

Использование аддитивных технологий с целью повышения приверженности лечению, увеличения эффективности химиотерапии и коррекции показателей тревоги и депрессии среди больных деструктивным туберкулезом легких

А.Г. Наумов^{✉1,2}, А.С. Шпрыков¹, М.А. Долгова², Н.В. Фомина^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород, Россия;

³ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Актуальность. В настоящее время «золотого стандарта» в вопросах коррекции приверженности лечению больных туберкулезом (ТБ) и ее адекватной оценки не существует. В данной научной работе представлен опыт применения метода трехмерной реконструкции легких (ТМРКЛ), который использовали среди пациентов с ТБ для модификации их уровня приверженности, а также для увеличения эффективности лечения и изменения показателей тревоги и депрессии.

Цель. Дать краткую характеристику уровню приверженности лечению и общей эффективности химиотерапии (ХТ) впервые выявленных больных ТБ по данным отделения для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД. Повысить уровень приверженности лечению и увеличить эффективность ХТ впервые выявленных больных деструктивными формами ТБ легких (ТБЛ) с помощью аддитивных технологий методом ТМРКЛ. Оценить и скорректировать динамику проявлений симптомов тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивными формами ТБЛ с помощью аддитивных технологий методом ТМРКЛ.

Материалы и методы. В основу исследования положен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения впервые выявленных больных с деструктивными формами ТБЛ (167 человек), которые наблюдались в ГБУЗ НО НОКПД. Пациентов, включенных в исследование, разделили на 2 группы. Пациентам 1-й группы изготовлены легочные модели, среди них проводили анкетирование с помощью опросника MMAS-4 и шкалы HADS. Для пациентов 2-й группы легочные модели не изготавливали, анкетирование не проводили.

Результаты. По итогам исследования в отделении для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД (период наблюдения с 2016 по 2020 г.) обнаружена негативная тенденция в увеличении количества самовольных уходов из структурного подразделения и нарушений режима среди пациентов. Эффективным курс полихимиотерапии был признан в 1-й группе (по показателю бактериовыделения) у 93,0% (64/69) пациентов, а во 2-й группе (показатель тот же) – у 67,3% (66/98); $\chi^2=16,940$, $df=1$; $p<0,001$. Наибольшее число абациллированных больных наблюдалось в 1-й группе. В случае демонстрации пациентам трехмерных анатомических тактильных моделей легких (ТМАТМЛ) вероятность закрытия полостей распада возрастала на 32,2% (γ -критерий=-0,322; $p=0,034$). Отсутствие факта демонстрации персонализированных ТМАТМЛ (пТМАТМЛ) способствовало увеличению возникновения неблагоприятия в исходе терапии на 77,2% (γ -критерий=-0,772; $p<0,001$). Шанс достижения эффективного курса ХТ был выше в 4,2 раза среди больных 1-й группы (отношение шансов 4,267, 95% доверительный интервал 1,523–11,953). В случае отсутствия данных о взаимодействии пациента с пТМАТМЛ увеличивался риск нарушения режима на 47,6% (γ -критерий=-0,476; $p=0,020$). После применения среди пациентов 1-й группы пТМАТМЛ у них возрос уровень приверженности лечению (по данным опросника MMAS-4) с результатом 4 балла [4; 4] – максимальный балл опросника MMAS-4 – ($W=2278$, $Z=-7,267$; $p<0,001$) и существенно снизилась психологическая нагрузка (по данным шкалы HADS) с результатом 7 баллов [5; 10] – «отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии» ($W=2405$, $Z=-7,165$; $p<0,001$).

Заключение. Применение аддитивных технологий в противотуберкулезной организации позволило усовершенствовать профиль приверженности больных ТБ полихимиотерапии, увеличить эффективность лечения, скорректировать показатели тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивным ТБЛ.

Ключевые слова: туберкулез, реконструкция, легкие, приверженность, эффективность лечения, симптомы, тревога, депрессия

Для цитирования: Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Долгова М.А., Фомина Н.В. Использование аддитивных технологий с целью повышения приверженности лечению, увеличения эффективности химиотерапии и коррекции показателей тревоги и депрессии среди больных деструктивным туберкулезом легких. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):199–207. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202743

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Наумов Алексей Георгиевич** – ассистент каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-фтизиатр отд-ния для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД.
E-mail: naumov_a@pimunn.net

Шпрыков Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ.
E-mail: shprykov_a@pimunn.net

Долгова Марина Александровна – зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ НО НОКПД.
E-mail: dolgova.marina65@yandex.ru

Фомина Наталья Вячеславовна – канд. психол. наук, доц., доц. каф. общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПИМУ, доц. каф. специальной педагогики и психологии ФГБОУ ВО «НГПУ им. К. Минина». E-mail: fominatalya@yandex.ru

✉ **Alexey G. Naumov** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: naumov_a@pimunn.net; ORCID: 0000-0003-0412-6877

Alexander S. Shprykov – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: shprykov_a@pimunn.net; ORCID: 0000-0002-2780-6704

Marina A. Dolgova – Deputy Chief doctor, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: dolgova.marina65@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8046-3114

Natalia V. Fomina – Cand. Sci. (Psychol.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University, Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University. E-mail: fominatalya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0290-7549

The use of additive technologies to increase adherence to treatment, increase the efficiency of chemotherapy and correction of indicators of anxiety and depression among patients with destructive pulmonary tuberculosis

Alexey G. Naumov^{✉1,2}, Alexander S. Shprykov¹, Marina A. Dolgova², Natalia V. Fomina^{1,3}

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

³Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. Currently, there is no «golden standard» in terms of correction of adherence to treatment of patients with tuberculosis and its adequate assessment. This paper presents the experience of applying the 3D lung reconstruction method, which was used among patients with tuberculosis to modify their level of adherence, as well as to increase the effectiveness of treatment and change the indicators of anxiety and depression.

Aims. To give a brief description of the level of adherence to treatment and the overall effectiveness of chemotherapy in newly diagnosed patients with tuberculosis according to the data of the department for patients with respiratory tuberculosis of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. To increase the level of adherence to treatment and increase the effectiveness of chemotherapy in newly diagnosed patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis using additive technologies using the method of three-dimensional reconstruction of lung tissue. To assess and correct the dynamics of manifestations of symptoms of anxiety and depression among newly diagnosed patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis using additive technologies using the method of three-dimensional reconstruction of lung tissue.

Materials and methods. The present work is based on a retrospective-prospective analysis of the results of treatment of newly diagnosed patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis (167 people), who were observed in the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. The patients included in the study were divided into two groups. For patients of the 1st group, lung models were made, among them a questionnaire was conducted using the MMAS-4 questionnaire and the HADS scale. For patients of the 2nd group, lung models were not made, and no survey was conducted.

