

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.065.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 04.10.2022г. №17

О присуждении Назаренко Михаилу Михайловичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» по специальности 3.1.26. фтизиатрия принята к защите 16.06.2022 года (протокол № 9), диссертационным советом 21.1.065.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4), приказом Министерства науки и образования Российской Федерации № 561/нк от 03 июня 2021 г. Срок полномочий совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утвержденной приказом Министерства науки и образования Российской Федерации № 24.02.2011 № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный номер 62998).

Соискатель Назаренко Михаил Михайлович, 16 июля 1980 года рождения.

В 2004 году окончил Государственное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «педиатрия». Прошел подготовку по специальности «фтизиатрия» в клинической ординатуре федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2004-2006 гг). Работает заместителем главного врача по медицинским вопросам Санкт-

Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Пушкинский противотуберкулезный диспансер" Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 2012 года по настоящее время.

Диссертация выполнена в государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период подготовки диссертации соискатель Назаренко Михаил Михайлович работал в должности младший научный сотрудник в подразделении "Научные сотрудники" (научное направление «Фтизиопульмонология») (с 20 февраля 2017 по 11 мая 2018 года).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Старшинова Анна Андреевна**, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник Управления научными исследованиями.

**Официальные оппоненты:**

**Мордык Анна Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующая кафедрой

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

**Ведущая научная организация** - федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном Комиссаровой Оксаной Геннадиевной, заместителем директора по научной и лечебной работе, указала,

что диссертация Назаренко Михаила Михайловича на тему «Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований, содержится решение важной и актуальной научной задачи - 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, что имеет важное научно-практическое значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности. Представляется целесообразным использование во фтизиатрических учреждениях, разработанных подходов комплексного лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората и бедаквилаина с учетом наличия сопутствующей патологии для составления схем лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя, выбора наиболее показанного препарата и метода патогенетического лечения у больных с ШЛУ возбудителя для повышения эффективности лечения. Полученные данные об эффективности и безопасности разработанного метода адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции адаптированных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), для лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ требуют дальнейшего изучения в рамках клинических исследований с обязательным определением уровня иммуноглобулинов (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, в течение проводимого курса терапии для коррекции схемы лечения с учетом снижения активности туберкулезной инфекции. Материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании фтизиатрии студентам медицинских ВУЗов, клиническим ординаторам и слушателям курсов переподготовки и повышения квалификации врачей-фтизиатров. Полезными для практикующих врачей окажутся сведения о необходимости выбора препаратов в схемах терапии в зависимости от коморбидного статуса, о месте

метода адаптивной иммунотерапии в лечении больных с ШЛУ возбудителя.

По своей актуальности, практической значимости, новизне полученных результатов, объему и репрезентативности материала представленная работа соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», протокол № 8 от 28 июня 2022 года. Отзыв утвержден директором института доктором медицинских наук, профессором Атаджаном Эргешовичем Эргешевым. В отзыве отсутствуют принципиальные замечания и вопросы.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, все по теме диссертации, в том числе в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ (в журнале "Туберкулез и социально значимые заболевания", с соавторами, общий объем 7 страниц, авторский вклад – 8 страниц; в журнале "Медицинская иммунология", с соавторами, общий объем 10 страниц, авторский вклад – 3 страницы; в журнале "Вестник современной клинической медицины", с соавторами, общий объем 10 страниц, авторский вклад – 3 страницы; в журнале "Медицинский альянс" - 3 работы, с соавторами, общий объем 22 страницы, авторский вклад – 10 страниц). Опубликованные работы посвящены изучению факторов, приводящих к формированию лекарственной устойчивости, эффективности применения новых схем лечения, влияния коморбидности, применению применения аутологичной композиции на основе дендритных клеток в лечении туберкулеза легких ШЛУ возбудителя на фоне неэффективного курса полихимиотерапии. Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и в полной мере раскрывают ее содержание. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем, в диссертации отсутствуют.

### Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Е. Н. Беляева, И. В. Чернохаева, Н. В. Сапожникова, **М. М. Назаренко**, А. А. Старшинова, П. К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2017. - №4. – С.51-56.
2. Особенности воспалительного ответа у больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на фоне терапии с применением тириоиминометилпиридиния перхлората / А. А. Старшинова, Е. Н. Беляева, И. В. Чернохаева, Н. В. Сапожникова, М. В. Павлова, **М. М. Назаренко**, Д. С. Эсмедляева, М. Е. Дьякова // Медицинский альянс. – 2019. - №1. - С. 24-30.
3. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции / А. А. Старшинова, Е. В. Истомина, Ю. С. Зинченко, М. В. Филатов, В. С. Бурдаков, Е. Н. Беляева, **М. М. Назаренко**, С. Б. Ланда, Н. В. Сапожникова, М. В. Павлова, П. К. Яблонский // Медицинская иммунология. – 2019. – №2. – С. 269-278.
4. Эффективность применения аутологичной композиции на основе дендритных клеток в лечении туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя на фоне неэффективного курса полихимиотерапии / М. В. Филатов, А. А. Старшинова, **М. М. Назаренко**, Ю. С. Зинченко, Е. В. Истомина, Е. Н. Беляева, С. Б. Ланда, В. С. Бурдаков, М. В. Павлова, П. К. Яблонский // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. - Т. 9, № 4 (36). - С.62-69.
5. Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с различным коморбидным статусом / П. К. Яблонский, А. А. Старшинова, **М. М. Назаренко**, Е. Н. Беляева, А. Л. Чужов, Д. Ю. Алексеев, М. В. Павлова // Медицинский альянс. - 2022. - №1. – С.6-15.
6. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии / П.К. Яблонский, А.А. Старшинова, М.М. Назаренко, Е.Н. Беляева, А.Л. Чужов, Д.Ю. Алексеев, М.В. Павлова // Вестник современной клинической медицины. - 2022. - №2 – С.67-76.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва:

