

НАУМОВ АЛЕКСЕЙ ГЕОРГИЕВИЧ

АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шпрыков Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Морозова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий.

Синицын Михаил Валерьевич - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии).

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» ноября 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2, тел. +7 (499) 785-90-27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru, тел. +7 (499) 785-90-27).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Туберкулёзная инфекция по праву является одной из главных медицинских проблем человечества, сохраняя за собой лидерство в высоком уровне летальности и развития инвалидности среди трудоспособного населения, особенно в государствах с низкими социально-экономическими показателями (Global tuberculosis report, ВНО, 2024).

Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации в Российской Федерации (РФ), серьёзными проблемами отечественного здравоохранения остаётся неудовлетворительная эффективность лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулёза (ТБ), особенно пациентов с лекарственно-устойчивыми (ЛУ) формами заболевания, в частности с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (Баласанянц Г.С., 2022; Джарман О.А., 2023; Николенко Н.Ю. и др., 2023; Старшинова А.А. и др., 2024). Также продолжается неуклонный рост числа зарегистрированных случаев сочетания ВИЧ-инфекции и ТБ, что естественным образом ухудшает прогноз в достижении эффективного курса терапии последнего.

Низкие показатели эффективности лечения больных ТБ с различным спектром лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя неразрывно связаны с рядом факторов. Наиболее часто к ним относят индуцирование адаптационных механизмов у *M.tuberculosis* на фоне неадекватно подобранного режима химиотерапии, в том числе из-за низкой степени приверженности пациентов к противотуберкулёзному лечению. Эта ситуация усугубляет течение патологического процесса и стимулирует постоянную амплификацию ЛУ ТБ (Васильева И.А. и др., 2017; Абрамченко А.В. и др., 2025).

Приверженность больного к лечению является одной из приоритетных проблем современной медицины (Лукина Ю.В. и др., 2017, 2020, 2023; Драпкина О.М. и др., 2018; Танащян М.М. и др., 2023; Fernandez-Lazaro C.I. et al., 2019; Corallo F. et al., 2019; Kardas P., 2024). Особенно актуальна эта проблема в практике противотуберкулёзной службы (Филиппов А.В. и др., 2019; Хорошилова Н.Е. и др., 2019; Ходоренко В.А. и др., 2023; Лебедев Ю.И. и др., 2024; Фролова Е.В. и др., 2024).

К причинам нерегулярного приёма противотуберкулёзных препаратов (ПТП) можно отнести недостаточный уровень приверженности больных ТБ к основному курсу лечения из-за недооценивания ими своего клинического состояния, асоциального поведения и недисциплинированности (Паролина Л.Е. и др., 2012; Пьянзова Т.В., 2012; Эйсмонт Н.В., 2013; Юдин С.А. и др., 2014; Колпакова Т.А. и др., 2015).

Недостаточный уровень приверженности больных ТБ к противотуберкулёзной терапии (ПТТ) является неблагоприятным предиктором прогрессирования специфического процесса с развитием рецидивов заболевания (Богородская Е.М., 2009; Белостоцкий А.В. и др., 2015; Жангиреев А.А. и др., 2023), появлением стойких деструктивных изменений, длительно сохраняющегося статуса бактериовыделения, амплификации ЛУ микобактерии ТБ (Васильева И.А. и др., 2010; Ханин А.Л. и др., 2011; Захаров А.В. и др., 2022; Шейфер Ю.А., 2022; Савинцева Е.В. и др., 2023) и возможным неблагоприятным исходом (Стерликов С.А. и др., 2014; Савинцева Е.В. и др., 2023).

Применение существующих методов (выдача продуктовых наборов, социальное сопровождение и т.д.) коррекции приверженности к противотуберкулёзному лечению не всегда возможно и, как правило, затруднено в связи с потребностями в длительной ресурсной поддержке таких методов, а также необходимостью привлечения смежных специалистов. В какой-то степени, вышеупомянутые методы носят деперсонализированный характер из-за особенностей их реализации, что может оказать влияние на эффективность терапии среди контингентов больных ТБ.

Перспективным методом персонифицированной коррекции уровня приверженности больных ТБ к лечению и повышения эффективности ПТТ является метод трёхмерной реконструкции лёгких (ТРЛ).

Однако, ТРЛ, как метод персонифицированной коррекции уровня приверженности больных ТБ к лечению и повышения эффективности ПТТ, ранее в фтизиатрии практически не использовалась.

Вышеизложенные факты диктуют необходимость подробного изучения метода трёхмерной реконструкции лёгких в аспекте его применения в фтизиатрии для модификации уровня приверженности к лечению и повышения эффективности проводимой ПТТ.

Степень разработанности темы исследования. В отечественной (Щаденко С.В. и др., 2014; Приходько А.А. и др., 2019) и зарубежной литературе (Mulberry G. et al., 2017; Öblom H. et al., 2019) встречаются публикации, связанные с возможностями применения технологий аддитивного производства в различных отраслях медицины.

Аддитивные технологии (АТ) – это революционный тандем программных, технических инструментов и человеческих ресурсов, позволяющий воссоздать практически любой орган человеческого тела из различных природных или искусственных (синтетических) материалов за определённый промежуток времени.

Метод ТРЛ является одной из разновидностью АТ.

АТ являются автоматизированными, высокоиндивидуализированными, гибкими, простыми в использовании, но требующие определённых навыков для непосредственной работы с ними.

Известно, например, что применение трёхмерной анатомической модели лёгочной ткани, в качестве навигационного шаблона в грудной хирургии, изготовленной с использованием АТ, способствует не только уменьшению количества осложнений и длительности хирургического сеанса (Thekkur P. et al., 2019; Nezenega Z.S. et al., 2020), сокращению послеоперационного периода (Orrell C. et al., 2015), но и улучшению коммуникации врача с пациентом (Jang J.G. et al., 2020), что непосредственно влияет на показатель комплаентности (приверженности) к рекомендациям медицинского персонала и, следовательно, исход заболевания.

В доступной отечественной литературе отсутствуют сведения о применении метода ТРЛ у впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких с целью повышения эффективности ПТТ за счёт увеличения приверженности к лечению, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: повысить эффективность противотуберкулёзной терапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких за счёт увеличения приверженности к лечению с помощью метода трёхмерной реконструкции лёгочной ткани.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность противотуберкулёзной терапии и показатель досрочной выписки у впервые выявленных больных деструктивными формами лёгочного туберкулёза за пятилетний период наблюдения (2016-2020 г.).

2. Представить социальный портрет контингента впервые выявленных больных деструктивными формами лёгочного туберкулёза, включённых в исследование.

3. Исследовать и оценить клинический эффект от воздействия метода трёхмерной реконструкции лёгких на эффективность противотуберкулёзной терапии у впервые выявленных больных деструктивными формами лёгочного туберкулёза.

4. Исследовать и оценить клинический эффект от воздействия метода трёхмерной реконструкции лёгких на приверженность к лечению у впервые выявленных больных деструктивными формами туберкулёза лёгких.

5. Провести клинико-экономический анализ эффективности применения метода трёхмерной реконструкции лёгких во фтизиатрической практике.

