

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^{1,2}, А.А. Старшинова³, М.М. Назаренко^{1,5}, Ю.С. Зинченко¹, Е.В. Истомина¹, Е.Н. Беляева^{1,4}, С.Б. Ланда², В.С. Бурдаков², М.В. Павлова³, П.К. Яблонский^{1,3}

THE EFFECTIVENESS OF AUTOLOGOUS COMPOSITION BASED ON DENDRITIC CELLS IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH EXTREMELY DRUG RESISTANCE AFTER AN INEFFECTIVE COURSE OF POLYCHEMOTHERAPY

M.V. Filatov, A.A. Starshinova, M.M. Nazarenko, Yu.S. Zinchenko, E.V. Istomina, E.N. Belaeva, V.V. Burdakov, S.B. Landa, M.V. Pavlova, P.K. Yablonskiy

Несмотря на внедрение новых противотуберкулезных препаратов, проблема лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ МБТ) остается актуальной.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения данной категории больных за счет применения аутологичной композиции на основе активированных специфическим антигеном дендритных клеток.

Материалы и методы исследования. Проспективное исследование, проведенное в 2016–2019 гг., включило 52 пациента, 36 (69,2%) мужчин и 16 (30,8%) женщин, средний возраст $43,2 \pm 1,5$ года. Все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно существующим нормативным документам и рекомендациям. Основную группу составили 25 пациентов (48,1%), которые согласились на проведение иммунотерапии с введением аутологичной композиции с активированными специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10 дендритными клетками на фоне противотуберкулезной терапии. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты исследования. В 70,0% случаев ($n = 14$) у пациентов основной группы побочных реакций на введение суспензии не отмечено. У одного больного (7,2%) зафиксирована общая реакция в виде тремора, озноба после первой инъекции. У 5 (38,7%) пациентов на 8-е и 9-е введение отмечена кожная реакция в местах введения в виде папулы, с окончательной

Despite the introduction of new anti-tuberculosis drugs, the problem of treating tuberculosis patients with a broad drug-resistant pathogen (XDR MBT) remains relevant.

Aim of the study. To increase the effectiveness of treatment of this category of patients using an autologous composition based on dendritic cells activated by a specific antigen.

Research materials and methods. A prospective study conducted in 2016-2019 included 52 patients, 36 (69.2%) men and 16 (30.8%) women, average age 43.2 ± 1.5 years. All patients received anti-tuberculosis therapy in accordance with existing regulatory documents and recommendations. The main group consisted of 25 patients (48.1%) who agreed to immunotherapy with the introduction of an autologous composition with activated specific peptides ESAT-6 and SFP-10 dendritic cells against the background of anti-tuberculosis therapy. Statistical processing of the material carried out using the Statistica 10.0 application software package.

Results. In 70.0% of cases ($n = 14$), there were no adverse reactions to suspension administration in patients of the main group. One patient (7.2%) had a general reaction in the form of tremor, chills after the first injection. In 5 (38.7%) patients on the 8th and 9th administration, a skin reaction was noted at the injection sites in the form of a papule, with a final regression of these changes after 8 weeks. By 18–24 months of the course, anti-tuberculosis therapy in combination with immunotherapy in the first month of treatment allowed to obtain a positive effect according to clinical, bacteriological and radiological data in 64% of cases. It was not possible to obtain this result during

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.

² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова».

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

⁴ СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», г. Санкт-Петербург.

⁵ СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», г. Санкт-Петербург.

регрессией данных изменений через 8 недель. К 18–24 месяцам курса противотуберкулезная терапия в сочетании с иммунотерапией на первом месяце лечения позволила получить положительный эффект по клиническим, бактериологическим и рентгенологическим данным в 64% случаев. Получить данный результат при проведении терапии на прошлых этапах лечения возможности не было. В группе сравнения положительный результат был достигнут только в 45,5% случаев.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют говорить о положительном эффекте комплексного лечения с включением 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 в 64% случаев.

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость, лечение, иммунотерапия, дендритные клетки

Введение

Проблема лечения туберкулеза по-прежнему является актуальной. До настоящего времени в мире отмечается рост туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе в Российской Федерации [18].

