезной инфекции на фоне терапии. У больных туберкулезом с ШЛУ МБТ наличие индекса Чарлсона более 2 баллов является фактором риска для развития НЯ и поводом для отмены терапии.

Следует отметить, что при назначении схемы терапии с Трр/Вq у больных с ШЛУ МБТ после 6-8 месяцев лечения необходимо оценить эффективность терапии и решить вопрос о применении дополнительных методов, что существенно улучшит отдаленные результаты лечения.

У больных туберкулезом с ШЛУ МБТ спектр препаратов существенно ограничен. Согласно полученным результатам данной категории больных при отсутствии возможности назначения Трр/Вq или при неэффективном курсе терапии с применением данных препаратов возможно рекомендовать курс адаптивной иммунотерапии с введением аутологичной композиции на основе дендритных клеток. Получение положительного эффекта на фоне противотуберкулезной терапии позволяет говорить о возможности своевременного проведения хирургического этапа лечения.

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/Вq возможно достичь эффективности лечения в 57,4% и в 60,8% случаев соответственно. Проведение адаптивной иммунотерапии аутологичной композицией на основе 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 противотуберкулезного лечения при снижении уровня специфических иммуноглобулинов.

### **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 тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилина (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 адаптивной 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 адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции адаптированных 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ДЗ - диагностическая значимость
- ДСР – динамическое светорассеяние
- ДЧ - диагностическая чувствительность
- ДС - диагностическая специфичность
- ИК – иммунные комплексы
- КУМ - кислотоустойчивые микобактерии
- НЯ – нежелательные явления
- МБТ – микобактерия туберкулеза
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость возбудителя
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ППЗ – положительная прогностическая значимость
- ПТП – противотуберкулезные препараты
- ТЛ – туберкулез легких
- ФЛГ – флюорография
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость возбудителя
- ЭКГ – электрокардиограмма
- Вq - бедаквилин
- DprE1 (декапринилфосфорил-b-D-рибозо-2’эпимераза)
- COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*)
- OR - odds ratio (отношение шансов)
- SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*)
- Trp - тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ возможности хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в Приморском крае / М.Г. Бобырева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. - №5. - С.67-68.
2. Белиловский, Е.М. Основы организации системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза / Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2021. - № 1. - С. 1-26.
3. Ближайшие и отдаленные результаты лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (клиническое наблюдение) / О.В. Лушина [и др.] // Медицинский Альянс. - 2019. - № 4.- С.46-53.
4. Будрицкий, А.М. Особенности структуры и динамика лекарственной устойчивости у пациентов с туберкулезом органов дыхания / А.М. Будрицкий, В.А. Серегина, Н.С. Правада // паразитология. - 2021. - №1. - С.17-28.
5. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания / М.Н.Кондакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. - №6. - С.39-43.
6. Влияние нарушений неспецифического и системного клеточного ответа на эффективность химиотерапии мультирезистентного туберкулеза легких / И.Л. Платонова [и др.] // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2019. – №. 3. – С. 14-19.
7. Возможности и перспективы иммунотерапии меланомы с использованием дендритных клеток / Г.А. Афанасьева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2021. - №16(1). - С. 109-113.
8. Генетический полиморфизм возбудителя туберкулеза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем

заболеваемости ВИЧ-инфекцией / Т.В. Умпелева [и др.] //Туберкулез и болезни легких. – 2019. - №3. - С.40-45.

9. Гомбогарам, Ц. Глобальная ситуация по туберкулезу в мире и стратегия ВОЗ по борьбе с туберкулезом Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркумполярных регионах России / Ц. Гомбогарам //Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты). – 2018. – С. 98-99.

10. Галстян, А.С. Эффективность и безопасность включения бедаквилина в режим химиотерапии у больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ / А.С. Галстян, М.В. Сеницын, С.Е. Борисов //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – №. 4. – С. 78-80.

11. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом / А.А. Старшинова [и др.] //БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. - №3. – С.33-39.

12. Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Хабаровском крае в 2010-2016 годы /Т. В. Корита [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2018. – №. 34. – С. 16-22

13. Динамика показателя смертности от туберкулеза населения Республики Бурятия за 2013-2017 годы / Б.С. Будаев [и др.] //Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №. 1 (115). - С.80-83.

14. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России / В. Б. Галкин [и др.] // Медицинский альянс. – 2019. – №. 2. - С.6-23.

15. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон<sup>®</sup>» / П.К. Яблонский [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. - № 1. - С. 42-48.

16. Еримбетов, К.Д. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой

лекарственной устойчивостью / К.Д. Еримбетов, Б.У. Бектурсинов, А. Ш. Зетов //Туберкулез и болезни легких. – 2018. -№4. - С.47-51.

17. Есимова, И.Е. Роль нарушений рецептор-опосредованной активации Т-клеток в патогенезе иммунологической недостаточности при туберкулезе легких / И.Е. Есимова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - № 2.(16). - С. 114-124.

18. Живечкова, Е.А. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких / Е.А. Живечкова, А.В. Лапштаева // Астраханский медицинский журнал. - 2019. - Т.14,№4. - С.17-28.

19. Жидкова, О.И. Медицинская статистика: учеб. пособие Саратов // Научная книга. – 2019. – Т. 160.

20. Заболеваемость туберкулезом студентов очных отделений высших учебных заведений города Москвы / А.Д. Ильченко [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2020. - № 1. - С. 5-13.

21. Зими́на, В.Н. Делама́нид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы / В.Н. Зими́на, И.Б. Викторова // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58-66.

22. Изучение эффективности ко-тримоксазола на модели экспериментального туберкулеза мышей, вызванного микобактериями туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью / С. А. Попов [и др.] //Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №. 2 (95) – С. 51-58.

23. Ильницкая, А.С. Иммунотерапия на основе дендритных клеток в лечении рака мочевого пузыря / А.С. Ильницкая, А.Б. Данилова, И.А. Балдуева // Успехи молекулярной онкологии. -2018.- № 2.- С.16-23.

24. Индукция HCV-специфического клеточного ответа in vitro дендритными клетками, генерированными в присутствии интерферона-α /Е. Р. Черных [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9. – №. 1.-С. 76-86.

25. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной

- устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИИ  
России / Кононец А.С. [и др.]// Пульмонология. – 2020. – №. 3. – С. 67-72.
26. Контроль лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в  
Воронежской области / Г.В. Эфрон [и др.] // Медицинский альманах. - 2017. -  
№4 (49).- С.75-78.
27. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с  
множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и  
дальнейшие перспективы / А.Е. Русских [и др.]// Туберкулез и болезни  
легких.- 2020. - №12 (98). - С.57-66.
28. Лорсанов, С.М. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике  
/ С.М. Лорсанов, З.Б. Хайдарханова, С.Б. Хункарсултанов // Туберкулез и  
болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 62-63.
29. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной  
устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных  
препаратов в гражданском обществе Архангельской области / А. И. Гайда [и  
др.] // Туберкулёз и болезни лёгких.– 2018.– № 7.– С.5-10.
30. Макаров, И.Ю., Морфологическая характеристика клеточно-тканевых  
реакций при туберкулезной инфекции, вызванной лекарственно-  
устойчивыми штаммами / И.Ю. Макаров, Р.А. Барабаш // Бюллетень  
физиологии и патологии дыхания. - 2018.-№67.- С.-93-101.
31. Малик, А.М., Характеристика и эффективность лечения больных  
туберкулезом в зависимости от результатов теста XPERT MTB/RIF/ А.М.  
Малик // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - №9. - С.30-33.
32. Манина, В. В., Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в  
России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и  
диагностики / В.В. Манина, А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев // ВИЧ-  
инфекция и иммуносупрессии. - 2018. - Т. 9, № 4. - С. 7-16.
33. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с  
лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* / Е.Н. Беляева и  
[др.] // Журнал Инфектологии. - 2017. - №4. - С.31-36.