Научная новизна исследования. Получены новые данные о влиянии немедикаментозного воздействия – непосредственного ознакомления больного туберкулёзом с моделью трёхмерной реконструкции его лёгких – на повышение эффективности лечения больных. Впервые научно обоснован клинический эффект от воздействия метода трёхмерной

реконструкции лёгких на приверженность к лечению впервые выявленных больных деструктивными формами туберкулёза лёгких. Научно обоснована экономическая эффективность применения метода трёхмерной реконструкции лёгких с целью повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и повышения эффективности химиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты исследования (теоретическая значимость) позволяют использовать АТ во фтизиатрии для создания индивидуализированных лёгочных реконструктов. Полученная закономерность, характеризующаяся увеличением приверженности к лечению (на 47,6 %) и повышением эффективности противотуберкулёзной терапии (на 25,7 %), среди впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких, провзаимодействовавших с персонифицированными лёгочными моделями в процессе алгоритмизированной беседы с врачом, даёт новое представление о возможностях корригирования этих показателей. Результаты исследования (практическая значимость) позволяют оптимизировать алгоритм ведения впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких на стационарном этапе оказания им специализированной медицинской помощи. Результаты исследования способствуют организации персонифицированного подхода к ведению впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких, повышению эффективности ПТТ и увеличению приверженности к лечению. Результаты исследования подтверждают клинико-экономическую эффективность внедрения метода ТРЛ во фтизиатрическую практику.

Методология и методы исследования. В основу настоящей работы положен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения 167 впервые выявленных больных с деструктивными формами лёгочного ТБ, наблюдавшихся в отделении для больных туберкулёзом органов дыхания (ОдБТОД) ГБУЗ НО "Нижегородский областной клинический противотуберкулёзный диспансер" (НОКПД) за период с 09.06.2017 по 17.08.2023 включительно (поперечное исследование).

Для сбора и каталогизации данных, при проведении диссертационного исследования, была создана база данных с помощью офисного пакета компании Microsoft (Microsoft Corp., США), приложение Excel.

Минимальный объём выборки для исследования был рассчитан с помощью метода К.А. Отдельновой (Баврина А.П., 2020).

Временной интервал для оценки приверженности к противотуберкулёзной терапии среди пациентов был выбран в соответствии с опытом специалистов-фтизиатров г. Москва (Филиппов А.В. и др., 2019).

Предмет исследования: результативность воздействия АТ на приверженность к лечению и эффективность ПТТ.

Тема и актуальность исследования научно обоснованы, поставлена цель и определены задачи работы, для решения которых был использован комплекс следующих общепринятых и специальных методов исследования: общеклинический, инструментальный, лабораторный, метод ТРЛ с проведением двухкомпонентной беседы, методы клинико-экономического анализа, математическое моделирование, описательный анализ, оценка субъективного состояния (ознакомление больных со специальными агитационными памятками о ТБ, проведение анкетирования с помощью модифицированной версии опросника Мориски-Грина (MMAS-4) для оценивания уровня приверженности к лечению, проведение письменного социологического опроса о выборе предпочтительного способа воздействия на приверженность к лечению).

Анализ статистических данных, с применением необходимого и достаточного количества критериев в зависимости от типа данных, осуществлялся с помощью программного обеспечения (ПО) IBM SPSS Statistics 26 64-bit (IBM Corp., США) в среде операционной системы (ОС) Windows 10 Pro 64-bit (версия 21H1, сборка 19043.1320) (Microsoft Corp., США).

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Эффективность противотуберкулёзной терапии и показатель досрочной выписки у впервые выявленных больных деструктивными формами лёгочного туберкулёза, за пятилетний период наблюдения (2016-2020 гг.), находились на неудовлетворительном уровне (2020 г. – 12,2 % больных было выписано за нарушение режима (17/139), 2018 г. – 9,2 % больных было выписано за самовольный уход (17/185)).

2. Социальный портрет больного из когорты впервые выявленных пациентов с деструктивными формами лёгочного туберкулёза характеризовался преобладанием лиц мужского пола (65,9 %), в возрасте около 40 лет, без официального места работы (52,1 %), проживающих вне областного центра (68,8 %), со средним специальным образованием (52,0 %), зависимых от табакокурения (57,5 %) и с часто превалирующими (сердечно-сосудистая патология (36,0 %), патология желудочно-кишечного тракта (15,6 %), эндокринопатии (14,4 %)) сопутствующими заболеваниями в анамнезе.

3. Непосредственное взаимодействие больного туберкулезом с моделью собственной трёхмерной реконструкции лёгких, повысило эффективность противотуберкулёзной терапии у впервые выявленных больных деструктивными формами лёгочного туберкулёза (абацилировалось 93,0 % больных (64/69), закрытие полостей распада у 62,3 % (43/69)) в сравнении с пациентами, которые не взаимодействовали с лёгочными реконструкциями (абацилировалось только 67,3 % больных (66/98), закрытие полостей распада у 45,9 % (45/98)).

4. Пациенты с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких, провзаимодействовавшие с трёхмерными анатомическими моделями лёгких, оказались более приверженными к лечению (медианное значение, по опроснику MMAS-4, было равно 4 баллам), чем лица, которые не взаимодействовали с трёхмерными анатомическими моделями лёгких (прогностический риск нарушения режима возрастал у таких больных до 47,6%).

5. Клинико-экономический анализ эффективности применения метода трёхмерной реконструкции лёгких демонстрирует его относительно низкую себестоимость (стоимость лёгочного реконструкта и сопроводительной документации составила 316,13 руб. против стоимости одного эталонного продуктового набора 2 693,97 руб.) при схожих результатах эффективности противотуберкулёзной терапии в случае выдачи продуктовых наборов (93,0 % против 94,4 %).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов подтверждается достаточным объёмом исследований (167 впервые выявленных пациентов), использованием современных лечебно-диагностических и технических методов в соответствии с поставленными задачами, а также с применением актуальных методик статистического анализа.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на Всероссийском Фестивале молодёжных инноваций «ИННОФЕСТ» (г. Нижний Новгород, 2019 г.), 67-й Всероссийской научной конференции молодых учёных и студентов с международным участием (г. Махачкала, 2019 г.), 74-й Межвузовской (IX Всероссийской) итоговой научной конференции с международным участием (г. Челябинск, 2020 г.), VIII Ежегодной конференции Московских фтизиатров с международным участием «Туберкулёз и COVID-19 в мегаполисе» (г. Москва, 2021 г.), IX Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 2023 г.), Международном молодёжном форуме «НЕДЕЛЯ НАУКИ – 2023» (г. Ставрополь, 2023 г.), XI Межвузовской научно-практической конференции молодых учёных «Молодежь и медицинская наука» (г. Тверь, 2023 г.), 12-й межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные инфекционные болезни Волго-Вятского региона» (г. Нижний Новгород, 2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.26. Фтизиатрия – области медицинской науки о туберкулёзе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности: п. 1. Общие вопросы фтизиатрии; п. 13. Информационные технологии во фтизиатрии.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделения для больных туберкулёзом органов дыхания при головном учреждении ГБУЗ НО "Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер" (с 26.08.2024 г. учреждение было переименовано в ГБУЗ НО "Нижегородский областной клинический центр фтизиопульмонологии") и в образовательный процесс кафедры фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Личное участие автора в получении научных результатов. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора, включая планирование исследования, определение цели и постановку задач, выборку и формализацию научных материалов с их внесением в цифровую базу данных, динамическое ведение цифровой базы данных по субъектам исследования, промежуточный и заключительный анализ полученной информации, оценку результатов, подведение итогов, формулировку выводов, интерпретацию и анализ практического применения полученных результатов, анализ перспектив дальнейшей разработки темы исследования, подготовку публикаций и текста диссертации. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии в проведении исследования на каждом из его этапов. Суммарная доля участия автора в проведённом исследовании составляет 90%.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, включённых в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, две из которых опубликованы в журнале из международной базы научного цитирования Scopus, получен 1 патент на изобретение (рег. № 2808910 от 05.12.2023), зарегистрирована 1 база данных (рег. № 2023623496 от 17.10.2023).