Results. According to the results of the study in the department for patients with respiratory tuberculosis of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (observation period from 2016 to 2020), a negative trend was found in an increase in the number of unauthorized departures from the structural unit and violations of the regimen among patients. A course of polychemotherapy was recognized as effective in the 1st group (in terms of bacterial excretion) in 93.0% of patients (64/69), and in the 2nd group (the same indicator) – in 67.3% (66/98); $\chi^2=16.940$, $df=1$; $p<0.001$. The largest number of abacilated patients was observed in the 1st group. In the case of showing patients three-dimensional anatomical tactile models of the lungs, the probability of closing decay cavities increased by 32.2% (γ -test=-0.322; $p=0.034$). The absence of the demonstration of personalized three-dimensional anatomical tactile models of the lungs contributed to an increase in the occurrence of disadvantage in the outcome of therapy by 77.2% (γ -test=-0.772; $p<0.001$). The chance of achieving an effective course of chemotherapy was 4.2 times higher among patients of the 1st group (odds ratio 4.267, 95% confidence interval 1.523–11.953). In the absence of data on the patient's interaction with the tactile pulmonary model, the risk of noncompliance increased by 47.6% (γ -test=-0.476; $p=0.020$). After the use of three-dimensional anatomical tactile models of the lungs among patients of the 1st group, their level of adherence to treatment increased (according to the MMAS-4 questionnaire) with a result of 4 points [4; 4] – maximum score of the MMAS-4 questionnaire – ($W=2278$, $Z=-7.267$; $p<0.001$) and the psychological load significantly decreased (according to the HADS scale) with a score of 7 points [5; 10] – «no significant symptoms of anxiety and depression» ($W=2405$, $Z=-7.165$; $p<0.001$).

Conclusion. The use of additive technologies in the anti-tuberculosis organization has made it possible to improve the profile of adherence of tuberculosis patients to polychemotherapy, increase the effectiveness of treatment, and correct indicators of anxiety and depression among newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, reconstruction, lungs, adherence, treatment effectiveness, symptoms, anxiety, depression

For citation: Naumov AG, Shprykov AS, Dolgova MA, Fomina NV. The use of additive technologies to increase adherence to treatment, increase the efficiency of chemotherapy and correction of indicators of anxiety and depression among patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):199–207. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202743

Вопросы, связанные с разработкой и усовершенствованием подходов коррекции уровня приверженности больных туберкулезом (ТБ) противотуберкулезной химиотерапии (ПТБХТ), не прекращают быть актуальными и значимыми в эпоху снижения эпидемиологической напряженности по ряду ключевых показателей специфического процесса во многих странах мира, включая Российскую Федерацию.

Согласно модели, представленной в публикации И.А. Васильевой и соавт. [1], показатель заболеваемости ТБ всего населения, проживающего на территории России, в 2021 г. мог составить 32,3 на 100 тыс. человек при рассчитанном предварительном значении 31,1 на 100 тыс. человек. Уровень смертности от ТБ в России в 2021 г. не должен был превысить показателя 4,3 на 100 тыс. человек [1].

Несмотря на убедительную позитивную эпидемиологическую динамику по ТБ, вызывают настороженность некоторые тенденции, характеризующиеся увеличением числа регистраций больных коинфекцией (ТБ/ВИЧ-инфекция) [2–6], изменением соотношения среди больных ТБ органов дыхания с бактериовыделением в пользу лиц с множе-

ственной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой ЛУ (ШЛУ) возбудителя [2, 7], довольно неудовлетворительными результатами лечения больных ТБ [8–12].

За долгие годы отечественная фтизиатрия как наука аккумулировала большое количество данных о проблеме приверженности больных ТБ ПТБХТ и о методах ее корригирования.

Еще в 1980-х годах профессор А.Г. Хоменко старался акцентировать внимание фтизиатров на важности осуществления контроля за проведением полихимиотерапии (ПХТ), предотвращения отрывов больных от медицинского учреждения и преждевременного прекращения пациентами приема противотуберкулезных препаратов (ПТБП).

С.М. Княжецкий в руководстве по ТБ органов дыхания (1972 г.) полагал, что решение проблемы контроля за приемом антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью лежит в широкой разъяснительной работе среди больных с привлечением к ней широкого круга общественности.

В некоторых городах СССР противотуберкулезные организации выдавали и продлевали больничные листы неработающим пациентам только лишь в том случае, если они являлись к медицинской сестре и в ее присутствии принимали назначенные врачом-фтизиатром лекарства.

Однако на фоне проводимых мероприятий по укреплению приверженности пациентов с туберкулезной инфекцией ПТБХТ советские специалисты, такие как Е.А. Гинзбург и И.Г. Шкловская (1964 г.), Д.Д. Асеев (1965 г.), проанализировав случаи заболевания ТБ в различных клиниках города Москвы, пришли к выводу, что регулярный прием препаратов наблюдался не более чем у 50% пациентов. Такие же невысокие цифры регистрировали и зарубежные коллеги того времени W. Fox (1958 г.), J. Nyboe и соавт. (1963 г.).

В современной России показатели приверженности ХТ, к сожалению, оставляют желать лучшего и практически сопоставимы (в некоторых регионах) с показателями исследования советского периода. Например, по данным Б.И. Гельцера и соавт. [13], пациенты, страдающие ТБ, по разным причинам не принимали назначенные им ПТБП в более чем 10% случаев.

Важно отметить, что среди больных ТБ довольно часто наблюдаются состояние стресса [14] и признаки стигматизации со стороны общества [15, 16]. Данные феномены неминуемо приводят к появлению у пациентов противотуберкулезных учреждений страха социальной изоляции, тревожности [17, 18], нарушению эмоционального состояния и депрессивным расстройствам [19]. Еще Г.Р. Рубинштейн в пособии для студентов и врачей (1948 г.) писал следующее: «Неизмеримо большее значение для судьбы туберкулезного больного в эпоху тяжелых потрясений и переживаний имеют в первую очередь факторы нервно-психогенного порядка. Эти факторы, несомненно, доминируют над всеми остальными, они же накладывают особую печать на течение определенных злокачественных форм легочного туберкулеза». Конечно, перечисленные психосоциальные особенности могут влиять неблагоприятным образом на приверженность режиму ПХТ и общую эффективность лечения специфического процесса [20–22].

Считается, что более 80% впервые выявленных пациентов с установленным диагнозом ТБ испытывают выраженные невротические расстройства [23].

Одним из способов модернизации профиля приверженности ПТБП является использование аддитивных технологий, которые начали постепенно распространяться в медицинской среде и получили свое признание у различных исследователей [24–28].

Применение аддитивных технологий, наравне с известными инновационными подходами в коррекции уровня приверженности больных ТБ ПТБХТ [29–33], позволит, по мнению авторов, при предположительно относительно незначительной стоимости внедрения улучшить эффективность терапии за счет сохранения комплаентности к ПТБП, а также уменьшить проявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов противотуберкулезных учреждений.