34. Моделирующее влияние левофлоксацина и БЦЖ на секрецию провоспалительных цитокинов при инфильтративном туберкулезе легких (исследование *in vitro*) / В.А. Серебрякова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - № 8 (166). - С. 182-185.
35. Загдын, З.М., Туберкулез сегодня. Возможные пути улучшения эпидемической ситуации / З.М. Загдын // Таврический медико-биологический вестник. - 2019. - №1 (22) - С. 121-128.
36. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких / Н.В. Ставицкая [и др.]/ Туберкулез и болезни легких. -2020. - Т.98, №7 - С.56-62.
37. Молекулярные механизмы супрессии иммунного ответа при туберкулезе легких. / О.И. Уразова [и др.] // Иммунология туберкулеза (специальный выпуск). -2017. - Т.19.- С.143-144.
38. Молина, Т.Р., Новое в химиотерапии туберкулеза /Т.Р. Молина, А.И. Одинец //Неделя молодежной науки-2021. – 2021. – С. 342-343.
39. Наумов, А.Г. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулёзом: перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы)/ А.Г. Наумов, А.В. Павлунин //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13. – №. 5.
40. Наумов, А.Г. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? / А.Г. Наумов, А.В. Павлунин // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - №11 .- С.74-82.
41. Нарушения в субпопуляционном составе Т-хелперов у больных туберкулезом легких / И.В. Кудрявцев [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. - №9(2). – С.304-314.
42. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Д.Ю. Щегерцов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. - № 3. - С.35-43.



43. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения / М.В. Павлова [и др.] // Медицинский альянс. - 2018. - № 2. - С.23-28.
44. Нежелательные явления при лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. / Е.С. Ершова [и др.] // Медицинский альянс. - 2020. - Т. 8. № 4. - С. 16-24.
45. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15-24.
46. Нечаева, О. Б., Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 7-19.
47. Нечаева, О.Б., Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О.Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. - №97(11). – С.7-17.
48. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. - №19(2). – С.42-50.
49. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / А.А. Токтогонова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 5. -С.36-41.
50. Опыт применения препарата «Бедаквилин®» у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области / Тихонова Л.Ю. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 6. - С.45-50.
51. Определение чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам второго ряда с использованием XDR-теста в клинических исследованиях и в международных циклах

профессионального тестирования. / Л.В. Домотенко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2021. - Т.99, №8. - С.13-20.

52. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в республике Беларусь / Е.М. Скрягина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - №8. - С.5-14.

53. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением «Бедаквилина®», в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты / П. Н Голубчиков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – №. 8. – С. 38-45.

54. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью / С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - №11. -С.28-33.

55. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / М.В. Павлова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2020. - Т. 18. - №2. - С. 115-121.

56. Пономарёв, С.Б. Оценка и прогноз развития эпидемической обстановки по сочетанной инфекции" ВИЧ-инфекция и туберкулёз" в учреждениях уголовно-исполнительной системы / С. Б. Пономарёв, М. Е. Вострокнутов, Е. Л. Аверьянова // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100. – №. 5.- С.816-822.

57. Попов, С.А. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.А. Попов, Т.П. Сабгайда, Т.С. Радина // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 7. - С.25-32.

58. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с

лекарственной устойчивостью возбудителя / О.Ю. Аскалонова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – №. 1. – С. 35-40.

59. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания” Система ГАРАНТ. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>.

60. Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения / А.С. Гуцин [и др.] // Патент RU № 2423977.

61. Полиморфизм гена NAT2 и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н.В. Мальцева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2021 -Т.99, №10 - С.52-59.

62. Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: описательное исследование. / О.А. Пасечник [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. -2018. - № 4. - С.13-19.

63. Результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации. / С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 10. - С.5-12.

64. Результаты применения даламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации / А. О. Марьяндышев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – №. 11. – С. 67-68.

65. Результаты применения противоопухолевых дендритно-клеточных вакцин у больных с метастатическими формами злокачественных новообразований и исчерпанными возможностями стандартной терапии / В.Г. Елишев [и др.] //Уральский медицинский журнал. -2020.- №185 (2).-С. 31-33.

66. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) / Т.И. Данилова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2020. - №9(98). - С.56-62.
67. Регуляция иммунного ответа против *Mycobacterium tuberculosis* популяцией дендритных клеток DCreg // Э. И. Рубакова [и др.] / Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – №. 2.- С.169-174.
68. Салина, Т.Ю. Генетический полиморфизм и лекарственная резистентность *m. Tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом разного возраста, проживающих на территории Саратовской области/ Т. Ю. Салина, Т. С. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – №. 1. – С. 66-67.
69. Салина, Т. Ю. Распространенность *m. Tuberculosis* разных генотипов у больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – №. 3. – С. 85-86.
70. Случай успешного комбинированного лечения больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью / П.Н. Голубчиков [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 52-59.
71. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких / О.Н. Барканова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2018.-№ 1 (65).- С. 23-25.
72. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза / Т.К. Луговкина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т.98, №6.– С.60-69.
73. Снижение уровня устойчивости к изониазиду у MDR/XDR штаммов *Mycobacterium tuberculosis* / Б.И. Вишневский [и др.] // Медицинский Альянс. - 2018. - №4. - С.6-10.

74. Способ прогнозирования развития туберкулеза у здоровых лиц / А.А. Старшинова [и др.] // Патент на изобретение RU 2707571 С1, 28.11.2019. Заявка № 2018136193 от 12.10.2018.
75. Стерликов С.А., Исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: результаты трехлетнего наблюдения / С.А. Стерликов, Л.И. Русакова, И.М. Сон // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. - № 2. - С.14-27.
76. Структура популяции *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью на территории Москвы / А.А. Хахалина [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – №. 2. – С. 29-39.
77. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем / В. М. Коломиец [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – №. 3 (98). – С. 57-64.
78. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции / А.А. Старшинова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2021. – С. 105-109.
79. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: основные тенденции и характеристики / О. А. Пасечник [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №. 4 (74).- С.95-100.
80. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом и сахарным диабетом. / О.Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. -2020. - №98 (2). - С.10–14.
81. Чехонин, И.В. Дендритно-клеточные вакцины в нейронкологии / И.В. Чехонин, Г.Л. Кобяков, О.И. Гурина // Вопросы нейрохирургии. - 2020. - №1(84). –С.76-85.
82. Шевченко, А.И. Клинико-социальная характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин / А.И. Шевченко // Медицинский Альянс. – 2021. – №. 1.- С.29-34.

83. Шейфер, Ю.А. Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* / Ю.А. Шейфер, И.С. Гельберг // Туберкулез и болезни легких. -2020. - Т.98,№10. - С.23-27.
84. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / Лапшина И.С. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2020.-Т.98, №10.-С.28-32.
85. Филатов, М.В. Способы определения характеристики изотипического состава иммунных комплексов и их применение при терапии и диагностике / М.В. Филатов М.В., С.Б. Ланда // Патент на изобретение №2015 149 694, Заявка: 2015149694, публикация от 24.05.2017 Бюл. № 15.
86. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / И. С. Лапшина и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – №. 10. – С. 28-32.
87. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А.С. Аллилуев [и др.] //Туберкулез и болезни легких. – 2020. – №. 11. – С. 21-26.
88. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. – М., 2019. – С.26.
89. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018.- № 6.- С.7- 14.
90. Эффективная трансдукция Т-лимфоцитов лентивирусными частицами в онкоиммунологических исследованиях / Е.К. Зайкова [и др.] // Клиническая онкогематология. - 2020. - №13(3) - С.295–306.
91. Эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя в Башкортостане / М.М. Юнусбаева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких– 2018 .– № 7. – С.60.

92. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью / К.Д. Еримбетов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018 - №96 (4). - С.47-51.
93. Эпидемическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулеза в Ханты-Мансийском автономном округе / Е. С. Ершова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. -2018.-№ 4.-С. 5-11.
94. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. / А.М. Тихонов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. -№ 2. -С.22-26.
95. Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат sq109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018.-№ 3.-С.6-18.
96. Факторы риска нежелательных реакций при реализации режимов этиотропного лечения туберкулеза с включением новых препаратов / Д.А. Иванова [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2021. - № 1. - С. 65-66.
97. A Review on Tuberculosis combinational Treatment and Drug Regimens / A. Kiran [et al] // Journal of Current Pharma Research; Satara – 2020 –Vol. 10, №2. - P.3694-3715.
98. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases / J. Jones [et al] // BMC infectious diseases. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 1-6.
99. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting / J. Hughes [et al] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2019. – Vol. 23, № 9. – P. 1017-1023.
100. Antituberculosis Drug Resistance in Pulmonary Isolates of Mycobacterium tuberculosis, Cuba 2012–2014 / L. Dihadenys [et al] // International Journal of Cuban Health & Medicine- 2017. - Vol.19, №1. – P.10-15.

101. Are moxifloxacin and levofloxacin equally effective to treat XDR tuberculosis / Th. Maitre [et al] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2017. - Vol.72, № 8. – P.2326–2333.
102. Ahmed, A. Emerging patterns of regulatory T cell function in tuberculosis / A. Ahmed, A. Vyakarnam // ClinExpImmunol. - 2020. – Vol.202(3). – P.273-287.
103. Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States / S. Mase [et al] // Clinical Infectious Diseases. – 2020 - Vol.71(4). - P.1010–1016.
104. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety / J.T. Gao [et al] // Infect Dis Poverty. - 2021. - Vol.10 (32). - [doi.org/10.1186/s40249-021-00819-2](https://doi.org/10.1186/s40249-021-00819-2)
105. Build back better: Advances in tuberculosis research in Canada & globally in 2020 /J. R., Campbell [et al] // Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. – 2021. – Vol. 5(2). – P. 121-124.
106. BTLA-Expressing Dendritic Cells in Patients With Tuberculosis Exhibit Reduced Production of IL-12/IFN- $\alpha$  and Increased Production of IL-4 and TGF- $\beta$ , Favoring Th2 and Foxp3+ Tregpolarization / Zhang Jun-Ai [et al] // Frontiers in Immunology.- 2020.- Vol.11.- Article 518.
107. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis in treatment initiative centers and treatment follow-up centers in Ethiopia / S. Alemayehu [et al] // Plos one. – 2020. – T. 15. – №. 7. – e0235820.
108. Comparison of *in vitro* activity of the nitroimidazolesdelamanidandpretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / Wen S. [et al] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 38, № 7. – P.1293-1296.
109. Cytokine-induced killer cell therapy as a promising adjunctive immunotherapy for multidrug-resistant pulmonary TB: a case report / P. Xu [et al] // Immunotherapy.-2018.- Vol.10(10).- P.827-830.
110. Current treatment of multidrug resistant tuberculosis in Ethiopia: an aggregated and individual patients' data analysis for outcome and effectiveness of



- the current regimens / S. Eshetie [et al] //BMC infectious diseases. – 2018. – Vol.18, №. 5. – P. 1-10.
111. Coppola, M. Genome wide approaches discover novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens as correlates of infection, disease, immunity and targets for vaccination / M. Coppola, THM Ottenhoff // Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 39. - P.88-101.
112. Cancer/testis antigens expression during cultivation of melanoma and soft tissue sarcoma cells / A. Danilova [et al] // Clin Sarcoma Res. - 2020. - Vol. 10(3). - doi.org/10.1186/s13569-020-0125-2.
113. Dendritic Cells in Anticancer Vaccination: Rationale for Ex Vivo Loading or In Vivo Targeting / A.V. Baldin [et al] // Cancers.– 2020.- №12-3-590.
114. Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy / A. Gardner [et al.]// Frontiers in Immunology- 2020. – Vol.11. - Article. 924.
115. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment / C. Lange [et al] // Respirology. – 2018. – Vol. 23 (7). – P. 656-673.
116. Dendritic cells as cancer therapeutics / C.E. Bryant [et al] // Semin Cell Dev Biol. - 2019 - Vol.86. - P.77 - 88.
117. Frequent acquisition of bedaquiline resistance by epidemic extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Russia during long-term treatment / I. Mokrousov [et al] // Clin Microbiol Infect. – 2021 – Vol.27(3). – P.478-480.
118. Harding, E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination / E. Harding // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol.8 (1).-P.19. PMID: 31706931.
119. Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and *Mycobacterium tuberculosis* / Tamara Silva Rodrigues [et al] // Journal of leukocyte biology.- 2020. – Vol.4 – P.1139-1156.
120. IL-2 Restores T-Cell Dysfunction Induced by Persistent *Mycobacterium tuberculosis* Antigen Stimulation / X. Liu [et al] / Front. Immunol. – 2019. – Vol.10- p2350. PMID: 31632413.
121. Lenaig, T. Understanding the drug exposure–response relationship of bedaquiline to predict efficacy for novel dosing regimens in the treatment of