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации. Диссертационное исследование проводилось в рамках научной темы ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России «Инновационные технологии мониторинга и профилактики актуальных болезней» (24.01.2014). НИОКТР № 01201460724.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, которая состоит из введения, обзора литературы (1 глава), материалов и методов (2 глава), собственных результатов исследования (3-5 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы и приложений. В диссертации представлены 20 таблиц, 25 рисунков, 3 клинических примера и 8 приложений. Список литературы включает в себя 212 наименований: 111 отечественных и 101 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования – недостаточный уровень приверженности больных ТБ к ПТТ является неблагоприятным предиктором прогрессирования специфического процесса с развитием рецидивов заболевания, появления стойких деструктивных изменений, длительно сохраняющегося статуса бактериовыделения, амплификации ЛУ микобактерии ТБ и возможным неблагоприятным исходом, что диктует необходимость усовершенствования (повышения) эффективности ПТТ у впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких за счёт увеличения приверженности к лечению. Одним из перспективных методов увеличения приверженности к лечению и, следовательно, повышения эффективности ПТТ, является метод ТРЛ.

В первой главе представлен обзор имеющихся публикаций в русско- и англоязычных информационных базах данных (eLIBRARY, PubMed и др.) по вопросам эпидемиологической ситуации по ТБ в России и в мире, эффективности ПТТ и проблеме приверженности к лечению больных ТБ. Изучены отечественные и зарубежные подходы в коррекции уровня приверженности к лечению среди больных ТБ. Описаны основные особенности применения АТ в медицине. Освещены перспективы использования АТ во фтизиатрии. Проведён анализ экономической ситуации в области финансовых затрат на лечение больных ТБ и их социальную поддержку.

Во второй главе представлены клинический материал и методы исследования.

Материалы исследования. В основу настоящей работы положен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения 167 впервые выявленных больных с деструктивными формами лёгочного ТБ, наблюдавшихся в ОдБТОД НОКПД за период с 09.06.2017 по 17.08.2023 включительно (поперечное исследование).

Период наблюдений был подобран с учётом доступности медицинской, включая архивную, документации и личного участия автора в качестве, изначально, клинического ординатора (01.09.2015-31.08.2017) ОдБТОД НОКПД (с 09.06.2017 по 24.11.2021 – ретроспективный аналитический этап), а затем в роли ассистента кафедры (начиная с 01.09.2017) фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России и врача-фтизиатра (начиная с 07.12.2017) ОдБТОД НОКПД.

В связи с использованием в исследовании критериев включения и исключения для искусственного отбора больных – метод «случай-контроль» не применялся.

В диссертационном исследовании были использованы нижеуказанные критерии включения и исключения с целью формирования репрезентативной однородной выборки и минимизации воздействия спутывающих переменных (конфаундеров).

Критерии включения в исследование: критериями включения пациентов в исследование стали: возраст пациентов – от 15 до 59 лет, отсутствие инвалидности, отсутствие пенсионного статуса, впервые выявленный ТБ лёгких, отсутствие данных о прогрессировании либо о рецидиве специфического процесса, наличие деструктивных изменений в лёгочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), назначение курса химиотерапии (интенсивная фаза лечения в стационарных условиях) в зависимости от ЛЧ возбудителя; получение информированного добровольного согласия пациентов на проведение анкетирования с помощью модифицированного опросника Мориски-Грина (MMAS-4), письменного опроса для оценки предпочтительного метода повышения приверженности к лечению и ТРЛ.

Критерии исключения из исследования: возраст пациентов младше 15 лет или старше 59 лет, наличие пенсионного статуса, наличие группы инвалидности, диагноз ТБ не был установлен и верифицирован, рецидив ТБ, прогрессирование ТБ, установлена и верифицирована внелёгочная форма ТБ, установлен и верифицирован диагноз микобактериоза или обнаружено иное инфекционное заболевание, отсутствие сканологических сведений о наличии деструктивного процесса в лёгочной ткани, отсутствие данных о получении курса химиотерапии (интенсивная фаза лечения в стационарных условиях) по поводу туберкулёзного процесса, письменный отказ от всех или части элементов проводимого исследования, если пациенты были не способны (полностью или частично) понять смысл проводимого исследования, пациенты с зарегистрированными психическими расстройствами.

Избирательность в выборе критериев включения и исключения была связана с особенностями дизайна проведённой работы (создание квотной выборки) и характеризовалась как превентивная мера, ограничивающая вовлечение потенциальных больных в исследование, способных компрометировать лечебную тактику врача.

Пациенты из обеих групп были подобраны так, что если пациент не соответствовал критериям включения и исключения, то он исключался из проводимого исследования.

Пациенты младше 15 лет не могли быть включены в исследование из-за прохождения лечения в другом отделении (детское) НОКПД. Лица старше 59 лет не попадали под критерии включения и были исключены из исследования.

Методы исследования. Общеклинические: сбор анамнеза, осмотр, физикальное обследование. Инструментальные: цифровая флюорография ОГК, обзорная рентгенография ОГК, линейная томография ОГК, КТ ОГК, бронхоскопия. Лабораторные: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологическое исследование; микробиологическое исследование мокроты и других биологических жидкостей, направленное на поиск и идентификацию *M.tuberculosis* с проведением теста на ЛЧ.

Описательный анализ: расчёт количества принятых доз, расчёт количества проведённых в стационаре койко-дней, расчёт количества абацилированных и лиц с сохраняющимся бактериовыделением, расчёт показателей наличия или отсутствия полостей распада в лёгочной ткани, подсчёт количества случаев нарушений режима лечения и отказов от терапии, расчёт длительности прерывания терапии.

Оценка субъективного состояния: проведение двухкомпонентной беседы, неотъемлемой частью которой являлись анкетирование по опроснику MMAS-4 для оценивания уровня приверженности к лечению и письменный социологический опрос для выявления у пациентов предпочтительного способа воздействия на приверженность, ознакомление больных со специальными агитационными памятками, описание социального портрета больных.

Двухкомпонентная беседа, проводимая с пациентами 1-й группы, включала в себя общеизвестные приёмы коммуникации врач-пациент и состояла из двух частей – общей и специальной. Общая часть характеризовалась налаживанием доверительных отношений между врачом и пациентом с целью подробного разъяснения последнему о проводимом исследовании и получении информированного добровольного согласия на участие в этом научном мероприятии. Специальная часть, в случае достигнутого успеха при реализации общей части беседы, характеризовалась демонстрацией пациенту изготовленной персонифицированной трёхмерной анатомической тактильной модели лёгких (ПТАТМЛ), проведением анкетирования с помощью опросника MMAS-4 (оценка приверженности к ПТТ) и проведением письменного опроса (оценка предпочтительного метода повышения приверженности к лечению). Двухкомпонентная беседа не являлась штатной процедурой работы ОдБТОД НОКПД с больными и ранее не применялась.

Простой социологический опрос, проводимый в письменной виде, включал в себя пять вопросов (например, «Предпочли бы вы методу ТРЛ распечатанные на бумаге формата А4 некоторые срезы (снимки) вашей КТ ОГК?»), связанных с выбором предпочтительного метода повышения приверженности к лечению (выдача продуктовых наборов, метод ТРЛ и т.д.).

Опросник MMAS-4 был модифицирован для фтизиатрической службы с внесением в его структуру дополнительных информационных полей (режим химиотерапии, количество полученных доз и т.д.).