Цели исследования:

- 1) дать краткую характеристику уровню приверженности лечению и общей эффективности ХТ впервые выявленных больных ТБ по данному отделению для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД;
- 2) повысить уровень приверженности лечению и увеличить эффективность ХТ впервые выявленных больных деструктивными формами ТБЛ с помощью аддитивных технологий методом трехмерной реконструкции легких (ТМРКЛ);
- 3) оценить и скорректировать динамику проявлений симптомов тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивными формами ТБЛ с помощью аддитивных технологий методом ТМРКЛ.

Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективно-проспективный анализ (комбинированное исследование) результатов лечения больных (квотная выборка) с деструктивными формами легочного ТБ, которые наблюдались в ведущей противотуберкулезной организации Нижегородской области ГБУЗ НО НОКПД в период с 09.06.2017 по 17.08.2023 включительно (поперечное исследование).

Минимальный объем выборки для исследования рассчитан с помощью метода К.А. Отдельновой [подробнее см.: 34]. Для контроля над конфаундерами (вмешивающимися факторами) использовали многофакторный линейный регрессионный анализ. В исследовании применили критерии включения и исключения с целью формирования репрезентативной выборки.

Критериями включения пациентов в исследование стали: возраст пациентов – от 15 до 59 лет, отсутствие инвалидности, отсутствие пенсионного статуса, впервые выявленный ТБ, отсутствие данных о прогрессировании либо о рецидиве специфического процесса, наличие деструктивных изменений в легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), назначение курса ХТ (интенсивная фаза лечения) в зависимости от лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя, получение информированного добровольного согласия больных на проведение анкетирования и создание ТМРКЛ.

Критериями исключения пациентов из исследования стали: возраст пациентов младше 15 лет или старше 59 лет, наличие пенсионного статуса, наличие группы инвалидности, не поставлен диагноз ТБ, рецидив ТБ, прогрессирование ТБ, верифицирована внелегочная форма ТБ, верифицирован микобактериоз или иное инфекционное заболевание, отсутствие скialogических сведений о наличии деструктивного процесса в легочной ткани, отсутствие данных о получении курса ХТ по поводу туберкулезного процесса, письменный отказ от всех или части элементов исследования.

Согласно предложенной совокупности критериев в исследование привлечено 167 больных.

Пациентов, включенных в исследование, разделили на 2 группы. Каждый пациент с целью формирования «базового» (нативного) уровня приверженности получал специально разработанную памятку с информацией о заболевании, правах и обязанностях, перечне обязательных методов исследования, сроках контроля результативности терапии и важности приема ПТБП.

В 1-ю группу вошли 69 человек (проспективная группа). Для них изготавливали на основе данных КТ ОГК и демонстрировали им в процессе беседы до начала лечения персонализированные трехмерные анатомические тактильные модели легких (пТМАТМЛ). Среди участников группы проводили анкетирование с применением опросника Морриски-Грина (ММАС-4) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) до получения 1-й дозы противотуберкулезных химиопрепаратов, затем повторно через 30 доз.

Во 2-ю группу вошли 98 человек (ретроспективная группа). Участникам пТМАТМЛ не изготавливали и не демонстрировали. Анкетирование с применением опросника ММАС-4 и шкалы HADS при получении 1-й дозы химиопрепаратов и повторно через 30 доз не проводили.

Временной интервал для оценки приверженности ПТБХТ и динамики проявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов выбран в соответствии с опытом специалистов ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» [35].

Для построения пТМАТМЛ использовали протокол (с пометкой на лицевой стороне протокола – «оценка приверженности лечению»), технологическую последовательность, программное обеспечение и оборудование, ранее представленные в печати [24]. В качестве сырья для

3D-принтера применяли темно-серый и белый полилактид (PLA-пластик) компаний Ultimaker (Ultimaker B.V., Utrecht, Нидерланды) и Bestfilament (Россия, ИП Берчук Денис Юрьевич).

Оценка эффективности ХТ осуществлялась по признаку наличия или отсутствия бактериовыделения. Дополнительно проанализированы следующие показатели: количество принятых доз, количество проведенных в стационаре койко-дней (длительность терапии в стационаре), наличие или отсутствие полостей деструкции в легочной ткани, количество случаев нарушений режима лечения и отказов от терапии, длительность прерывания терапии.

Уровень приверженности больных ТБ лечению оценивали по результатам (количеству набранных баллов) опросника MMAS-4, динамику психологического состояния больных ТБ анализировали с помощью шкалы HADS (количество набранных баллов).

Приверженными терапии считали пациентов, набравших 4 балла, недостаточно приверженными при получении ими 3 баллов и не приверженными при количестве баллов от 1 до 2 [36, 37].

Интерпретация результатов шкалы HADS, состоящей из двух субшкал, осуществлялась с помощью следующей градации: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [38, 39].

Анализ статистических данных осуществлялся с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 64-bit (IBM Corp., США) в среде операционной системы Windows 10 Pro 64-bit (версия 21H1, сборка 19043.1320; Microsoft Corp., США). Изучение принадлежности выборок к нормальному распределению организовывалось с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, асимметрии (As) и эксцесса (E); построения графика квантилей (Q-Q plot).

При неподчинении собранных статистических сведений закону нормального (Гауссова) распределения использовали для дальнейших расчетов непараметрические критерии анализа.

Оценку статистических различий между группами (количественные данные) реализовывали с помощью U-критерия Манна–Уитни (U-test), критерия Уилкоксона (W), коэффициентов корреляции Пирсона (r_p), Спирмена (r_s) и Кендалла (τ) с расчетом их доверительных интервалов (ДИ) при значении доверительной вероятности 0,95. Оценку силы связи коэффициентов корреляции осуществляли с помощью шкалы Чеддока с расчетом коэффициентов детерминации (R^2).

Для анализа количественных данных, которые были распределены нормально, использовали параметрический критерий анализа – непарный t-критерий Стьюдента.

Для выявления статистических различий (качественные данные) между выборками применяли таблицы сопряженности, критерий ϕ^2 (Phi-square) для оценки силы связи между номинальными переменными при построении четырехпольных таблиц, критерий χ^2 Пирсона (χ^2 -square), точный критерий Фишера (F-test) в случае, если ожидаемое явление принимало значение менее 5, γ -критерий Гудмана–Краскела, критерий тау-b (τ -b) Кендалла, критерий тау-c (τ -c) Стюарта, асимметричный d-критерий Сомерса, отношение шансов (ОШ) с расчетом его 95% ДИ.

Расчет ДИ для частот (качественные данные) осуществлялся с помощью метода Клоппера–Пирсона.

Для прогнозирования значения зависимой переменной по известным значениям независимой переменной использовали однофакторный линейный регрессионный анализ с расчетом критерия Дарбина–Уотсона (проверка соблюдения условий независимости наблюдений), F-критерия (проверка значимости модели) и оценкой R^2 .