- multidrug-resistant tuberculosis / T. Lenaig, O.K. Mats, E.M. Svensson // *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 2020. – Vol.86, №5. – P.913-922.
122. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France / Jaspard M [et al] // *Emerg Infect Dis*. - 2020. –Vol. 26, №8. – P.1792-1800.
123. Long-term safety and tolerability of delamanid-containing regimens in MDR- and XDR-TB patients in a specialised tuberculosis treatment center in Berlin, Germany/ B. Häcker [et al] // *European Respiratory Journal*.- 2020. - 2000009.
124. *Mycobacterium tuberculosis* Rv2145c Promotes Intracellular Survival by STAT3 and IL-10 Receptor Signaling / H.S. Park [et al] // *Front Immunol*. - 2021 - Vol.12 - p.666293. PMID: 34017340.
125. MAIT cell-directed therapy of *Mycobacterium tuberculosis* infection. /Sakai, S. [et al]// *Mucosal Immunol*. - 2021.- №14.-P.199–208.
126. Molecular epidemiology of multi- and extensively-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ireland, 2001 - 2014 / E. Roycroft [et al] // *J. of Inf*. - 2018. –Vol.76, №1. – P. 55-67.
127. Ning, Z. Roles of BTLA in Immunity and Immune Disorders / Z. Ning, K. Liu, H.Xiong // *Front. Immunol*. – 2021. –Vol.12. – P.654960.e. PMID: 33859648.
128. Oliveira, O. Evaluation of drug-resistant tuberculosis treatment outcome in Portugal, 2000–2016 / O Oliveira, R Gaio, M. Correia-Neves // *PLoS ONE*.- 2021- Vol 16, №4.- e0250028.
129. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study / BA. Hogan [et al] // *Lancet Glob Health*. - 2020 – Vol. 8 - e1132–41.
130. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study / L. Guglielmetti [et al] // *Int. J. tub. and lung dis*. - 2018. – Vol. 22, №1. - P.54–59.
131. Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis / Pontali E. [et al] // *J. Thorac. Dis*. – 2019. – Vol. 11 (Suppl. 3). – P. S457-S460.

132. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view / JN Hilda [et al] // *Innate Immun.* 2020. – Vol.26(4) – P.240-247.
133. Rv2299c, a novel dendritic cell-activating antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, fused-ESAT-6 subunit vaccine confers improved and durable protection against the hypervirulent strain HN878 in mice / Han-Gyu Choi [et al] // *Oncotarget.* - 2017. – Vol. 8, №12. - P.19947-19967.
134. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis: convergence can be fatal (Review) / A. Singh [et al]// *Archives for Chest Disease.* – 2020. – 90. – P.1368
135. Schülke, S. Induction of Interleukin-10 Producing Dendritic Cells As a Tool to Suppress Allergen-Specific T Helper 2 Responses / S. Schülke // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P.455. PMID: 29616018.
136. Shirley, M. Pretomanid in drug-resistant tuberculosis: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* – 2020. - Vol.36 – P.273–279.
137. Sharma, B. T. Cell Receptor Mediated Signalling: An Interactive Pathway for Cytokine Production in Tuberculosis / B. T. Sharma // *EC Pulmonology and Respiratory Medicine.* – 2019. – T. 8. – PP. 607-617.
138. Suhai, A Prevalence of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis in the Middle East Region // A. Suhai, E. Mokaddas, M.Noura// *Al-MutairiExpert Review of Anti-infective Therapy.* - 2018. - Vol 16, № 9. - P.709 -721.
139. Suppressor Cell–Depleting Immunotherapy With Denileukin Diftitox is an Effective Host-Directed Therapy for Tuberculosis / S. Gupta [et al] // *The Journal of Infectious Diseases.* -2017. - Vol 215, № 12. - P. 1883–1887.
140. Th1, Th17, and Th1Th17 Lymphocytes during Tuberculosis: Th1 Lymphocytes Predominate and Appear as Low-Differentiated CXCR3+CCR6+ Cells in the Blood and Highly Differentiated CXCR3+/-CCR6- Cells in the Lungs / Nikitina IY [et al] // *J Immunol.* – 2018. – Vol.200(6) – P.2090-2103.
141. TLR7 and RIG-I dual-adjuvant loaded nanoparticles drive broadened and synergistic responses in dendritic cells in vitro and generate unique cellular