Оценка эффективности ПТТ осуществлялась по признаку наличия или отсутствия бактериовыделения по итогам интенсивной фазы на стационарном этапе лечения.

Уровень приверженности больных ТБ к лечению оценивался по результатам (количеству набранных баллов) опросника MMAS-4.

Приверженных к терапии считали пациентов, набравших 4 балла, недостаточно приверженными при получении ими 3 баллов и неприверженными при количестве баллов от 1 до 2.

Каждый пациент из обеих групп, которые были сформированы на основе критериев включения и исключения из исследования, во время сбора жалоб и анамнеза, с целью формирования базового уровня приверженности, получал специально разработанную памятку (в ОдБТОД НОКПД стала использоваться с 2016 года) с информацией о его заболевании, правах и обязанностях, перечне обязательных методов исследования, сроках контроля результативности терапии и важности приёма ПТП.

Вклад специально разработанной памятки в приверженность к лечению у впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких не анализировался в связи с характерной пассивностью этой методики и её существенной субъективностью. Памятка для больных раздавалась средним медицинским персоналом ОдБТОД НОКПД.

Клинико-экономический анализ эффективности применения метода ТРЛ во фтизиатрической практике основывался на использовании двух наиболее распространённых критериев оценки – «затраты-эффективность» (СЕА) и «приращение эффективности затрат» (ICER) (Арустамян Г.Н., 2011; Гайковая Л.Б. и др., 2014). Полученные результаты сравнивали с клинико-экономическими показателями метода выдачи продуктовых наборов (Ягудина Р.И. и др., 2011; Богородская Е.М. и др., 2012).

Методы статистической обработки. Анализ статистических данных осуществлялся с помощью ПО IBM SPSS Statistics 26 64-bit (IBM Corp., США) в среде ОС Windows 10 Pro 64-bit (версия 21H1, сборка 19043.1320) (Microsoft Corp., США). Для контроля над конфаундерами (вмешивающимися факторами) использовались многофакторный линейный регрессионный анализ, в том числе критерии включения и исключения. Изучение принадлежности выборок к нормальному распределению организовывался с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, асимметрии (A_s) и эксцесса (E). При неподчинении собранных статистических сведений закону нормального (Гауссова) распределения, в работе использовались, для дальнейших расчётов, непараметрические критерии анализа. Оценка статистических различий между группами (количественные данные) реализовывалась с помощью U-критерия Манна-Уитни (U-test), критерия Уилкоксона (W), коэффициентов корреляция Пирсона (r_p), Спирмена (r_s) и Кендалла (τ) с расчётом их доверительных интервалов (ДИ) при значении доверительной вероятности 0,95. Оценка силы связи коэффициентов корреляции осуществлялось с помощью шкалы Чеддока с расчётом коэффициентов детерминации (R^2). Для анализа количественных данных, которые были распределены нормально, использовался параметрический критерий анализа – непарный t-критерий Стьюдента. Для выявления статистических различий (качественные данные) между выборками применялись таблицы сопряжённости, критерий фи-квадрата (Phi-square) для оценки силы связи между номинальными переменными при построении четырёхпольных таблиц, критерий χ^2

Пирсона (χ^2 -square); точный критерий Фишера (F-test) в случае, если ожидаемое явление принимало значение менее 5; гамма (γ)-критерий Гудмана-Краскела, критерий тау-b (τ -b) Кендалла, критерий тау-c (τ -c) Стюарта, ассиметричный d-критерий Сомерса, отношение шансов (ОШ) с расчётом его 95% ДИ. Расчёт ДИ для частот (качественные данные) осуществлялся с помощью метода Клоппера-Пирсона. Для прогнозирования значения зависимой переменной по известным значениям независимой переменной использовался однофакторный линейный регрессионный анализ с расчётом критерия Дарбина-Уотсона (проверка соблюдения условий независимости наблюдений), F-критерия (проверка значимости модели) и оценкой R^2 . Полученные количественные данные (непараметрические критерии) были представлены в тексте в виде $Me [Q_1; Q_3]$, отражающих Me – медиану и МКИ – межквартильный интервал $[Q_1; Q_3]$. 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 распределённые данные были 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 были 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, был выбран при $p \leq 0,05$.

Характеристика включённых в исследование пациентов. В исследование были включены 167 пациентов с впервые выявленным деструктивным ТБ лёгких, разделённых на 2 группы в зависимости от факта проведения двухкомпонентной беседы, письменного опроса, анкетирования с применением опросника MMAS-4 и в зависимости от факта демонстрации ПТАТМЛ.

В 1-ю группу вошли 69 пациентов (проспективная группа) с впервые выявленным деструктивным ТБ лёгких. Пациенты 1-й группы были отобраны в период с 25.11.2021 по 17.08.2023 в процессе их лечения у автора исследования. Им изготавливались и демонстрировались, в процессе двухкомпонентной беседы до начала лечения, ПТАТМЛ на основе данных КТ ОГК (рисунок 1). Также, среди участников данной группы, проводились простой письменный опрос для оценки предпочтительного метода повышения приверженности к лечению и анкетирование с применением опросника MMAS-4 до получения первой дозы противотуберкулёзных химиопрепаратов, затем повторно (опросник MMAS-4) через 1 месяц лечения. По завершению интенсивной фазы лечения (в стационарных условиях) осуществлялся расчёт эффективности ПТТ.



Рисунок 1 – Готовый лёгочный макет пациента (фронтальный срез) в уменьшенном масштабе по сравнению с истинными размерами исследуемого органокомплекса

Во 2-ю группу вошли 98 пациентов (ретроспективная группа) с впервые выявленным деструктивным ТБ лёгких. Пациенты 2-й группы были отобраны за период с 09.06.2017 по 24.11.2021 по данным архивной медицинской документации. Лицам данной группы не изготавливались и не демонстрировались ПТАТМЛ. Двухкомпонентная беседа не проводилась. Анкетирование с применением опросника MMAS-4 и письменный опрос (оценка предпочтительного метода повышения приверженности к лечению), при получении первой дозы химиопрепаратов и повторно через 1 месяц лечения, также не проводились. По завершению интенсивной фазы лечения (в стационарных условиях) осуществлялся расчёт эффективности ПТТ.

Пациенты 1-й и 2-й группы были однородны по социальному портрету, возрастнополовым особенностям и клиническим диагнозам, включая данные о бактериовыделении, полостях распада и ЛЧ возбудителя.

Среди 167 пациентов лиц женского пола было 57 человек (34,1%), мужчин – 110 человек (65,9%). Медиана возраста всех больных составила 40 [16-59] (критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией по Лиллиефорсу, $p = 0,003$, $A_s = -0,245$, $E = -0,644$).

Около половины участников исследования были трудоустроены (работали в государственных или частных учреждениях) – 75 человек (44,9%), официально не работали – 87 человек (52,1%), проходил обучение в школе – 1 человек (0,6%), проходили обучение в колледже – 3 человека (1,8%), проходил обучение в вузе – 1 человек (0,6%). Сопутствующая патология была отмечена у 159 пациентов (95,2%), у 8 больных (4,8%) она отсутствовала. К категории местного населения относилось 137 человек (82,0 %), иногородние – 30 человек (18,0 %). Количество пациентов, обладающих определённым классифицируемым уровнем образования, было 158 (94,6 %), не имели классифицируемого уровня образования 9 человек (5,4 %). Среди всех исследуемых групп больных вредные привычки были зарегистрированы у 149 человек (89,2 %), вредные привычки отсутствовали у 18 человек (10,8 %).