Полученные количественные данные (непараметрические критерии) представлены в тексте в виде $Me [Q_1; Q_3]$, отражающих Me – медиану и $[Q_1; Q_3]$ – межквартильный интервал.

Для оценки минимального и максимального возраста использовался межквартильный размах с отражением в тексте в виде $Me [Min-Max]$, где Me – медиана и $[Min-Max]$ – межквартильный размах.

Нормально распределенные данные представлены в тексте в виде $M \pm Sd$ (95% ДИ), где M – среднее арифметическое, Sd – стандартное отклонение, 95% ДИ с указанием нижней и верхней границы.

Полученные качественные данные представлены в тексте в виде $P \pm \sigma P$ (95% ДИ), где P – процентная доля, σP – стандартное отклонение процентной доли, 95% ДИ с указанием нижней и верхней границы.

Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всего за 5-летний период анализа (с 2016 по 2020 г.) через отделение для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД прошло свыше 800 пациентов (804), из них диагноз ТБ удалось верифицировать у более чем 780 больных (787). Несмотря на внушительные цифры, в отделении ГБУЗ НО НОКПД обнаружена негативная тенденция в увеличении количества самовольных уходов из структурного подразделения и нарушений режима среди пациентов [максимальный показатель в 2020 г. – свыше 26% общего числа выбывших (выбыло 139 пациентов), минимальный показатель в 2017 г. – 7,5% общего числа выбывших (выбыло 159 пациентов)]. Систематизировать причины, которые подвели больных к таким решениям, проблематично. В архивной медицинской документации подобные ситуации освещаются достаточно субъективно и скудно. Достоверно известно, что некоторые пациенты, часто без объяснения, отказывались от предложенных им видов медицинских манипуляций (в том числе от приема любых лекарственных средств), другие нередко находились в состоянии алкогольного опьянения перед началом ХТ или в процессе ее проведения, отдельные больные не хотели соглашаться со своим диагнозом и планировали обращаться в другие учреждения и инстанции.

Наравне с указанным недостаточным уровнем приверженности госпитализированных больных ТБ в отделение ГБУЗ НО НОКПД подобранному лечению, что проявлялось в виде самовольных уходов и нарушений режима, общая эффективность терапии (эффективно законченный курс лечения) оставляла желать лучшего и нуждалась в корректировании. Так, в 2020 г. эффективно закончили курс терапии среди впервые выявленных больных (107 пациентов) лишь 51 человек – 47,7%. В предыдущие годы этот показатель не превышал 67%. В отделении наблюдался высокий процент не закрывшихся полостей распада: максимальный показатель зафиксирован в 2016 г. – 40,7% (более 40 человек) от закончивших лечение больных с деструкциями (103 пациента). Показатель абациллирования менее подвержен серьезным изменениям и находился, несмотря на эпидемию COVID-19, которая внесла свои коррективы в работу противотуберкулезных учреждений, в пределах 81% за все годы наблюдений.

В исследовании приняли участие 167 пациентов, из них 57 (34,1%) женщин, 110 (65,9%) мужчин. Медиана возраста всех больных составила 40 [16–59] (критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией по Лиллиефорсу; $p=0,003$, $As=-0,245$, $E=-0,644$); рис. 1.

Среди всех участников исследования трудоустроены (работали в государственных или частных учреждениях) – 75 (44,9%) человек, не работали – 87 (52,1%) человек, проходил обучение в школе – 1 (0,6%) человек, в колледже –

Таблица 1. Распределение клинических форм ТБ органов дыхания среди исследуемых больных

Клинические формы	Общее число		1-я группа (n=69)		2-я группа (n=98)		p*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный ТБЛ	122	73	50	30	72	43	p>0,05 (U=3288, Z=-0,390; p=0,696)
Диссеминированный ТБ	37	22,2	13	7,8	24	14,4	
Генерализованный ТБ	4	2,4	4	2,4	-	-	
Одиночная туберкулема	2	1,2	1	0,6	1	0,6	
Кавернозный ТБ	2	1,2	1	0,6	1	0,6	
Всего	167	100	69	41,4	98	58,6	

*p рассчитывалась с помощью критерия Манна-Уитни (сравнение рангов).

Таблица 2. Показатели статуса бактериовыделения и наличия полостей распада у пациентов 1 и 2-й группы

Группа	Бактериовыделение до начала лечения, абс. (%)		Полости распада до начала лечения, абс. (%)	p*
	наличие	отсутствие		
1-я (n=69)	69 (41,3)	-	69 (41,3)	1) для пары «статус бактериовыделения – номер группы» p>0,05 (χ²=2,771, df=1; p=0,096); 2) для пары «наличие полостей распада – номер группы» рассчитать p невозможно, так как наличие полостей распада до лечения – константа
2-я (n=98)	94 (56,2)	4 (2,5)	98 (58,7)	
Всего	163 (97,5)	4 (2,5)	167 (100)	

*p рассчитывалась с помощью критерия χ² Пирсона.

3 (1,8%) человека, в вузе – 1 (0,6%) человек. Сопутствующая патология отмечена у 159 (95,2%) пациентов, у 8 (4,8%) больных она отсутствовала.

В 1-й группе были 21 (30,4%) женщина и 48 (69,6%) мужчин; медиана возраста 40 [16–59]. Во 2-й группе женщин было 36 (36,7%), мужчин – 62 (63,3%); медиана возраста 40 [17–59]. При использовании критериев χ² Пирсона и φ² статистически значимых различий между группами по половому параметру обнаружено не было (χ²=0,715, df=1; p=0,398), сила взаимосвязи (значение φ²=0,065) незначительная. Похожие результаты при изучении возрастного параметра получены с помощью критерия Манна-Уитни (U=3142, Z=-0,777; p=0,437).

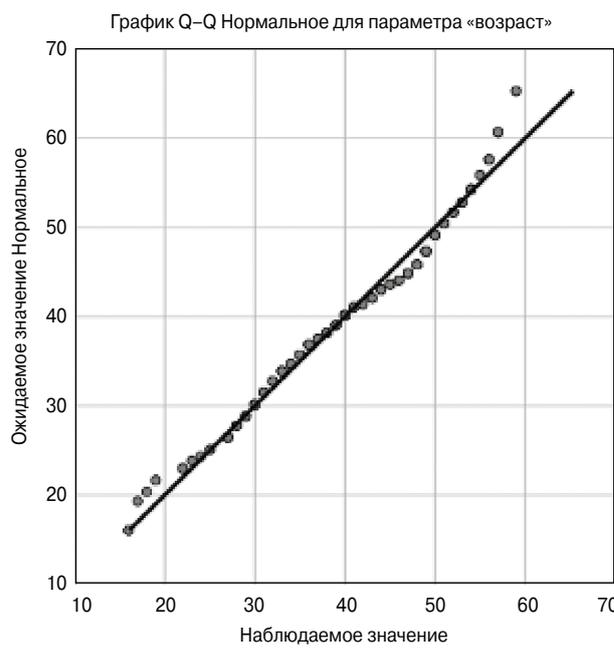
У всех пациентов туберкулезный процесс носил деструктивный характер. У 122 (73%) пациентов поставлен диагноз «инфильтративный ТБЛ» (преобладающая форма). Диссеминированный ТБ зарегистрирован у 37 (22,2%) больных, генерализованный ТБ – у 4 (2,4%) пациентов, одиночная туберкулема – у 2 (1,2%) пациентов и кавернозный ТБ – у 2 (1,2%) больных; табл. 1.