По оценкам ВОЗ, в 2018 году во всем мире было выявлено полмиллиона новых случаев устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к рифампицину, из которых более 70% – с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ МБТ). К 2019 году высокий процент глобального бремени туберкулеза с МЛУ МБТ приходился на Индию (27%), Китай (14%), Российскую Федерацию (8%), а также более 50% – на страны бывшего СССР. Несмотря на внедрение новых противотуберкулезных препаратов и схем терапии, была зарегистрирована смерть 214 тысяч больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ МБТ) [20].

Применение с 2015 года новых противотуберкулезных препаратов привело к некоторому повышению эффективности лечения больных с МЛУ МБТ, в 2019 году достигшей 35,7%, однако, по данным ВОЗ, необходимо достигнуть показателя 78% [4]. Низкая эффективность лечения связана с развитием на фоне терапии туберкулеза большого числа нежелательных явлений, которые требуют отмены препаратов [6].

Сегодня остается актуальным поиск альтернативных методов лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, что связано с невозможностью применения схем терапии с включением достаточного количества новых препаратов, а также с наличием выраженного спектра сопутствующей патологии [2].

Более 20 лет в центре внимания находятся исследования с описанием эффективности применения клеточных вакцин на основе дендритных клеток, модифицирующих иммунный ответ больных [3, 15].

therapy at the previous stages of treatment. In the comparison group, a positive result achieved only in 45.5% of cases.

Conclusion. The results of the study suggest a positive effect of complex treatment with the inclusion of immunotherapy with an autologous composition based on dendritic cells in the most severe contingent of patients with pulmonary tuberculosis with broad drug resistance of the pathogen, even with an ineffective course of chemotherapy at the previous stage in 64% of cases.

Keywords: tuberculosis, extremely drug resistance, treatment, immunotherapy, dendritic cells

В экспериментальных исследованиях были получены данные о влиянии дендритных клеток (ДК) на внутриклеточную репликацию вирулентного штамма *M. tuberculosis H₃₇Rv* [19].

В России осуществляли попытки создания лечебных вакцин для лечения туберкулеза [7, 12], которые были основаны на применении антиген активированных дендритных клеток. Впоследствии в Республике Беларусь проводили исследование вакцины на основе дендритных клеток и ее использовали для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ на фоне эффективного курса химиотерапии [1]. Однако наряду с использованием трудоемких методик получения клеток и дальнейшего их выращивания для активации дендритных клеток применяли также туберкулин.

Применение туберкулина могло влиять на иммуногенность вакцины, так как он представляет 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 [8].

Возможность применения антигенов ESAT-6 и SFP-10 в разработке новых методов иммунодиагностики и вакцинопрофилактики позволяет повысить эффективность разработанной суспензии [9, 16].

Поиск новых способов лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя остается актуальным, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

на фоне неэффективного курса химиотерапии с применением аутологичной композиции на основе дендритных клеток.

Материалы и методы исследования

Перспективное исследование проведено с 2016 по 2019 год с участием ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», где осуществлена разработка и дальнейшее получение аутологичной композиции на основе дендритных клеток (АКДК). Набор клинического материала проведен на базах ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, отделения для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» и отделения терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

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

В исследование включали больных туберкулезом легких, бактериовыделителей с широким спектром лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ШЛУ МБТ), повторно получавших терапию с отсутствием эффекта от ее проведения. Не включали в исследование пациентов с отсутствием бактериовыделения, выявленного методом посева на жидких средах, с туберкулезом (-ами), очаговым туберкулезом легких, с генерализованными формами туберкулеза, с ВИЧ-инфекцией, имевших онкологические заболевания, хроническую патологию в стадии обострения, страдавших алкоголизмом и наркоманией, беременных или кормивших грудью пациенток, получавших лучевую, цитостатическую, длительную системную глюкокортикостероидную терапию по поводу сопутствующей патологии.

Всего в исследование было включено 52 пациента, 36 (69,2%) мужчин и 16 (30,8%) женщин, средний возраст составил $43,2 \pm 1,5$ года. Все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно существующим нормативным документам и рекомендациям [5, 13, 14].