В 1-й группе женщин было – 21 (30,4%), мужчин – 48 (69,6%) (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 χ^2 Пирсона и фи-квадрата – статистически значимых различий между группами по половому параметру обнаружено не было ($\chi^2 = 0,715$, $df = 1$, $p = 0,398$), сила взаимосвязи (значение Phi-square = 0,065) незначительная. Похожие результаты, при изучении возрастного параметра, были получены с помощью критерия Манна-Уитни ($U = 3142$, $Z = -0,777$, $p = 0,437$).

У 122 пациентов (73%) был установлен диагноз инфильтративного ТБ лёгких (преобладающая форма). Диссеминированный ТБ зарегистрирован у 37 больных (22,2%), генерализованный ТБ – у 4 пациентов (2,4%), одиночная туберкулёма – у 2 пациентов (1,2%) и кавернозный ТБ – у 2 больных (1,2%).

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 ПТТ полости деструкции наблюдались у 167 пациентов (100%). Бактериовыделение было отмечено у 163 больных (97,5%).

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

В исследовании преобладали лица с ЛЧ ТБ (всего 72 человека (43,1%)) и МЛУ ТБ (59 человек (35,3%)). Различия между группами оказались статистически не значимыми ($U = 2910$, $Z = -1,637$, $p = 0,102$).

Длительность терапии в 1-й группе составила 137 ± 68 дней (95% ДИ: 121,6-154,3), во 2-й группе – $118 \pm 63,8$ дней (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 обнаружено не было ($t = 1,856$, $df = 165$, $p = 0,065$).

Показатель длительности терапии в 1-й группе был охарактеризован вышеобозначенным значением за счёт применения в ОдБТОД НОКПД клинических рекомендаций 2022 года, где допускалось лечение больных с МЛУ ТБ, в ряде случаев, по интенсивной фазе длительностью не менее 6 месяцев.

Можно сделать вывод, что включенные в исследование пациенты достаточно полно представляют популяцию больных ТБ в целом и полученные результаты вполне репрезентативны.

В третьей главе диссертационного исследования произведена оценка эффективности лечения и показателя досрочной выписки у впервые выявленных больных деструктивными формами лёгочного ТБ за пятилетний период наблюдения с 2016 года по 2020 год. Всего за пятилетний период (2016-2020 г.) анализа через ОдБТОД НОКПД прошло 828 пациентов, диагноз ТБ был установлен и верифицирован у 788 больных (95,16 %). Несмотря на

вышеуказанные удовлетворительные количественные показатели работы структурного подразделения крупной медицинской организации, в ОДБТОД НОКПД была обнаружена негативная тенденция в увеличении количества досрочной выписки из-за самовольных уходов и нарушений режима среди пациентов (наибольшее количество случаев было зарегистрировано в 2020 г. и в 2018 г.), в том числе из-за отказов от обследования и лечения (наибольшее количество случаев было зарегистрировано в 2020 г. – 9,3 % (13/139)).

Максимальное количество самовольных уходов и нарушений режима было зарегистрировано в 2020 году (24 эпизода (17,3 % от общего числа выбывших больных (139), из которых 12,2 % – за нарушение режима (17/139)) и в 2018 году (22 эпизода (11,9 % от общего числа выбывших больных (185), из которых 9,2 % – за самовольный уход (17/185)).

Из медицинской документации известно, что досрочная выписка, в связи с нарушением режима, касалась пациентов у которых были зарегистрированы следующие явные признаки (отдельно либо в совокупности) дискриминации лечебно-охранительного процесса: распитие спиртных напитков (до 40,0 % в долевым выражении), употребление наркотических веществ (до 23,4 % в долевым выражении), антиобщественное поведение (до 19,3 % в долевым выражении) и игнорирование рекомендаций медицинского персонала (до 17,3 % в долевым выражении).

Согласно архивной медицинской документации, не менее 42,3 % всех выписанных досрочно за нарушение режима больных жаловались, в письменном виде, заведующему структурным подразделением или вышестоящей администрации медицинского учреждения, на отсутствие, с их точки зрения, понятного объяснения причин их госпитализации и текущего клинического состояния со стороны взаимодействующего медицинского персонала. У части от общего показателя досрочно выписанных пациентов создавалось ложное впечатление (38,4 %), что диагноз ТБ у них окончательно не подтверждён и они будут только дообследованы.

Причины самовольных уходов не могли быть объективно охарактеризованы и описаны из-за их ненадлежащего оформления в архивной медицинской документации. Некоторые больные, самовольно покинувшие медицинское учреждение, неоднократно были судимы (17,8 % от общего числа самовольно покинувших учреждение), являлись активными потребителями инъекционных наркотиков и психоактивных веществ (9,8 % от общего числа самовольно покинувших учреждение) либо относились к категории лиц без определённого места жительства (2,7 % от общего числа самовольно покинувших учреждение).

Наименьше количество самовольных уходов и нарушений режима было зарегистрировано в 2017 году (12 эпизодов (7,5 % от общего числа выбывших больных (159), из которых 5,7 % – за самовольный уход (9/159)) и в 2019 году (16 эпизодов (10,4 % от общего числа выбывших больных (153), из которых 5,9 % – за нарушение режима (9/153)).

По поводу отказов от обследования и лечения было зарегистрировано всего 32 эпизода (2018 – 2020 г.) с максимальным показателем в 2020 году (13 случаев (9,3 % от общего числа выбывших (139)). В 2016 – 2017 г. отказов от обследования и лечения зарегистрировано не было. Из архивной медицинской документации известно, что за период с 2018 по 2019 года больные, в 62,3 % случаев, не соглашались со своим диагнозом и отказывались от дальнейшего пребывания в медицинской организации. В 2020 году, во время пандемии COVID-19, некоторые пациенты (10,9 %) без активного бактериовыделения считали, что, будучи идентифицированными как ТБ больные, зарегистрированные изменения в их лёгких были связаны с постковидным синдромом, а не с специфическим процессом. Оставшаяся часть больных, как и в предыдущие годы, не соглашались с установленным им диагнозом.

Следовательно, все ранее упомянутые эпизоды досрочной выписки больных из ОдБТОД НОКПД с грифом «за нарушение режима» и «за самовольных уход» символизировали недостаточный уровень приверженности пациентов к лечебно-охранительному режиму, что естественным образом повлияло на эффективность лечения.

Таким образом, показатель эффективности лечения в ОдБТОД НОКПД находился на недостаточном уровне.

В частности, из медицинской документации известно, что максимальный показатель, например, абацилированных лиц был зарегистрирован в 2017 году (88,4 % от общего числа бактериовыделителей (121 чел.) среди всех впервые выявленных больных). В последующие годы процент абацилированных лиц был, фактически, одинаков, за исключением 2020 года – прекращение бактериовыделения произошло только у 70,0 % пациентов от общего числа бактериовыделителей (90 чел.) среди всех впервые выявленных больных за изученный период. Безусловно, неудовлетворительный процент абацилированных пациентов в 2020 году был напрямую связан, в первую очередь, статистически, с высокой частотой досрочной выписки по поводу нарушения режима, самовольных уходов и отказов от обследования и лечения.

За пятилетний период анализа (с 2016 по 2020 год) терапевтическим путём полости деструкции в большем процентном соотношении были закрыты в 2019 году (48,6 %) в отличие от предыдущих лет наблюдения – минимальный показатель в 2016 году (22,3 %), показатель выше среднего был зарегистрирован в 2018 году (45,8 %). 2020 год (34,2 %) не смог превзойти 2019 год (48,6 %) по показателю закрытия полостей распада терапевтическим путём. Снижение эффективности закрытия полостей распада терапевтическим путём, вероятнее всего, было связано с чрезмерной хронологически нарастающей досрочной выпиской пациентов.