- immune responses in influenza vaccination / Randall Toy [et al] // Journal of Controlled Release.- 2021.-Vol.330 – P.866-877. ISSN 0168-3659.
142. The Epidemiology of first and second-line drug-resistance *Mycobacterium tuberculosis* complex common species: Evidence from selected TB treatment initiating centers in Ethiopia /DagneB [et al]//PLoS ONE.- 2021.- Vol. 16(1): e0245687.
143. The Evolution of Dendritic Cell Immunotherapy against HIV-1 Infection: Improvements and Outlook / Hager Mohamed [et al] //J. of Immunology Research. - 2020. - doi.org/10.1155/2020/9470102.
144. The Immune Escape Mechanisms of Mycobacterium Tuberculosis / W. Zhai [et al] // Int J MolSci - 2019. – Vol.20(2) – P.340.
145. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era / Floyd K. [et al] // Lancet Respir Med. – 2018. –Vol.6. – P.299–314.
146. The Role of Dendritic Cells in TB and HIV Infection / R. Abraham [et al] // J. Clin. Med. - 2020. – Vol.9, №8. – P.2661.
147. The therapeutic effects of recombinant human interleukin 2 as adjunctive immunotherapy against tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / R. Zhang [et al] // PLoS ONE. - 2018. - 13(7): e0201025.
148. Therapeutic effects of recombinant human interleukin 2 as adjunctive immunotherapy against tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / R. Zhang [et al] // PLoS ONE. - 2018.- Vol.13(7).- e0201025.
149. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis / F.M.B. Conradie [et al] // N Engl J Med. – 2020. – Vol.382 – P.893-902.
150. Tuberculosis control and care in the era of COVID-19 / Malik A.A. [et al] // Health Policy and Planning. – 2020. – P.1–3.
151. Type-1 polarised dendritic cells are a potent immunogen against *Mycobacterium tuberculosis* / Satake, Y. [et al] // The Int. J. Tub. and Lung Dis. 2017. – Vol. 21, №5. – P.523-530.

152. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, 2020 / Migliori G.B. [et al] // *Emerging Inf. Dis.* - 2020. - Vol. 11(26). - P. 2709-2712.
153. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization. - 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. - 140 p.
154. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020 // Accessed January. – 2021. – T. 4.- 250 p.
155. World Health Organization et al. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. – 2021 - 80p.
156. World Health Organization. Global tuberculosis report. - Geneva: World Health Organization. – 2019. - 283p. ISBN 978-92-4-156571-4.
157. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. - 2019. – 96p. ISBN 978-92-4-155052-9.
158. WHO global lists of high burden countries for TB, multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) and TB/HIV, 2021–2025. – 2021 – 16p. ISBN 978-92-4-002943-9.
159. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020. -40p. ISBN-9789241505345.
160. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
161. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. – 232p. ISBN 978-92-4-001313-1.
162. Yield of Systematic Longitudinal Screening of Household Contacts of Pre-Extensively Drug Resistant (PreXDR) and Extensively Drug Resistant (XDR)

Tuberculosis Patients in Mumbai, India /R.H. Paryani [et al]// Trop. Med. Infect. Dis. – 2020. – Vol.5. – P.83.