Средний срок проведенной повторно терапии до включения в исследование составил в среднем $16,2 \pm 0,5$ месяца. Больным проводили терапию с включением комбинаций из шести-восьми препаратов, которые применяют в лечении туберкулеза легких с ШЛУ МБТ с учетом спектра сохраненной лекарственной чувствительности: инъекционные аминогликозиды – канамицин (Km) и амикацин (Am) и полипептид (капреомицин – Cm), фторхинолоны III поколения – левофлоксацин (Lfx), спарфлоксацин (Sfx), IV поколения – моксифлоксацин (Mfx), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs)/теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид

(Lzd), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx/Clv), кларитромицин (Cl)/азитромицин (Az), имипенем (Imp)/циластатин (Cln), меропенем (Mpm). Препараты назначали согласно переносимости схемы терапии пациентами, с учетом сопутствующей патологии и массы тела.

Все больные имели распространенный двухсторонний деструктивный туберкулез легких без возможности проведения радикального хирургического лечения. В 48,1% (25) случаев имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких, в 30,8% (16) – инфильтративный, в 15,4% (8) – диссеминированный, в 3,8% (2) – кавернозный и в 1,9% (1) случаев – цирротический туберкулез легких. У 3 больных (5,8%) отмечена тотальная лекарственная устойчивость МБТ.

В половине случаев у пациентов имела место сопутствующая патология, а именно хроническая патология сердечно-сосудистой системы в 28,8% (15), в одинаковом проценте случаев – по 13,5% (7) – эндокринной и центральной нервной системы, реже встречалась патология со стороны желудочно-кишечного тракта (9,6%). В 28,8% (15) случаев пациенты имели в анамнезе хронические вирусные гепатиты В и С.

Из 52 пациентов 25 (48,1%) согласились на проведение иммунотерапии с введением аутологичной композиции с активированными специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10 дендритными клетками на фоне противотуберкулезной терапии. Эти пациенты составили основную группу наблюдения (I группа, $n = 25$), остальные пациенты составили группу сравнения – вторая группа (II группа, $n = 27$). Пациенты в группах были сопоставимы по тяжести специфического процесса и длительности терапии. Из II группы после комплексного обследования пять пациентов были исключены в связи с наличием критериев невключения и отказом двух пациентов от участия в исследовании.

Далее были проведены анализ и сравнение полученных на фоне терапии данных комплексного фтизиатрического и дополнительного иммунологического обследования.

Иммунотерапию проводили согласно описанному в заявке на патент способу («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.

У пациентов забирали 60 мл периферической крови в вакутейнеры с цитратом и обрабатывали ее не позднее 36 часов после забора. Полученные дендритные клетки и Т-лимфоциты активировали специфическими пептидами ESAT-6 и SFP-10, далее, после получения суспендированной аутологичной композиции на основе зрелых дендритных клеток в лабораторных условиях, проводили ее введение внутривенно в дозе 1 мл еженедельно десятикратно. Далее оценивали развитие

нежелательных явлений в течение всего периода наблюдения за больными, а также эффективность лечения через 30, 60, 120 и 240 суток, а также через 18–24 месяца после проведенной терапии.

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

Также проводили оценку выраженности симптомов интоксикации и респираторной симптоматики, динамики бактериовыделения с помощью микроскопического исследования мокроты для выявления КУМ методом люминесцентной микроскопии, культурального исследования мокроты (посев материала на плотные и жидкие питательные среды в системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960), оценивали рентгенологическую динамику с помощью рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки.

В динамике после курса терапии у больных определяли изотипы активированных специфическими пептидами ESAT-6/SFP-10 иммуноглобулинов (ИК (иммунные комплексы), IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3) методом динамического светорассеяния, уровень которых должен снижаться на фоне терапии, что в свою очередь подтверждает снижение активности туберкулезной инфекции [14]. Измерения проводили на лазерном корреляционном спектрометре (сертификат RU. С. 39.003. А № 5381) ЛКС-03 (ИНТОКС-МЕД, Россия), который разрешен к применению в медицинской практике.

Положительный результат лечения характеризуется прекращением бактериовыделения и/или получением положительной рентгенологической динамики в виде рассасывания очаговых и/или инфильтративных изменений, а также уменьшением полостей распада легочной ткани.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Метрические показатели представляли в виде среднего и ошибки среднего ($X \pm m$), порядковые – в виде «минимум-максимум», где X – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Оценку достоверности различия метрических показателей проводили с использованием ранговых коэффициентов корреляции Спирмена на основе статистики Стьюдента.