Традиционно, хирургическое лечение больных ТБ вносит свой неоценимый вклад в скорое абацилирование пациентов и радикальное закрытие полостей распада. Несмотря на значимость хирургического вмешательства, процент эффективности закрытия полостей распада,

путём проведения оперативного вмешательства, находился на довольно невысоком уровне в отличие от терапевтического воздействия. Наибольшее количество закрывшихся полостей распада (хирургический способ) было зарегистрировано в 2020 году (42,3 % от 64 пациентов с полостями распада). В предыдущие годы наблюдения, хирургический способ закрытия полостей распада не превышал показателя эффективности 36,9 % (2016 год). Из архивной медицинской документации известно, что недостаточный уровень хирургической активности был связан, как правило, с общим состоянием некоторых больных (распространённость специфического процесса, сопутствующие заболевания и т.д.) либо в связи с письменным отказом пациентов от операции.

В четвёртой главе диссертационного исследования изложены результаты изучения клинических эффектов от воздействия метода ТРЛ на эффективность ПТТ и уровень приверженности к лечению впервые выявленных больных ТБ лёгких, представлены результаты социологического опроса и упомянут социальный портрет изученного контингента. Среди пациентов 1-й группы была подтверждена гипотеза о положительном эффекте от воздействия метода ТРЛ на эффективность ПТТ в случае демонстрации им, во время проведения двухкомпонентной беседы, лёгочных реконструктов (шанс достижения эффективного курса химиотерапии был выше в 4,2 раза среди больных 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы (ОШ = 4,267 (95% ДИ: 1,523-11,953)) за счёт активного вовлечения последних в лечебный процесс, характеризуя, таким образом, научный механизм используемого метода, и, следовательно, увеличения их приверженности к терапии. Отсутствие факта демонстрации ПТАТМЛ, на этапе проведения двухкомпонентной беседы, могло способствовать увеличению возникновения неблагоприятия в исходе терапии до 77,2% (χ^2 -критерий = -0,772, $p < 0,001$).

Больные 2-й группы (67,3%) отличались от пациентов 1-й группы (93,0%) более низким показателем абацилирования ($\chi^2 = 16,940$, $df = 1$, $p < 0,001$) и высокой частотой преждевременного прекращения терапии из-за нарушения режима (21 пациент (21,4±4,1% (95% ДИ: 14,2–30,3)) во 2-й группе против 6 пациентов (8,7±3,4% (95% ДИ: 3,7–17,0)) в 1-й группе, $\chi^2 = 4,683$, $df = 1$, $p = 0,030$). В случае отсутствия данных о взаимодействии пациента с ПТАТМЛ увеличивался риск нарушения режима до 47,6% (χ^2 -критерий = -0,476, $p = 0,020$).

Среди пациентов 1-й группы закрытие полостей распада произошло в 62,3% случаев (терапевтически по данным протокола врача-рентгенолога) в отличие от пациентов 2-й группы, где полости распада были закрыты лишь в 45,9% случаев (терапевтически по данным протокола врача-рентгенолога). Несомненно, данный результат связан с приёмом большого количества доз ПТП пациентами соответствующей группы (в 1-й группе количество принятых доз было 141,37±68,24 (95% ДИ: 124–157), во 2-й группе – 113,52±59,3 (95% ДИ: 101–125)) на фоне

проведения с ними двухкомпонентной беседы и ознакомления с ПТАТМЛ, что было подтверждено во время проведения статистического анализа ($U = 2568,5$; $Z = -2,641$, $p = 0,008$).

Несущественные математические различия между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» были связаны с пребыванием некоторых пациентов 1-й группы, до перевода в ОдБТОД, в других клинических подразделениях, например, в дифференциально-диагностическом отделении, где они могли получить незначительное количество доз ПТП.

Длительность прерывания терапии по наиболее распространённой причине (развитие нежелательных побочных реакций (НПР) в виде лекарственно-индуцированного поражения печени) у пациентов 1-й группы не отличалась от пациентов 2-й группы (5 [5; 6] эпизодов у 1-й группы против 6 [4; 7] эпизодов у 2-й группы; $U = 3229$, $Z = -0,508$, $p = 0,611$).

Недостаточное количество полученных доз пациентами 2-й группы имело зависимость от количества случаев нарушений режима лечения ($R^2 = 0,147$; критерий Дарбина-Уотсона = 1,856; F-критерий = 16,559; $p < 0,001$). Поэтому, общая длительность терапии, у пациентов 2-й группы ($118 \pm 63,8$ дней (95% ДИ: 106-131,6)), несколько отличалась от среднего количества принятых ими доз ($113,52 \pm 59,3$ доз (95% ДИ: 101-125)). 14,7% вариабельности количества принятых доз было обусловлено зарегистрированными эпизодами нарушения лечебно-охранительного режима у пациентов 2-й группы. Прерывание химиотерапии в связи с НПР не влияло на количество принятых доз ПТП у пациентов 2-й группы ($R^2 = 0,005$; критерий Дарбина-Уотсона = 1,669; F-критерий = 0,451; $p = 0,504$).

После применения, среди пациентов 1-й группы, ПТАТМЛ, у них достоверно возрос уровень приверженности к лечению (по данным опросника MMAS-4) с результатом 4 балла (максимальный балл опросника MMAS-4) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты применения опросника MMAS-4 среди пациентов 1-й группы (количество набранных баллов)

Показатели	1-я группа (n = 69)	p^*
MMAS-4 (до начала терапии)	1 [1; 2]	$p < 0,05$ ($W = 2278$, $Z = -7,267$, $p < 0,001$)
MMAS-4 (через 30 доз)	4 [4; 4]	

Примечание: * p в данном случае рассчитывалось с помощью критерия Уилкоксона (W).

Следовательно, уровень приверженности больных 1-й группы к лечению, после демонстрации, во время проведения двухкомпонентной беседы, им ПТАТМЛ, был модифицирован с положительной тенденцией к его росту и достижения максимального значения.

Социальный портрет больного, из когорты впервые выявленных пациентов с деструктивными формами лёгочного ТБ, характеризовался участием в исследовании,

преимущественно, лиц мужского пола (65,9 %), в возрасте около 40 лет, без официального места работы (52,1 %), проживающих вне областного центра (68,8 %), со средним специальным образованием (52,0 %), зависимых от табакокурения (57,5 %) и с часто преобладающими (сердечно-сосудистая патология (36,0 %), патология желудочно-кишечного тракта (15,6 %), эндокринопатии (14,4 %)) сопутствующими заболеваниями в анамнезе. Изученный социальный портрет больных, включённых в исследование, был типичным для туберкулёзного процесса, что коррелирует с данными научной литературы.

Во время проведения оценки влияния вмешивающихся факторов (возраст, пол и т.д. (независимые факторы)) на показатель опросника MMAS-4 до лечения и через 1 месяц (зависимая переменная) методом многофакторного линейного регрессионного анализа было доказано, что полученные коэффициенты детерминации свидетельствовали об отсутствии влияния независимых факторов на изменение зависимой переменной.

Согласно проведённому простому письменному опросу для идентификации предпочтительного способа воздействия на приверженность к лечению были сделаны выводы о том, что пациенты 1-й группы отдавали предпочтение методу ТРЛ (59,5–87,0 %) в противопоставление методу выдачи продуктовых наборов (14,5–27,5 %) и методу распечатывания на бумаге некоторых срезов (снимков) КТ ОГК (7,2–13,0 %).