- **Ивановой Дианы Александровны** - доктора медицинских наук, профессора кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации»;
- **Скрягиной Елены Михайловны** - доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» Республика Беларусь;

- **Данцева Владимира Викторовича** - доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фтизиатрии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации;

- **Бубновой Людмилы Николаевны** - доктора медицинских наук, профессора, руководителя Республиканского центра иммунологического типирования тканей федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Все отзывы положительные, вопросов и критических замечаний не содержат.

В поступивших на автореферат отзывах указывается, что диссертационная работа Назаренко Михаила Михайловича выполнена на высоком методическом уровне. Решение поставленных задач имеет важное значение для фтизиатрии, так как позволяет оптимизировать включение в схемы лечения тиауреидоиминометилпиридиния перхлората (Тпр) и бсдаквилина (Вq) у больных ЦЛУ МБТ в зависимости от тяжести коморбидной патологии, наличия патологии печени и желудочно-кишечного тракта. Показана роль адаптивной иммунотерапии в повышении эффективности лечения больных с ЦЛУ МБТ с определением уровня иммуноглобулинов (IgG3, IgG1-IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-10, в течение проводимого курса терапии для коррекции схемы терапии с учетом снижения активности туберкулезной инфекции.

Выбор официальных оппонентов обоснован их известностью и достижениями по рассматриваемым в диссертационном исследовании областям фтизиатрии, большим количеством публикаций, посвященным проблемам лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя и коморбидности, а также полученных согласий на рецензирование и оппонирование представленной работы.

Выбор ведущей организации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» обоснован международным статусом, широкой известностью и научными достижениями в области фтизиатрии, обладает большим опытом в

оказании специализированной медицинской помощи больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработан** дифференцированный подход к назначению Трр и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя в зависимости от показателя коморбидности, рассчитанного по индексу Чарльсона, наличию патологии печени и желудочно-кишечного тракта;

**предложена** рациональная тактика ведения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, которая заключается в ограничении применения новых противотуберкулезных препаратов Трр и Вq при тяжелом коморбидном статусе и возможностью проведения адоптивной иммунотерапии с определением уровня иммуноглобулинов (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-10;

**доказаны** негативное влияние коморбидной патологии на эффективность лечения, основанное на балльной оценке коморбидного статуса больных ШЛУ и МЛУ туберкулезом, а также корреляционная зависимость между ослаблением активности специфического процесса и уровнем IgG (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-10.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказана** необходимость проведения диагностики патологии желудочно-кишечного тракта и хронических инфекционных заболеваний печени перед назначением терапии с применением Трр у больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя. Определены показания к назначению адоптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологических адоптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT-6 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-6 и SFP-10, на фоне комплексной терапии туберкулеза;

**применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных базовых клинических, иммунологических, иммунологических, инструментальных, лучевых и медико-статистических методов исследования, дополненный оригинальным методом определения уровня специфических иммунных комплексов (ИК) и изотипов иммуноглобулинов (IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-10 с помощью метода динамического рассеяния;

**изложены** аргументы и доказательства, обосновывающие статистически значимую взаимосвязь повышения эффективности лечения при применении как Трр, так и Вq, в лечении больных с МЛУ МБТ. Представлены факты, доказывающие необходимость диагностики патологии печени и желудочно-кишечного тракта у больных с ШЛУ МБТ для выбора дальнейшей тактики ведения, в том числе применения адаптивной иммунотерапии как безопасного и эффективного метода;

**раскрыто**, что по окончании терапии и в периоде наблюдения повышение эффективности лечения больных с МЛУ МБТ ассоциировано с включением в схемы терапии как Трр, так и Вq, а также показано отсутствие влияния коморбидности у данной группы больных. У больных с ШЛУ МБТ наличие патологии печени и желудочно-кишечного тракта ограничивает назначение Трр. Для повышения эффективности лечения вышеуказанной группы больных показано назначение адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток с определением уровня наиболее значимых IgG (IgG3, IgG1+IgG3) стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-10;