Результаты исследования

В 70,0% случаев ($n = 14$) у пациентов I группы побочных реакций на введение суспензии не отмечено. У одного больного (7,2%) была зафиксирована общая реакция в виде тремора, озноба после первой инъекции. У 5 (38,7%) пациентов на 8-е и 9-е введение отмечена кожная реакция в местах введения в виде папулы, окончательно регрессировавшая через 8 недель.

За время наблюдения пациентов в I группе удалось провести анализ эффективности терапии на всех обозначенных сроках и получить результаты обследования на 18–24 месяца терапии у 14 больных, так как пять выбыли из исследования в связи с прерыванием лечения (3 чел.), развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты (3 чел.) через 120 дней после проведения курса иммунотерапии, к 240 дню наблюдения еще четыре пациента выбыли из исследования и двое были прооперированы.

В группе сравнения (II группа, $n = 27$) через 30 дней от момента включения больных в исследование пять пациентов были направлены на хирургическое лечение, далее, до 18–24 месяцев терапии, проводили анализ 22 больных.

Отдаленные результаты лечения были проанализированы у четырнадцати больных после 240 дней терапии и через год после проведения курса иммунотерапии.

Динамика снижения выраженности интоксикационного синдрома у больных в группах наблюдения представлена в таблице 1.

В I группе симптомы интоксикации не диагностировали чаще уже после первых месяцев иммунотерапии. Данная тенденция стабильно сохранялась до 18–24 месяцев наблюдения. Пациенты в основной группе после первых инъекций отмечали прилив сил, улучшение аппетита, что приводило к

Таблица 1. Динамика снижения интоксикационного синдрома в группах наблюдения

Группа наблюдения	Снижение интоксикационного синдрома (% , n / общее число обследованных)				
	30 дней	60 дней	120 дней	240 дней	18–24 месяца
I группа (основная)	45,0 (9/20)	55,0 (11/20)	60,0 (12/20)	78,6 (11/14)	78,6 (11/14)
II группа (сравнения)	40,7 (11/27)	45,5 (10/22)	54,5 (12/22)	63,6 (14/22)	68,2 (15/22)

прибавке массы тела. Через 30 дней после проведения иммунотерапии пациенты в основной группе в среднем прибавили до $5,0 \pm 0,2$ кг массы тела, что в два раза выше по сравнению с прибавкой массы тела в группе сравнения ($2,3 \pm 0,2$ кг). Очевидно, что имели место определенная настроенность на положительный эффект и мотивация больных, давших согласие на проведение иммунотерапии.

Значимым критерием эффективности терапии является прекращение бактериовыделения (табл. 2).

Таким образом, в основной группе отмечена как положительная динамика по прекращению бактериовыделения, так и снижение выраженности симптомов интоксикации. При этом к 18–24 месяцам практически удалось достигнуть показателей эффективности, рекомендованных ВОЗ (71,4%) [10].

Оценку результатов лучевого комплекса обследования проводили на всех этапах наблюдения больных, включенных в исследование (табл. 3).

Таблица 2. Динамика прекращения бактериовыделения по данным бактериологического обследования в группах наблюдения

Группа наблюдения	Прекращение бактериовыделения по данным бактериологического обследования (% , n / общее число обследованных)				
	30 дней	60 дней	120 дней	240 дней	18–24 месяца
I группа (основная)	0 (0/20)	13,6 (3/20)	45,0 (7/20)	57,1 (8/14)	64,3 (9/14)
II группа (сравнения)	0 (0/27)	9,1 (2/22)	27,3 (6/22)	40,9 (9/22)	45,5 (10/22)

По данным проведенного обследования, на первых этапах исследования положительная рентгенологическая динамика прослеживалась в единичных случаях в обеих группах. Значимых отличий до 240-го дня лечения не наблюдали. При этом следует учитывать, что в половине случаев пациенты до исследования имели изменения в легких, которые не позволяли ожидать существенной динамики в виде закрытия полостей распада. Однако определенные положительные результаты в виде рассасывания очаговых и инфильтративных изменений в легких отмечали, что значимо с учетом отсутствия положительного результата на фоне предшествовавшей противотуберкулезной терапии без проведения иммунотерапии.