В пятой главе диссертационного исследования проведён клинико-экономический анализ эффективности применения метода ТРЛ во фтизиатрической практике. Сложив все понесённые расходы, себестоимость изготовления одной лёгочной модели составила – 303,63 рублей, вместе с сопроводительной документацией – 316,13 рублей, что на 66,00 % (только модель) и 64,6 % (модель и сопроводительная документация) оказалось дешевле, чем средние затраты (892,9 рублей) на коррекцию приверженности в России на одного больного ТБ (Васильева И.А. и др., 2023).

При сравнении полученных сумм с исследовательскими расчётами стоимости социальной поддержки больных ТБ без ЛУ (2 693,97 рублей на случай без учёта текущей инфляции по регионам) (Богородская Е.М. и др., 2012) – производство тактильной модели лёгких совместно с сопроводительной документацией оказалось дешевле на 88,26% (рисунок 2).



Рисунок 2 – Стоимость методов коррекции приверженности (в сравнении с данными Богородской Е.М. и др., 2012 год) у пациентов, получающих лечение по поводу ТБ

При сравнении полученных сумм с исследовательскими расчётами стоимости социальной поддержки больных ТБ (1 367,00 рублей в месяц на случай во время амбулаторного лечения) (Гельманова И.Е. и др., 2016), получивших лечение по I, II и III режимам химиотерапии, производство тактильной модели лёгких совместно с сопроводительной документацией оказалось дешевле на 76,87%.

Анализ эффективности применения метода ТРЛ осуществлялся в сравнении с методом выдачи продуктовых наборов. В качестве эталона стоимости социальной поддержки на случай (2 693,97 рублей) использовались данные Богородской Е.М. и др. (Богородская Е.М. и др., 2012) без учёта инфляционной составляющей. Для упрощения расчёта прямых и непрямых (косвенных) затрат для моделируемой группы больных, получивших продуктовые наборы, использовались исходные (полученные ранее) математические сведения для группы пациентов, проваимодействовавших с ПТАТМЛ. Моделируемый объём пациентов, получивших продуктовые наборы, был равен 20. Уровень эффективности терапии для пациентов, проваимодействовавших с тактильными моделями лёгких, составил, по нашим данным, 93,0 %, а для пациентов, получивших продуктовые наборы – 94,4% (Богородская Е.М. и др., 2012).

Было установлено, что применение ПТАТМЛ во фтизиатрической практике дешевле метода выдачи продуктовых наборов. Стоимость моделей с сопроводительной документацией для 20 моделируемых пациентов составила 6 332,6 рублей против стоимости продуктовых наборов для 20 моделируемых больных – 53 879,4 рублей (коэффициент разницы (53 879,4/6 332,6) был равен 8,5).

Например, для моделируемой группы пациентов, проваимодействовавших с тактильными моделями лёгких и получивших лечение по I или III режиму, показатель СЕА был представлен значением в 136 603,81 рублей. Для группы пациентов, которым выдавались

продуктовые наборы (режимы терапии те же), показатель СЕА был представлен значением в 135 081,70 рублей.

При сравнении показателей соотношений СЕА для двух представленных групп, получивших лечение по I или III режиму, было выявлено несущественное клинико-экономическое преимущество метода выдачи продуктовых наборов на 1,12%.

Для группы пациентов, проваимодействовавших с тактильными моделями лёгких и получивших лечение по индивидуализированному II режиму (Гельманова И.Е. и др., 2016), показатель СЕА был представлен значением в 161 446,14 рублей. Для группы пациентов, которым выдавались продуктовые наборы (режим терапии тот же), показатель СЕА был представлен значением в 159 492,00 рублей.

При сравнении показателей соотношений СЕА для двух представленных групп, получивших лечение по индивидуализированному II режиму, было выявлено, как и в первом случае, несущественное клинико-экономическое преимущество метода выдачи продуктовых наборов на 1,21%.

Показатель ICER, в случае использования I или III режима химиотерапии с выдачей продуктового набора, был представлен денежной суммой в размере 33 969,14 рублей, которая необходима для достижения одного дополнительного процента эффективности по методу выдачи продуктовых наборов.

Показатель ICER, в случае использования II индивидуализированного режима химиотерапии с выдачей продуктового набора, был представлен денежной суммой в размере 49 683,42 рублей, которая необходима для достижения одного дополнительного процента эффективности по методу выдачи продуктовых наборов.

Следовательно, применение метода ТРЛ во фтизиатрической практике оказалось более экономически выгоднее метода выдачи продуктовых наборов в 8,5 раз при, фактически, сопоставимых результатах эффективности лечения. В случае возникновения необходимости повышения эффективности лечения больных ТБ путём увеличения дотации продуктовых наборов – стоимость одного дополнительного процента эффективности оказалась экономически не выгодна.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что приверженность к лечению больных туберкулезом, которые проходили лечение в ОдБТОД НОКПД в 2016-2020 годах, находилась на неудовлетворительном уровне за счет досрочной выписки из-за самовольных уходов (макс. показатель 2018 г. – 9,2 %) и нарушений режима (макс. показатель в 2020 г. – 12,2 %). Показатели прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, за пятилетний период наблюдения, были низкими (в 2020 г. – негативация мокроты у 70,0 % больных от общего числа

бактериовыделителей (63/90), в 2016 г. – полости распада закрылись в 22,3 % случаев (терапевтическим способом).

2. Социальный портрет впервые выявленных больных туберкулезом с наличием полости распада в легких был типичным для туберкулезного процесса (лица мужского пола (65,9 %), в возрасте около 40 лет, без официального места работы (52,1 %) со средним специальным образованием (52,0 %), проживающих вне областного центра (68,8 %), с вредными привычками (преимущественно табакокурение – 57,5 %) и сопутствующими неинфекционными заболеваниями (преимущественно – сердечно-сосудистая патология (36,0 %), патология желудочно-кишечного тракта (15,6 %) и эндокринопатии (14,4 %))), что подтверждается соответствующими источниками научной литературы.

3. Показано, что применение метода трёхмерной реконструкции лёгких, путём демонстрации лёгочных реконструктов во время проведения двухкомпонентной беседы с впервые выявленными больными туберкулезом с наличием полости распада в легких, способствует повышению эффективности противотуберкулезной терапии, за счёт активного вовлечения последних в лечебный процесс, на 25,7 % по сравнению с пациентами из 2-й группы. Применение метода трёхмерной реконструкции лёгких увеличивает шанс достижения эффективного курса химиотерапии в 4,2 раза (ОШ = 4,267 (95% ДИ: 1,523-11,953)). Отсутствие факта демонстрации трёхмерных анатомических моделей лёгких способствует увеличению возникновения неблагоприятия в исходе терапии до 77,2% (χ^2 -критерий = -0,772, $p < 0,001$).

4. Показано, что применение метода трёхмерной реконструкции лёгких, путём демонстрации лёгочных реконструктов во время проведения двухкомпонентной беседы, у впервые выявленных больных с деструктивными формами ТБ лёгких, способствует увеличению уровня приверженности к лечению на 47,6 %. Пациенты 1-й группы отдавали предпочтение методу трёхмерной реконструкции лёгких (59,5–87,0 %) за счёт его простоты и наглядности в противопоставление методу выдачи продуктовых наборов (14,5–27,5 %), а также методу распечатывания на бумаге некоторых срезов (снимков) КТ ОГК (7,2–13,0 %).