Таблица 3. ЛЧ возбудителя ТБ у пациентов 1 и 2-й группы

Группа	ЛЧ возбудителя ТБ, абс. (%)					p*
	ЛЧ	монорезистентность	полихимиорезистентность	МЛУ	ШЛУ	
1-я (n=69)	24 (14,3)	4 (2,4)	6 (3,6)	31 (18,5)	3 (1,8)	p>0,05 (U=2910, Z=-1,637; p=0,102)
2-я (n=98)	48 (28,8)	6 (3,6)	8 (4,8)	28 (16,8)	2 (1,2)	
Всего	72 (43,1)	10 (6,0)	14 (8,4)	59 (35,3)	5 (3,0)	

*p рассчитывалась с помощью критерия Манна-Уитни (сравнение рангов).

Рис. 1. Результат изучения принадлежности выборок к нормальному распределению в виде построения Q-Q plot. Параметр – возраст пациентов обеих групп.



Статистически значимых различий между группами при их сравнении по клиническим формам специфического процесса обнаружено не было (U=3288, Z=-0,390; p=0,696).

До начала ХТ полости деструкции наблюдались у 167 (100%) пациентов. Бактериовыделение отмечено у 163 (97,5%) больных; табл. 2.

Статистически значимых различий между группами при их сравнении по параметрам, приведенным в табл. 2, не обнаружено.

Показатель ЛЧ возбудителя ТБ представлен следующим образом: ЛЧ ТБ – 72 (43,1%) пациента, монорезистентный ТБ – 10 (6,0%) пациентов, полихимиорезистентный ТБ – 14 (8,4%) пациентов, МЛУ – 59 (35,3%) пациентов, ШЛУ – 5 (3%) пациентов, ЛЧ неизвестна – 7 (4,2%) пациентов (табл. 3).

Как видно из табл. 3 в исследовании преобладали лица с ЛЧ ТБ [72 (43,1%) человека] и МЛУ ТБ [59 (35,3%) человек]. Различия между группами оказались статистически не значимыми (U=2910, Z=-1,637; p=0,102). Между показателями «клинические формы» и «ЛЧ возбудителя ТБ» выявлена отрицательная корреляция очень слабой силы (τ=-0,072; p=0,309, 95% ДИ -0,172–0,029, R²=0,005).

Длительность терапии в 1-й группе составила 137±68 дней (95% ДИ 121,6–154,3), во 2-й группе – 118±63,8 дня (95% ДИ 106–131,6). Средняя длительность лечения в обеих группах составила 126±66 дней (95% ДИ 116–136). Статистически значимых различий между группами по параметру длительности лечения не обнаружено (t=1,856, df=165; p=0,065).

По итогам проведенной ПТБХТ среди пациентов 1-й группы закрытие полостей распада произошло у

Таблица 4. Характеристика пациентов 1 и 2-й группы по основным исследуемым показателям

Показатели	Группа, абс. (%)		p*
	1-я (n=69)	2-я (n=98)	
Закрытие полостей распада	43 (62,3)	45 (45,9)	p<0,05 (a - $\chi^2=4,369$, df=1; p=0,037; в - γ -критерий=-0,322; p=0,034)
Прекращение бактериовыделения	64 (93,0)	66 (67,3)	p<0,05 (a - $\chi^2=16,940$, df=1; p<0,001; б - d Сомерса=-0,315; p<0,001; в - γ -критерий=-0,772; p<0,001; г - τ -b=-0,319, p<0,001; д - τ -c=-0,259; p<0,001)
Количество полученных доз	141,37±68,24 (95% ДИ 124–157)	113,52±59,3 (95% ДИ 101–125)	p<0,05 (e - U=2568,5; Z=-2,641; p=0,008)
Длительность терапии в стационаре	137±68 (95% ДИ 121,6–154,3)	118±63,8 (95% ДИ 106–131,6)	p>0,05 (ё - t=1,856, df=165; p=0,065)
Отказ от лечения	2 (2,9)	11 (11,2)	p>0,05 (ж - p=0,076)
Нарушение режима	6 (8,7)	21 (21,4)	p<0,05 (a - $\chi^2=4,683$, df=1; p=0,030; в - γ -критерий=-0,476; p=0,020)
Длительность прерывания терапии	5 [5; 6]	6 [4; 7]	p>0,05 (e - U=3229, Z=-0,508; p=0,611)

*p рассчитывалась с помощью критериев: а - критерий χ^2 Пирсона, б - d Сомерса, в - γ -критерий, г - критерий τ -b Кендалла, д - критерий τ -c Спюарта, е - Манна-Уитни (сравнение рангов), ё - непарный t-критерий Стьюдента, ж - F-test.

62,3±9% больных (95% ДИ 49,8–73,7), прекращение бактериовыделения у 93,0±3% больных (95% ДИ 83,9–97,6). Среднее количество принятых доз ПТБХТ у пациентов 1-й группы было 141,37±68,24 (95% ДИ 124–157). Между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» выявлена положительная корреляция высокой силы ($r_p=0,775$; $p<0,001$, 95% ДИ 0,660–0,855, $R^2=0,6$). Отказ от лечения зарегистрирован у 2 пациентов (2,9±2%; 95% ДИ 0,4–10,1), нарушение режима – у 6 пациентов (8,7±3,4%; 95% ДИ 3,7–17,0).

Среди пациентов 2-й группы закрытие полостей распада произошло у 45,9±5% больных (95% ДИ 35,8–56,3), прекращение бактериовыделения – у 67,3±4,7% больных (95% ДИ 57,1–76,5). Среднее количество принятых доз ПТБХТ у пациентов 2-й группы – 113,52±59,3 (95% ДИ 101–125). Между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» выявлена положительная корреляция высокой силы ($r_p=0,874$; $p<0,001$, 95% ДИ 0,818–0,914, $R^2=0,76$).

Несущественные математические различия между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» связаны с пребыванием некоторых пациентов 1-й группы до перевода в отделение для больных туберкулезом органов дыхания в других клинических подразделениях, где они могли получить незначительное количество доз ПТБП.

Длительность прерывания терапии по наиболее распространенной причине (развитие нежелательных побочных реакций) у пациентов 1-й группы не отличалась от пациентов 2-й группы – 5 [5; 6] у 1-й группы против 6 [4; 7] у 2-й группы (U=3229, Z=-0,508; p=0,611).