Результаты иммунологического исследования изотипов иммуноглобулинов, активированных специфическими пептидами, показывали снижение уровня иммуноглобулинов после проведения иммунотерапии (рис. 1).

Уровень стимулированных специфическим антигеном иммуноглобулинов планомерно снижался к 120-му дню после иммунотерапии. Также снижался – с 6,21 до 4,75 – уровень суммарных иммунных комплексов, которые характеризуют наличие специфического воспаления, а также уровень изотипов специфических IgG1+G3 – с 4,78 до 2,87. Согласно полученным

Таблица 3. Положительная динамика по данным лучевого комплекса обследования в группах наблюдения

Группа наблюдения	Положительная динамика по данным лучевого комплекса обследования (% , n / общее число обследованных)				
	30 дней	60 дней	120 дней	240 дней	18–24 месяца
I группа (основная)	0 (0/20)	10,0 (2/20)	20,0 (4/20)	42,8 (6/14)	50,0 (7/14)
II группа (сравнения)	0 (0/27)	0 (0/22)	18,2 (4/22)	36,4 (8/22)	40,9 (9/22)

данным, у лиц с латентной туберкулезной инфекцией уровень IgG1+G3 не превышал показателя 3,3 [17].

Данные иммунологические показатели могут служить критерием снижения активности туберкулезной инфекции после проведенной терапии на фоне проводимой далее противотуберкулезной терапии. Повышение уровня специфических комплексов и изотипов иммуноглобулинов будет свидетельствовать о нарастании активности специфического воспаления.

К 18-24 месяцам курса противотуберкулезная терапия в сочетании с иммунотерапией на первом месяце лечения позволила получить положительный эффект по данным клинического, бактериологического и рентгенологического обследований в 64% случаев. Получить данный результат при проведении терапии на прошлых этапах лечения возможности не было. В группе сравнения положительный результат был достигнут только в 45,5% случаев.

Согласно отдаленным результатам, в основной группе 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

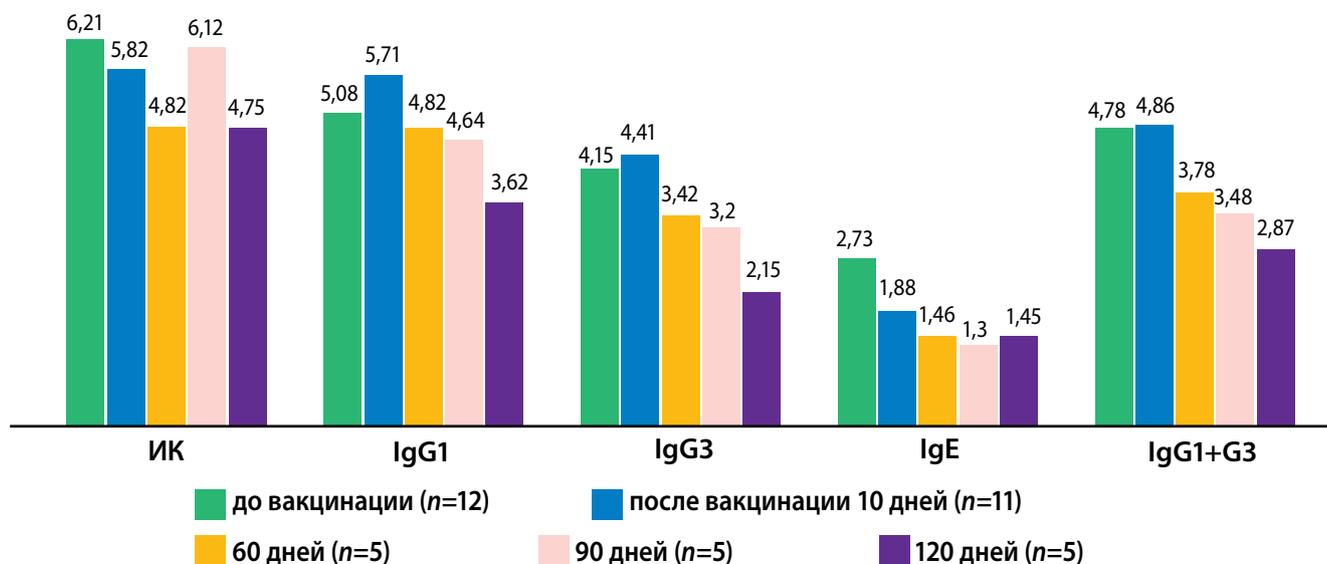


Рис. 1. Динамика уровня специфических иммунных комплексов и изотипов иммуноглобулинов в точках обследования через 10, 60, 90 и 120 дней после проведения иммунизации