**изучены:** 1) эффективность лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя в зависимости от применения в схемах лечения как Трр, так и Вq, индекса коморбидности Чарлсона; 2) роль сопутствующей патологии и ее влияние на эффективность лечения в зависимости от спектра чувствительности МБТ, применения в схемах лечения Трр и Вq; 3) эффективность адаптивной



индивидуальной иммунотерапии, уровень **IgG** (IgG3, IgG1+IgG3) до и после применения вышеуказанной методики.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** в клиническую практику дифференцированные подходы к назначению Трр и Вq у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом с учетом коморбидного статуса, что позволяет достичь: у больных ТБ с МЛУ возбудителя - высокую эффективность проводимой терапии (86,5% - Трр и 90,9% - Вq); у больных ТБ с ШЛУ МБТ - необходимую эффективность терапии в 57,4% и 60,8% случаев при применении Трр и Вq соответственно;

**определены** перспективы повышения эффективности лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя путем определения индекса Чарлсона перед назначением терапии с включением в схемы Трр и Вq, диагностики патологии желудочно-кишечного тракта и печени у больных с ШЛУ МБТ перед назначением противотуберкулезной терапии, а также метода адаптивной иммунотерапии у больных с ШЛУ МБТ с прогрессированием заболевания;

**создан** дифференцированный подход к назначению: 1) Трр и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя в зависимости от индекса коморбидности; патологии желудочно-кишечного тракта и печени; 2) адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологичных дендритных клеток у пациентов с ШЛУ МБТ;

**представлены** рекомендации: 1) по применению в схемах терапии Трр и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом; необходимости диагностики патологии печени и желудочно-кишечного тракта, ограничивающих назначение Трр у больных с ШЛУ; 2) для назначения адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток с определением изотипов иммуноглобулинов (IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-10, для определения активности туберкулеза.

### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты** получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования и прикладных компьютерных программ, стандартов качества выполнения методик, обеспечивающих воспроизводимость результатов;

**теория** построена на известных представлениях о течении туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, иммунологических аспектах болезни и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации и смежным отраслям науки;

**идея** базируется на анализе собственного клинического опыта, обобщения отечественного и зарубежного опыта лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с коморбидной патологией, современных представлений о роли дендритных клеток при туберкулёзной инфекции;

**использованы** данные литературы о результатах применения в схемах терапии Трр и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя, влиянии сопутствующей патологии на эффективность противотуберкулезной терапии, иммунологических аспектах течения туберкулеза (роли клеточного иммунитета, дендритных клеток в иммунном ответе);

**установлено** качественное совпадение полученных авторских данных с результатами исследований по данной тематике, при этом получены новые данные об эффективности курса терапии с применением Трр и Вq у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя с различным коморбидным статусом, доказано ее влияние на эффективность лечения, определен спектр сопутствующей патологии, ограничивающий назначение Трр. Впервые представлены данные о методике получения композиции аутологических адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT-6 и SFP-10), для проведения адаптивной иммунотерапии у больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя при неэффективном курсе химиотерапии, а также доказательства безопасности и эффективности разработанного метода лечения. Получены новые данные об уровне специфических иммунных комплексов (ИК) и изоцинов иммуноглобулинов, стимулированных специфическими антигенами ESAT-6 и SFP-

10, на фоне проведения адоптивной индивидуальной иммунотерапии и выявлении наиболее значимых IgG (IgG3, IgG1+IgG3), коррелирующих с активностью туберкулезной инфекции;

**использованы** современные методы сбора и статистической обработки полученных данных; объем полученных данных достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

ведущей роли выбора направления исследования, формулировании его цели и задач, подготовке обзора литературы. Совместно с руководителем разработаны дизайн исследования, методический подход в выполнении диссертации, определены положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно проведен набор и осуществлен анализ данных анамнеза результатов обследования лечения 303 пациентов, включенных в исследование, статистическая обработка данных. Соискатель принимал непосредственное участие в подготовке всех научных публикаций и докладов.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленных научных задач и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательностью плана исследования, общепринятой методологической платформой, основной идейной линией, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Назаренко Михаил Михайлович ответил на заданные ему в ходе заседания вопросы в полном объеме и аргументировано.

На заседании 04 октября 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем оптимизации проводимой терапии с учетом коморбидного статуса и применения адоптивной индивидуальной иммунотерапии, что имеет существенное значение для развития медицинской науки и фтизиатрии в

частности, присудить Пазаренко Михаилу Михайловичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек (13 человек – очно и 3 – в интерактивном удаленном режиме), из них 8 докторов наук (7 человек – очно и 1 - в интерактивном удаленном режиме) по научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против 0.

Председатель диссертационного  
совета 21.1.065.01, директор ФГБУ  
«СПб НИИФ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
Пётр Казимирович Яблонский



Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.065.01,  
доктор медицинских наук, профессор  
Татьяна Ивановна Виноградова

A handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Т. И. Виноградова', written over a horizontal line.

«05» октября 2022 года