Отказ от лечения (2-я группа) зарегистрирован у 11 пациентов (11,2±3,2%; 95% ДИ 5,7–19,2). Нарушение режима (2-я группа) – у 21 пациента (21,4±4,1%; 95% ДИ 14,2–30,3); табл. 4.

Эффективным курс ПТБХТ признан в 1-й группе (по показателю бактериовыделения) у 93,0% (64/69) пациентов, во 2-й группе (показатель тот же) – у 67,3% (66/98).

По показателю «закрытие полостей распада» обнаружены статистически значимые различия между группами ($\chi^2=4,369$, df=1; p=0,037). В случае демонстрации пациентам пТМАТМЛ вероятность закрытия полостей распада возросла на 32,2% (γ -критерий=-0,322; p=0,034).

При сравнении двух групп по результатам эффективности курса ПТБХТ обнаружены статистические различия ($\chi^2=16,940$, df=1; p<0,001) с несущественной силой связи между изучаемыми признаками (d Сомерса=-0,315,

τ -b=-0,319, τ -c=-0,259), за исключением γ -критерия=-0,772 (отсутствие факта демонстрации пТМАТМЛ может способствовать увеличению возникновения неблагоприятия в исходе терапии на 77,2%).

Наибольшее число абациллированных больных наблюдалось в 1-й группе. По данным табл. 4, благодаря применению пТМАТМЛ среди участников 1-й группы удалось добиться существенных изменений в увеличении эффективности ПТБХТ несмотря на то, что число пациентов с МЛУ (18,5%, 31/69) и ШЛУ (1,8%, 3/69) ТБ было больше в 1-й группе, чем во 2-й – 16,8% (28/98) и 1,2% (2/98) соответственно ($\chi^2=5,967$, df=1; p=0,015).

Для сравнительной когорты «отсутствие бактериовыделения – легочная модель продемонстрирована» ОШ=4,267 (95% ДИ 1,523–11,953), что подтверждает гипотезу о влиянии пТМАТМЛ на увеличение эффективности ПХТ в случае их демонстрации больным ТБ (шанс достижения эффективного курса ХТ выше в 4,2 раза среди больных 1-й группы).

Кроме этого, среди пациентов 1-й группы наблюдалось меньшее количество случаев нарушений режима лечения – 6 (8,7%) против 21 (21,4%); $\chi^2=4,683$, df=1; p=0,030. В случае отсутствия данных о взаимодействии пациента с пТМАТМЛ (2-я группа) увеличивался риск нарушения режима на 47,6% (γ -критерий=-0,476; p=0,020).

Стоит отметить, что недостаточное количество полученных доз пациентами 2-й группы зависело от количества случаев нарушений режима лечения ($R^2=0,147$, критерий Дарбина–Уотсона – 1,856, F-критерий=16,559; p<0,001). У пациентов 2-й группы 14,7% вариабельности количества принятых доз обусловлено зарегистрированными эпизодами нарушения лечебно-охранительного режима. Прерывание ХТ в связи с нежелательными побочными реакциями не влияло на количество принятых доз ПТБП у пациентов 2-й группы ($R^2=0,005$, критерий Дарбина–Уотсона – 1,669, F-критерий=0,451; p=0,504).

По показателю «отказ от лечения» статистически значимых различий между группами не обнаружено (F-test; p=0,076).

Как уже говорилось в дизайне работы, пациентов 1-й группы анкетировали с помощью опросника MMAS-4 и шкалы HADS до начала ПХТ и через 30 доз. Пациенты 2-й группы не участвовали в данном виде исследования.

У пациентов 1-й группы уровень приверженности ПХТ до начала ее проведения, по данным опросника MMAS-4, соответствовал 1 баллу [1; 2]. Таким образом, больные не были мотивированы или настроены на про-

Таблица 5. Результаты применения опросника MMAS-4 и шкалы HADS среди пациентов 1-й группы, (n=69)

Показатели	Баллы	p*
MMAS-4 (до начала ПХТ)	1 [1; 2]	$p < 0,05$ (W=2278, Z=-7,267; $p < 0,001$)
MMAS-4 (через 30 доз)	4 [4; 4]	
HADS (до начала ПХТ)	18,21±7,07 (95% ДИ 16,51–19,91)	$p < 0,05$ (W=2405, Z=-7,165; $p < 0,001$)
HADS (через 30 доз)	7 [5; 10]	

*p рассчитывалось с помощью критерия Уилкоксона (W).

Таблица 6. Результаты оценки влияния вмешивающихся факторов на показатели опросника MMAS-4 и шкалы HADS

R ²	Параметр	p
0,008	MMAS-4 (до лечения) – возраст	0,458
0,015	MMAS-4 (после лечения) – возраст	0,315
0,009	HADS (до лечения) – возраст	0,439
0,005	HADS (после лечения) – возраст	0,576
0,034	MMAS-4 (до лечения) – пол	0,127
0,012	MMAS-4 (после лечения) – пол	0,370
0,005	HADS (до лечения) – пол	0,547
0,011	HADS (после лечения) – пол	0,381

ведение лечения. Показатели в совокупности тревоги и депрессии в соответствии с итогами анкетирования пациентов по шкале HADS, как и результаты анкетирования с помощью опросника MMAS-4, находились на неприемлемом уровне (18,21±7,07 баллов; 95% ДИ 16,51–19,91) и имели интерпретацию – «клинически выраженная тревога/депрессия». Однако после применения в 1-й группе пТМАТМЛ у пациентов возрос уровень приверженности ПХТ (по данным опросника MMAS-4) с результатом 4 балла [4; 4] – максимальный балл опросника MMAS-4 – (обнаружены статистически значимые различия: W=2278, Z=-7,267; $p < 0,001$) и существенно снизилась психологическая нагрузка (по данным шкалы HADS) с результатом 7 баллов [5; 10] – «отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии» (обнаружены статистически значимые различия: W=2405, Z=-7,165; $p < 0,001$); табл. 5.

Между показателями «MMAS-4 (через 30 доз)» и «HADS (через 30 доз)» выявлена отрицательная корреляция очень слабой силы ($r_s = -0,224$; $p = 0,064$, 95% ДИ -0,443–0,020, $R^2 = 0,05$), что не позволяет сделать заключение о наличии статистически значимой взаимосвязи между этими переменными.

Следовательно, уровень приверженности больных 1-й группы ПХТ после демонстрации им тактильных моделей был модифицирован, несмотря на фактическое отсутствие корреляции между показателями «MMAS-4 (через 30 доз)» и «HADS (через 30 доз)», с положительной тенденцией к его росту и достижения максимального значения (медиана 4 балла). Стоит отметить симптомы тревоги и депрессии, которые были успешным образом скорректированы (медиана 7 баллов).