в третью группу диспансерного учета (14,3%), у двух больных отмечали прогрессирование специфического процесса после 24 месяцев повторного курса терапии (14,3%), трем пациентам было проведено хирургическое лечение с последующим продолжением терапии.

Клинический пример

Пациент С.А.В. (58 лет) поступил в стационар с диагнозом «фиброзно-кавернозный туберкулез легких с бактериовыделением (МБТ (+) и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ МБТ) (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 в течение 7 месяцев с положительной динамикой, 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, там же больной лечился с 21.07.2015 по 26.04.2016 г. с химиотерапией по IV режиму, с отрицательной динамикой; хирургическое лечение показано не было с учетом распространенности процесса и выраженной сердечно-сосудистой патологией. Спектр лекарственной устойчивости МБТ расширился до ШЛУ (данные об устойчивости также к капреомицину), 26.04.2016 г. переведен для продолжения лечения в противотуберкулезный диспансер. Инвалид II группы. Прове-

денное обследование: МБТ 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 иммунотерапии суспендированной композицией на основе дендритных клеток (10 введений еженедельно, на фоне противотуберкулезной терапии).

Через 60 дней после проведения иммунотерапии у пациента отмечена прибавка в весе 3 кг, симптомы интоксикации не определялись. Получен первый отрицательный результат по данным микроскопии. Далее, через 120 дней, получены отрицательные результаты посевов по данным бактериологического обследования. Полученная динамика сохранялась и к 240 дням терапии и далее – через год после иммунотерапии.

На контрольных рентгенограммах на 30-е, 60-е, 120-е и 240-е сутки отмечена умеренная положительная динамика процесса с рассасыванием части специфических изменений, уменьшение полостей распада (рис. 2).

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 назначить противорецидивное лечение.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, можно говорить о получении положительного эффекта от проведенного комплексного лечения при осуществлении иммунотерапии аутологичной композиции на основе дендритных



а



б

Рис. 2. Динамика рентгенологического обследования у пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: а – рентгенограмма до проведения иммунотерапии; б – рентгенограмма через 120 дней после иммунотерапии

клеток у наиболее тяжелого контингента больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя даже при неэффективном курсе химиотерапии на предыдущем этапе. Вероятно, имеет место повышение приверженности к лечению больных даже с прогрессированием специфического процесса на фоне проведения стандартной терапии.

Применение иммунологических критериев оценки активности туберкулезной инфекции может служить дополнительным положительным прогностическим фактором эффективности терапии на фоне противотуберкулезного лечения при снижении уровня специфических иммуноглобулинов. При

этом повышение уровня иммуноглобулинов свидетельствует о прогрессировании процесса, а также о необходимости смены схемы терапии или ее усиления путем добавления препаратов. Данное направление с разработкой и внедрением методов иммунотерапии может быть продолжено с целью получения больших результатов лечения у больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также при внелегочных локализациях специфического процесса, сопровождающегося выраженным иммуносупрессивным состоянием иммунного ответа.