5. Установлено, что применение метода трёхмерной реконструкции лёгких в фтизиатрической практике более экономически выгоднее (дешевле) метода выдачи продуктовых наборов в 8,5 раз (стоимость лёгочного реконструкта и сопроводительной документации составила 316,13 руб. против стоимости одного эталонного продуктового набора 2 693,97 руб.) при, фактически, сопоставимых результатах эффективности лечения (93,0 % против 94,4 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-фтизиатрам, работающим в терапевтических отделениях стационарного звена противотуберкулезной службы, в том числе сотрудникам кафедр фтизиатрии высших медицинских образовательных организаций, целесообразно пройти обучение по вопросам

использования метода ТРЛ в фтизиатрии и смежных специальностях по видео-материалам, подготовленным автором исследования и размещённым в открытом доступе в сети Интернет.

2. Врачам-фтизиатрам, работающим в терапевтических отделениях стационарного звена противотуберкулёзной службы, необходимо, исходя из локальных социально-экономических, материально-технических условий, а также с учётом социального портрета больных, использовать в своей работе метод ТРЛ для модификации уровня приверженности больных к лечению и повышения эффективности ПТТ.

3. Главным врачам противотуберкулёзных организаций рекомендуется внедрить метод трёхмерной реконструкции лёгких в практическую деятельность терапевтических отделений за счёт внебюджетных средств или за счёт средств федеральной программы «Приоритет-2030» при поддержке сотрудников кафедр фтизиатрии, базами которых являются многие противотуберкулёзные клиники.

4. Метод трёхмерной реконструкции лёгких не способен исключить из практики метод выдачи продуктовых наборов в связи с наличием особенностей применения каждого метода в отдельности (преимущества и недостатки). Метод трёхмерной реконструкции может быть отнесён к методу выбора за счёт своих особенных свойств (тактильность, прецизионность и аналогичность).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная диссертационная работа является исследованием, в котором рассмотрен вопрос применения метода трёхмерной реконструкции лёгких для повышения эффективности противотуберкулёзной терапии и увеличения приверженности к лечению впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких. Большое количество публикаций и исследований на данную тему свидетельствует о её актуальности. Приоритетное значение, в достижении эффективного курса ПТТ, у впервые выявленных больных деструктивным ТБ лёгких, имеет адекватный уровень приверженности к лечебно-охранительному режиму, минимизируя, таким образом, риски прогрессирования специфического процесса, развития рецидивов заболевания и наступления неблагоприятного исхода. Применение, в качестве модификатора приверженности, ПТАТМЛ на ранних этапах лечения вышеупомянутых больных способно оказать воздействие на мотивацию пациентов к ПТТ за счёт их непосредственного участия (заинтересованности) в лечебном процессе, тем самым повышая её эффективность. Результаты проведённого диссертационного исследования показывают перспективы для дальнейшего изучения метода ТРЛ. Перспективно изучение возможности применения метода ТРЛ среди пациентов с внелёгочной локализацией ТБ. Важным направлением дальнейшего изучения и клинико-экономического обоснования предложенного метода может стать сравнительный анализ

эффективности в зависимости от проведения индивидуальных или групповых сеансов психологической помощи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

1. **Наумов, А. Г.** Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного диспансера / **А. Г. Наумов, А. С. Шпрыков, Э. Р. Крюков.** – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-1-109-117 // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 109-117.

2. **Наумов, А. Г.** Клинико-экономический анализ применения метода трехмерной реконструкции легочной ткани в практике противотуберкулезного учреждения / **А. Г. Наумов, А. С. Шпрыков, Н. Ю. Бородина.** – DOI 10.26442/20751753.2023.12.202542 // CONSILIUM MEDICUM. – 2023. – Т. 25, № 12. – С. 801-810.

3. **Наумов, А. Г.** Сравнительный анализ методов создания виртуальных трёхмерных моделей лёгких из КТ-снимков в практике противотуберкулёзной организации с помощью программного обеспечения компании Materialise / **А. Г. Наумов, А. С. Шпрыков, Д. А. Сутягина, Е.С. Гринин.** – DOI 10.26442/20751753.2023.9.202386 // CONSILIUM MEDICUM. – 2023. – Т. 25, № 9. – С. 565-572.

4. **Наумов, А. Г.** Различные подходы в коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике / **А. Г. Наумов, А. С. Шпрыков.** – DOI 10.18093/0869-0189-2022-3204 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 1. – С. 80-89.

5. **Наумов, А. Г.** 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, А. С. Шпрыков, М.А. Долгова, Н.В. Фомина.** – DOI 10.26442/20751753.2024.3.202743 // CONSILIUM MEDICUM. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 199-207.

Работы, опубликованные в других изданиях:

1. **Патент № 2808910 РФ, МПК А61В 6/03.** Способ повышения приверженности к противотуберкулёзной терапии : № 2023101122 : заявл. 19.01.2023 : опубл. 05.12.2023 / **Наумов А.Г., Шпрыков А.С.** ; заявители Наумов А.Г., Шпрыков А.С. // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2808910&TypeFile=html (дата обращения: 20.02.2024).

2. **Свидетельство о регистрации базы данных № 2023623496 РФ.** База данных результатов оценки уровня приверженности пациентов к противотуберкулёзной терапии, показателей тревоги и депрессии : № 2023623292 : заявл. 08.10.2023 : опубл. 17.10.2023 / **Наумов А.Г., Наумова Т.А.** ; заявители Наумов А.Г., Наумова Т.А. // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=DB&DocNumber=2023623496&TypeFile=html (дата обращения: 20.02.2024).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – аддитивные технологии	ОШ – отношение шансов	ICER – критерий приращения эффективности затрат
ДИ – доверительный интервал	ПТАТМЛ – персонифицированная трёхмерная анатомическая тактильная модель лёгких	М – среднее арифметическое
КТ – компьютерная томография	ПИМУ – Приволжский исследовательский медицинский университет	Me – медиана
ЛУ – лекарственная устойчивость возбудителя	ПО – программное обеспечение	MMAS-4 – тест (опросник) Мориски-Грина
ЛЧ – лекарственная чувствительность возбудителя	ПТП – противотуберкулёзные препараты	Р – процентная доля
МКИ – межквартильный интервал	ПТТ – противотуберкулёзная терапия	p – уровень статистической значимости
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость возбудителя	ПХР – полихимиорезистентность возбудителя	Phi-square – критерий фи-квадрат
МР – монорезистентность возбудителя	РФ – Российская Федерация	R ² – коэффициент детерминации
НИОКТР – научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа	ТБ – туберкулёз	r _p – коэффициент корреляции Пирсона
НОКПД – Нижегородский областной клинический противотуберкулёзный диспансер	ТРЛ – трёхмерная реконструкция лёгких	r _s – коэффициент корреляции Спирмена
НПР – нежелательные побочные реакции	ЧН – чувствительность возбудителя неизвестна	Sd – стандартное отклонение
ОГК – органы грудной клетки	ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость возбудителя	U-test – U-критерий Манна-Уитни
ОдБТОД – отделение для больных туберкулёзом органов дыхания	As – критерий асимметрии	W – критерий Уилкоксона
ОС – операционная система	СЕА – критерий затраты-эффективность	σ _p – стандартное отклонение процентной доли
	Е – критерий эксцесса	τ – коэффициент корреляции Кендалла
	Ү – гамма-критерий Гудмана-Краскела	τ-b – критерий тау-b Кендалла
		τ-c – критерий тау-c Стюарта
		χ ² -square – критерий χ ² Пирсона