Во время проведения оценки влияния вмешивающихся факторов (возраст и пол – независимые факторы) на показатели опросника MMAS-4 (до лечения и после лечения – зависимые переменные) и шкалы HADS (до лечения и после лечения – зависимые переменные) методом многофакторного линейного регрессионного анализа были получены следующие R² (табл. 6).

Данные коэффициенты детерминации свидетельствовали об отсутствии влияния независимых факторов на изменение зависимых переменных.

Обсуждение

По итогам исследования была подтверждена гипотеза о влиянии пТМАТМЛ на показатели приверженности лечению – достигнут максимальный уровень значения по опроснику MMAS-4, который равнялся 4 баллам (медиана), – эффективности лечения (процент прекращения бактериовыделения составил более 90%), тревоги и депрессии – минимально достигнутое значение составило 7 баллов (медиана) – среди пациентов 1-й группы.

Больные 2-й группы отличались от пациентов 1-й группы более низким показателем абацциллирования (67,3%) и высокой частотой преждевременного прекращения терапии из-за нарушения режима.

К сожалению, осуществить множественное импутирование (математическое моделирование расчета пропущенных значений с помощью генератора случайных чисел и вихря Мерсенна) результатов исследования пациентов 2-й группы на предмет подсчета количества баллов по опроснику MMAS-4 и шкалы HADS с целью сравнения этих переменных с данными пациентов 1-й группы не удалось в связи с отсутствием близко расположенных значений.

Важно подчеркнуть, что среди пациентов 1-й группы закрытие полостей распада произошло в 62,3% случаев в отличие от пациентов 2-й группы, где полости распада были закрыты лишь в 45,9% случаев. Несомненно, данный результат связан с приемом большого количества доз ПТБП пациентами соответствующей группы (на фоне ознакомления с пТМАТМЛ), что подтверждено во время проведения статистического анализа.

Большинству пациентов из 1 и 2-й группы, после консультации торакального хирурга (ближе к завершению приема ПТБП по интенсивной фазе лечения), было предложено оперативное лечение, от которого многие отказались и предпочли вернуться к этому вопросу не ранее чем через 2 мес (контрольное исследование со сдачей мокроты, повторной консультацией торакального хирурга, проведением КТ ОГК во время фазы продолжения терапии).

Многие пациенты из 1-й группы настороженно относились к первой беседе с исследователем на предмет реконструкции легких с использованием аддитивных технологий. Они не отказывались от предложения участвовать в исследовании, но у них возникло ложное представление, что процедура реконструкции носит инвазивный характер. Как правило, после более углубленного разговора с отдельными пациентами их взгляд на грядущую манипуляцию (создание тактильной модели) менялся в положительную сторону.

Поскольку в современной научной отечественной и зарубежной литературе фактически отсутствуют подобные виды исследований с похожими целями и методами изучения, адекватно сопоставить достигнутые результаты с другими работами затруднительно.

Однако необходимо отметить несколько публикаций. J. Silberstein и соавт. в исследовании задекларировали положительный опыт применения хирургических предоперационных макетов с целью их демонстрации больным для образования и укрепления доверительных взаимоотношений между медицинским персоналом и пациентом [40]. В публикации P. Robles-Martinez и соавт. отражены научные сведения о разработке нового стереолитографического способа производства многослойных таблетированных конструкций (полипилюль, или poly pill) с возможностью размещения в них не менее 6 лекарственных препаратов, что, по мнению авторов, должно способствовать увеличению приверженности лечению пациентов с различными заболеваниями, нуждающихся в продолжительной терапии, по сравнению с монопрепаратами [41].

Заключение

Применение аддитивных технологий в противотуберкулезной организации позволило усовершенствовать профиль приверженности больных ТБ ПХТ, увеличить

эффективность лечения, скорректировать показатели тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивным ТБЛ. Залогом успеха в достижении таких результатов, несомненно, являются не только наличие в арсенале клинической базы специализированного оборудования, расходных материалов, технологического алгоритма реконструкции, программного обеспечения и обученных сотрудников, но и желание пациента излечиться от специфического процесса. Из-за текущей ситуации в мире приобретение комплекта оборудования и программных пакетов для аддитивного производства во многие подразделения противотуберкулезной службы России может быть невыполнимо для отечественного здравоохранения. Однако с учетом возможностей современных электронно-цифровых способов передачи данных аддитивные технологии легко масштабируются, что позволяет заинтересованному лицу организовать печать ТМАТМЛ дистанционно с использованием, например, мощностей головного учреждения в иерархии противотуберкулезной службы. Данный факт может упростить дальнейшую интеграцию этого незаменимого во многих областях медицины инструмента в структуру амбулаторной и стационарной фтизиатрической помощи населению.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.Г. Наумов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.С. Шпрыков, М.А. Долгова – редактирование текста; Н.В. Фомина – научное консультирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.G. Naumov – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text; A.S. Shпрыков, M.A. Dolgova – text editing, N.V. Fomina – scientific advice.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке ФГБОУ ВО ПИМУ.

Funding source. This article was prepared with support of the Privolzhsky Research Medical University.

Соответствие принципам этики. Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом №23 от 30.12.2021, прошедшим этическую экспертизу и утвержденным на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПИМУ. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Privolzhsky Research Medical University (Protocol №23 of 30.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6-12 [Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12

2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15-24 [Nechaeva OB. Tb situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15-24 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
3. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):9-17 [Tsybikova EB, Punga VV, Rusakova LI. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: Statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(12):9-17 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-12-9-17
4. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. *ПМЖ*. 2021;3:24-6 [Afanasyev EI, Russkikh OE. Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation. *PMJ*. 2021;3:24-6 (in Russian)].
5. Letang E, Ellis J, Naidoo K, et al. Tuberculosis-HIV co-infection: Progress and challenges after two decades of global antiretroviral treatment roll-out. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(7):446-54. DOI:10.1016/j.arbr.2019.11.013
6. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källénus G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a017871. DOI:10.1101/cshperspect.a017871
7. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020 [Sterlikov SA, Nechaeva OB, Galkin VB, et al. Otrasklevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2018–2019 gg. Analiticheskii obzor osnovnykh pokazatelei i statisticheskie materialy. Moscow: RIO TSNIOIZ, 2020 (in Russian)].
8. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global tuberculosis report 2020 – reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis*. 2021;113 Suppl. 1(Suppl. 1):S7-12. DOI:10.1016/j.ijid.2021.02.107
9. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5-17 [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(11):5-17 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
10. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Ловачева О.В., и др. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(2):55-63 [Panova LV, Ovsyankina ES, Lovacheva OV, et al. Individual treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(2):55-63 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63
11. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;4:4-9 [Belostotsky AV, Kasaeva TCh, Kuzmina NV, Nelidov NV. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;4:4-9 (in Russian)].
12. Jang JG, Chung JH. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2020;37(4):277-85. DOI:10.12701/yujm.2020.00626
13. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Кривелевич Е.Б., и др. Некоторые подходы к оценке эффективности региональной фтизиатрической службы. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(12):28-34 [Geltser BI, Shakhgelydyan KI, Krivelevich EV, et al. Certain approaches to efficiency evaluation of the regional tb services. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(12):28-34 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-12-28-34
14. Пьянзова Т.В. Вопросы взаимоотношений в диаде врач – пациент. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;1:3-8 [Pyanzova TV. Problems in the physician-patient dyad. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;1:3-8 (in Russian)].
15. Paul S, Akter R, Aftab A, et al. Knowledge and attitude of key community members towards tuberculosis: Mixed method study from BRAC TB control areas in Bangladesh. *BMC Public Health*. 2015;15:52. DOI:10.1186/s12889-015-1390-5
16. Лепшина С.М., Ряполова Т.Л., Лепшина Е.А., Атаев О.В. Мультирезистентный туберкулез: проблема стигматизации, самостигматизации, дискриминации больных. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020;24(4):457-9 [Lepshina SM, Ryapolova TL, Lepshina EA, Ataev OV. Multi-resistant tuberculosis: The problem of stigmatization, self-stigmatization, discrimination of patients. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology*. 2020;24(4):457-9 (in Russian)].
17. Kibrisli E, Bez Y, Yilmaz A, et al. High social anxiety and poor quality of life in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(3):e413. DOI:10.1097/MD.0000000000000413
18. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., и др. Особенности переносимости противотуберкулезной химиотерапии с учетом психологического статуса пациентов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(4):15-9 [Zolotova NV, Baranova GV, Streltsov VV, et al. Specific features of anti-tuberculosis chemotherapy tolerance in the light of psychological status of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(4):15-9 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-4-15-9
19. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., и др. Психологические особенности впервые выявленных больных туберкулезом легких в аспекте оказания психотерапевтической помощи в период стационарного лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(1):18-24 [Zolotova NV,

- Baranova GV, Streltsov VV, et al. Specific psychological features of new pulmonary tuberculosis patients in the context of psychotherapeutic care during in-patient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(1):18-24 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-1-18-24
20. Rondags A, Himawan AB, Metsemakers JF, Kristina TN. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jeparu, central Java, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(4):859-68. PMID:25427354
 21. Shen TC, Wang CY, Lin CL, et al. People with tuberculosis are associated with a subsequent risk of depression. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):936-40. DOI:10.1016/j.ejim.2014.10.006
 22. Shiotani R, Hennink M. Socio-cultural influences on adherence to tuberculosis treatment in rural India. *Glob Public Health*. 2014;9(10):1239-51. DOI:10.1080/17441692.2014.953562
 23. Ломаченков В.Д., Кошелева Г.Я. Психологические особенности мужчин и женщин, впервые заболевших туберкулезом легких, и их социальная адаптация. *Проблемы туберкулеза*. 1997;74(3):9-11 [Lomachenkov VD, Kosheleva GYa. Psychological characteristics of men and women with pulmonary tuberculosis for the first time, and their social adaptation. *Problemy Tuberkuleza*. 1997;74(3):9-11 (in Russian)].
 24. Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного диспансера. *Пульмонология*. 2022;32(1):109-17 [Naumov AG, Shprykov AS, Kryukov ER. The experience of using additive technologies for three-dimensional reconstruction of the lungs in the clinical practice of a tuberculosis dispensary. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):109-17 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-1-109-117
 25. Ma L, Zhou Y, Zhu Y, et al. 3D-printed guiding templates for improved osteosarcoma resection. *Sci Rep*. 2016;6:23335. DOI:10.1038/srep23335
 26. Доценко И.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д., и др. Использование аддитивных технологий в персонализированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(2):83-8 [Dotsenko IA, Kotomtsev VV, Medvinskiy ID, et al. Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study). *Russian Medical Review*. 2020;4(2):83-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88
 27. Ruiters S, Sun Y, de Jong S, et al. Computer-aided design and three-dimensional printing in the manufacturing of an ocular prosthesis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):879-81. DOI:10.1136/bjophthalmol-2016-308399
 28. Mulberry G, White KA, Vidya M, et al. 3D printing and milling a real-time PCR device for infectious disease diagnostics. *PLoS One*. 2017;12(6):1-18. DOI:10.1371/journal.pone.0179133
 29. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Кошкина О.Г., и др. Опыт использования мобильного приложения для повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):17-24 [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Koshkina OG, et al. Experience of using a mobile app to improve adherence to treatment in patients with TB/HIV coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):17-24 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-11-17-24
 30. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(2):53-60 [Pavlyuchenkova NA, Vasilyeva IA, Samoylova AG, Tyulkova TE. Video observed treatment is an innovative method of tuberculosis treatment observation in resource-limited health care settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(2):53-60 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60
 31. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А., и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(1):34-41 [Sherstneva TV, Skorniyakov SN, Podgaeva VA, et al. Multidisciplinary approach to supporting treatment compliance in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(1):34-41 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41
 32. Wang N, Shewade HD, Thekkur P, et al. Electronic medication monitor for people with tuberculosis: Implementation experience from thirty countries in China. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232337. DOI:10.1371/journal.pone.0232337
 33. Park S, Sentissi I, Gil SJ, et al. Medication event monitoring system for infectious tuberculosis treatment in Morocco: A retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3):412. DOI:10.3390/ijerph16030412
 34. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах*. 2020;3(64):101-11 [Bavrina AP. Basic concepts of statistics. *Medicinskij Almanah*. 2020;3(64):101-11 (in Russian)].
 35. Филиппов А.В., Мельникова И.Н., Косенков С.А., и др. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2019;1:42-9 [Filippov AV, Melnikova IN, Kosenkov SA, et al. Evaluation of the treatment adherence in TB-patients: experience of the graduated scale in the in-patient clinic. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2019;1:42-9 (in Russian)].
 36. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):63-5 [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: The pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-5 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65
 37. Небиридзе Д.В., Сарычева А.Ф., Камышова Т.В., Сафарян А.С. Актуальные вопросы контроля артериальной гипертензии и нарушения липидного обмена: фокус на приверженность. *Профилактическая медицина*. 2015;18(6):87-90 [Nebiridze DV, Sarycheva AF, Kamysheva TV, Safarian AS. Topical issues of the control of hypertension and lipid metabolic disturbances: A focus on medication adherence. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2015;18(6):87-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201518687-90
 38. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Надежность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(6):50-4 [Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Bessonov IS. Reliability and validity of Russian version of DS14 Score for ischemic heart disease patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):50-4 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-50-54
 39. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53-60 [Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):53-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861253-60
 40. Silberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: A pilot study. *Urology*. 2014;84(2):268-72. DOI:10.1016/j.urology.2014.03.042
 41. Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, et al. 3D printing of a multi-layered poly pill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019;11(6):274. DOI:10.3390/pharmaceutics11060274

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024