Литература

1. Гончаров А.Е., Титов Л.П., Скрыгин А.Е., Шпаковская Н.С., Солодовникова В.В., Романова И.В., Антонова Н.П., Коваленко Д.Г., Метелица Л.П., Ветушко Д.А., Скрыгина Е.М. Адьювантная терапия туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью вакциной на основе дендритных клеток // *Медицинские новости*. – 2014. – № 12. – С. 67-72.
2. Ершова Е.С., Турик А.Л., Павлова М.В., Локтева И.А., Ревякин Е.А., Лушина О.В., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Анисимова А.И., Яблонский П.К. Нежелательные явления при лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Медицинский альянс*. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 16-24.
3. Ильницкая А.С., Данилова А.Б., Балдуева И.А. Иммунотерапия на основе дендритных клеток в лечении рака мочевого пузыря // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 16–23. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-16-23.
4. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 7-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
5. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951. – Система ГАРАНТ. [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 01.12.2021).
6. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Ершова Е.С., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Витовская М.Л., Догонадзе М.З., Старшинова А.А., Гришко А.Н., Яблонский П.К. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 115-121. doi:10.17816/RCF182115-121.
7. Сенников С.В., Якушенко Е.В., Шевченко Ю.А., Лаушкина Ж.А., Свительник А.В., Козлов В.А. Способ создания аутологичной вакцины для лечения туберкулеза // *Патент на изобретение RU 2372 936*. – 10.08.2009.
8. Слогоцкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // *Туберкулез и болезни легких*. – 2013. – № 5. – С. 39-46.
9. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 58-65.
10. Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В., Филатов М.В., Денисова Н.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Бурдаков В.С., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Способ прогнозирования развития туберкулеза у здоровых лиц // *Патент на изобретение RU 2707571 С1*. – 28.11.2019. Заявка № 2018136193 от 12.10.2018.
11. Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В., Басанцова Н.Ю., Филатов М.В., Беляева Е.Н., Назаренко М.М., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Павлова М.В., Алексеев Д.Ю., Кудлай Д.А., Яблонский П.К. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2019. – № 3. – С. 33-39.
12. Теплова Н.В., Волгушев С.А., Ефимова Л.В., Оглоблин В.П. Способ создания аутологичной вакцины для лечения туберкулеза. WO/2014/007667. – 2014. [Электронный ресурс] URL: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=WO2014007667> (Дата обращения 01.12.2021).
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью. – М., 2015. – 26 с.
14. Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 240 с.
15. Alyahya S.A., Nolan S.T., Smith C.M., Bishai W.R., Sadoff J., Lamichhane G. Immunogenicity without efficacy of an adenoviral tuberculosis vaccine in a stringent mouse model for immunotherapy during treatment // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – N. 5: e0127907.
16. Coppola M., Ottenhoff T.Hm. Genome wide approaches discover novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens as correlates of infection, disease, immunity and targets for vaccination // *Semin. Immunol.* – 2018. – Vol. 39. – P. 88-101. doi: 10.1016/j.smim.2018.07.001.
17. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. – Geneva: WHO, 2017. – 250 p.

18. Global tuberculosis report 2020. – World Health Organization, 2020. – 232 p.
 19. Tailleux L., Neyrolles O., Honore-Bouakline S., Perret E., Sanchez F., Abastado J.P., Lagrange P.H., Gluckman J.C., Rosenzweig M., Herrmann J.L. Constrained intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 15. – N. 170. – P. 1939-1948.
 20. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – 2019. – 99 p.

Сведения об авторах

Филатов Михаил Валентинович – старший научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной биологии, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова», кандидат биологических наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

e-mail: fil_53@mail.ru

Старшинова Анна Андреевна – ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики Санкт-Петербургского государственного университета, доктор медицинских наук

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

e-mail: starshinova_777@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

Назаренко Михаил Михайлович – врач-фтизиатр, начальник медицинской части Пушкинского противотуберкулезного диспансера

Адрес: 196602, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Павловское шоссе, д. 14

e-mail: drpultone@yandex.ru

Зинченко Юлия Сергеевна – врач-пульмонолог, младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

Тел. +7 (921) 373-45-18

e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Истомина Евгения Викторовна – врач-пульмонолог, врач-фтизиатр ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

Тел. +7 (812) 579-22-63

e-mail: albert.evgeniya@mail.ru

Беляева Екатерина Николаевна – заведующая отделением для лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»

Адрес: 194214, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 93

Тел. +7 (931) 303-17-60

e-mail: ekaterina_83@bk.ru

Ланда Сергей Борисович – старший научный сотрудник лаборатории медицинской биофизики, лаборатория клеточной биологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова», кандидат биологических наук

Адрес: 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

e-mail: sergey.landa@gmail.com

Бурдаков Владимир Станиславович – младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова»

Адрес: 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

e-mail: burdakov_vs@mail.ru

Павлова Мария Васильевна – ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

e-mail: mv@spbniif.ru

Яблонский Петр Казимирович – декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, директор «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru