

# Различные подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике

А.Г.Наумов , А.С.Шпрыков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

## Резюме

Туберкулез (ТБ) остается глобальной проблемой настоящего времени. На фоне достигнутых успехов в борьбе с этой инфекцией есть множество до конца не решенных проблем: лекарственная устойчивость возбудителя, коморбидность и мультиморбидность ТБ, поиск новых видов лекарственных препаратов, методы нивелирования нежелательных побочных реакций на фоне длительного приема химиотерапии и т. д. Их разрешение должно происходить только при сотрудничестве пациента с медицинским персоналом. При отсутствии такого сотрудничества не может быть и речи о своевременном абацилировании, закрытии полостей распада и стабилизации клинического состояния. Поэтому важной задачей фтизиатрии является формирование устойчивого уровня приверженности пациента противотуберкулезной терапии на протяжении всего курса лечения. **Целью** работы явилось описание существующих и инновационных способов коррекции уровня приверженности больных ТБ противотуберкулезной терапии. **Заключение.** Текущие способы воздействия на приверженность больных ТБ лечению, как в России, так и в зарубежных странах, нуждаются в совершенствовании и соответствующем финансировании. Возможным подходом к решению этого вопроса могут стать аддитивные технологии, которые позволят более эффективно уменьшить риск немотивированного отказа пациента от полихимиотерапии.

**Ключевые слова:** туберкулез, приверженность, аддитивные технологии, 3D-принтинг.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена по служебному заданию Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках подготовки диссертационного исследования.

© Наумов А.Г., Шпрыков А.С., 2024

Для цитирования: Наумов А.Г., Шпрыков А.С. Различные подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 80–89. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3204

# Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice

Aleksey G. Naumov , Aleksandr S. Shprykov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina and Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

## Abstract

Tuberculosis (TB) remains a global problem up to this day. Against the background of the successes achieved in the fight against this infection, many problems have not yet been fully solved. These problems include drug resistance of the pathogen, comorbidity and multimorbidity of TB, the search for new types of drugs, the management and prevention of undesirable side effects of long-term chemotherapy, etc. These problems can only be solved through collaboration between health care professionals and patients. Timely abacillation, closing of decay cavities and stabilization of the clinical condition are practically impossible without such cooperation. Therefore, an important task of phthisiology is to stabilize the patient’s adherence to anti-TB therapy throughout the course of treatment. **The aim** of the review is to describe existing and innovative ways to improve the level of adherence of TB patients to anti-TB therapy. **Conclusion.** Current methods to improve adherence of TB patients, both in Russia and other countries, need to be improved and adequately funded. Additive technologies that more effectively reduce the risks of unmotivated discontinuation of polychemotherapy may be the solution.

**Key words:** tuberculosis, adherence, additive technologies, 3D printing.

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** The work was carried out on the official assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation in the framework of the preparation of the dissertation research.

© Naumov A.G., Shprykov A.S., 2024

For citation: Naumov A.G., Shprykov A.S. Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 80–89 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3204

Туберкулез (ТБ) остается важнейшим глобальным бедствием человечества. Несмотря на меры, принимаемые для борьбы с этим грозным заболеванием, ТБ не перестает занимать ведущую позицию в мировой структуре смертности населения от инфекционных причин. В 2020 г. в этом списке ее потеснил малоизученный патоген из семейства коронавирусов – главный виновник эпидемии новой коронавирусной инфекции – SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related COronaVirus 2*). По мнению некоторых исследователей, в будущем он способен усугубить эпидемиологические показатели по ТБ из-за развившихся негативных изменений в социально-экономическом укладе многих стран мира (рост бедности, удорожание продуктов питания и услуг, в т. ч. медицинских, и пр.) [1]. Есть и противоположное мнение, согласно которому пандемия COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) не отразится на ухудшении прогноза по показателям заболеваемости и смертности пациентов с ТБ и инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (на примере Российской Федерации – РФ) [2], хотя не исключена возможность накопления скрытой заболеваемости ТБ [3].

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире заболели ТБ около 9,9 (8,9–11,0) млн человек, из них 89 % – взрослые (56 % мужчин, 33 % женщин) и 11 % – дети до 15 лет. Среди ВИЧ-негативных пациентов умерли от ТБ 1,3 (1,2–1,4) млн человек, а среди ВИЧ-позитивных – 214 (187–242) тыс. человек. Лишь в 57 странах мира уровень заболеваемости ТБ оказался < 10 на 100 тыс. населения [4].

Наибольшее количество больных ТБ (около  $\frac{2}{3}$  общемирового показателя) зарегистрировано в Индии (26 %), Китае (8,5 %), Индонезии (8,4 %), на Филиппинах (6,0 %), в Пакистане (5,8 %), Нигерии (4,6 %), Бангладеш (3,6 %) и Южно-Африканском регионе (3,3 %) [1, 4]. В 30 странах из списка ВОЗ (Нигерия, Демократическая Республика Конго, Танзания и др.), наиболее неблагоприятных по ТБ, зарегистрировано > 80 % всех мировых случаев этого заболевания [4].

В 2019 г. в мире рифампицин-устойчивым (РУ) ТБ заболели практически 500 тыс. человек; из них у 78 % подтвержден ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5]. По количеству больных ТБ с подтвержденными случаями МЛУ / РУ лидирующие позиции сохраняют Индия (27 %), Китай (14 %) и РФ (8 %) [5–8].

Несмотря на это, в нашей стране во 2-м десятилетии XXI в. эпидемиологическая обстановка по ТБ стабилизировалась и даже начала улучшаться [9, 10]. В 2019 г. заболеваемость ТБ в РФ, по данным Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России), составила 41,2 на 100 тыс., а смертность – 5,1 на 100 тыс. человек. [11]. По сравнению с 1999 г. эти

показатели снизились в 2,07 и 3,96 раза соответственно [12].

Серьезными проблемами отечественного и международного здравоохранения остаются неудовлетворительная эффективность лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами ТБ [1, 13, 14], особенно пациентов с лекарственно устойчивыми формами, в частности с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [6, 15–17].

Эффективность лечения больных ТБ с МЛУ и ШЛУ возбудителя, по данным зарубежных источников [18–22], составляет ≤ 64 % и 34 % соответственно. Эффективность терапии впервые выявленных больных и больных с рецидивами ТБ по I, II и III режимам в настоящее время в РФ составляет 70 %, что практически сопоставимо с мировым уровнем. Согласно аналитическому обзору основных отраслевых и экономических показателей противотуберкулезной работы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, эффективность лечения по IV и V режимам в РФ составила в 2017 г. 56,1 %, а по отдельно взятому V режиму – 48,5 % [23].

Такие неудовлетворительные показатели эффективности лечения больных ТБ с различным спектром лекарственной чувствительности возбудителя неразрывно связаны с рядом дополнительных факторов. К ним относятся неадекватно подобранный режим химиотерапии и низкая степень приверженности пациентов к противотуберкулезному лечению. Это не только усугубляет течение патологического процесса, но и может стимулировать постоянную амплификацию лекарственно устойчивого ТБ.

### Проблема приверженности лечению больных туберкулезом

Изучение приверженности больных ТБ лечению началось с созданием первого противотуберкулезного препарата. Особое внимание этому вопросу как в зарубежных, так и в советских научных изданиях стали уделять в конце 1970-х – начале 80-х гг. прошлого столетия.

Что касается терминологии, то использование в научной литературе и работе врачей таких терминов, как *compliance* (англ. – податливость, уступчивость, покладистость) и *concordance* (англ. – согласие, соответствие, гармония), по отношению к понятию «приверженность» более не актуально [24, 25]. В зарубежных и отечественных публикациях распространен термин *adherence* (англ. – приверженность, строгое соблюдение, верность) [26–28].

С позиции Первого российского консенсуса по количественной оценке приверженности лечению [29], «приверженность лечению» – это комплексная модель поведения больного в отношении своего здоровья, реализующаяся в степени соответствия такого поведения рекомендациям врача, касающимся приема препаратов, соблюдения диеты и других изменений образа жизни. Более простое значение термина «приверженность лечению» или «приверженность терапии» – это соблюдение указаний врача [30]. «Золотой стандарт» оценки приверженности лечению до сих пор

не разработан, однако исследования в этом направлении активно ведутся не только российскими [24, 29, 31, 32], но и зарубежными специалистами [33–35].

Приверженность больного лечению – одна из приоритетных проблем современной медицины. Особенно остро она стоит в практике противотуберкулезной службы [13, 16, 32, 36].

Важнейшая причина нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов – недостаточный уровень приверженности больных ТБ основному курсу химиотерапии из-за недооценки своего клинического состояния, недисциплинированности и асоциального поведения [16, 37, 38]. В свою очередь, это является неблагоприятным предиктором прогрессирования специфического процесса с высоким риском развития рецидивов заболевания, появления стойких деструктивных изменений, длительно сохраняющегося статуса бактериовыделения, амплификации лекарственной устойчивости микобактерии ТБ и неблагоприятного исхода. Среди впервые выявленных больных доля тех, кто досрочно прекратил принимать противотуберкулезные препараты, варьируется от 20 до 53 % в зависимости от региона РФ [39]. В мировой практике наблюдаются схожие значения.

### Отечественные подходы в коррекции уровня приверженности лечению среди больных туберкулезом

На территории РФ применяются различные способы воздействия на больных ТБ с целью повышения их приверженности к противотуберкулезной терапии. Например, доказано, что социальные стимулы (денежные поощрения) пациентов, находящихся на амбулаторном этапе терапии ТБ, позволяют увеличить эффективность лечения, уменьшив количество лиц с «неэффективным курсом» и самовольно прервавших химиотерапию [40, 41].

Показательным примером социально ориентированной поддержки больных ТБ является программа «Спутник», внедренная в 2006 г. в Томской области [42]. Под ее патронаж попадали самые сложные пациенты: ранее прервавшие терапию, потребители инъекционных наркотиков, алкоголики и бывшие заключенные. Существенная доля участников программы получали лечение по IV режиму химиотерапии. Комплекс мер по реализации программы «Спутник» включал в себя выдачу продуктовых наборов, горячего питания и гигиенических комплектов, розыск злостных нарушителей лечебно-охранительного режима, проведение еженедельного консилиума по вопросам перерывов в терапии. За 8 лет работы программы (2006–2014) удалось достичь прохождения эффективного курса лечения у 70,5 % больных, а в случае лиц с МЛУ ТБ – у 68 %.

С другой стороны, анкетирование, проведенное в Волгограде среди врачей-фтизиатров, врачей-терапевтов и больных со специфическим процессом, показало, что социальная поддержка пациентов с ТБ находится в неудовлетворительном состоянии, веро-

ятно, из-за отсутствия достаточно финансирования подобных программ со стороны государства и некоммерческих организаций [43].

Помочь переломить ситуацию могут информационные технологии. Так, в исследовании на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» на пациентах с ТБ и ВИЧ-инфекцией ( $n = 54$ ) было апробировано специальное мобильное приложение, позволяющее осуществлять самоконтроль приема лекарственных препаратов. Роль данного способа снижения частоты отрывов от противотуберкулезной терапии была статистически подтверждена [44].

В сохранении мотивации больного ТБ к лечению велико значение компетентно оказанного психологического сопровождения, направленного на активизацию психологических резервов индивидуума. Оно реализуется путем организации групповых дискуссий и обучения пациентов адекватному отношению к актуальным вопросам, связанным с имеющимся у них специфическим процессом и терапией в целом [45].

Разработан и запатентован высокоэффективный алгоритм мультидисциплинарного подхода (с участием нескольких специалистов: фтизиатра, психиатра и др.) по своевременному выявлению у больных ТБ факторов риска, таких как психические расстройства и зависимости в анамнезе, и нивелирования / корректирования их по необходимости [46].

В Тюмени (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областной клинический фтизиопульмонологический центр») было испытано использование комбинированных форм антимикобактериальных препаратов. Доказано, что они способствовали уменьшению случаев пропуска пациентами лекарственных доз и сокращению длительности интенсивной фазы лечения, в отличие от группы контроля, где применяли только комбинацию монопрепаратов [47].

В то же время стоит учитывать, что даже предпринятые в некоторых регионах РФ меры, нацеленные на совершенствование приверженности больных ТБ полихимиотерапии и уменьшение вероятности немотивированных перерывов в лечении, могут не дать выраженной динамики по этим параметрам. Вероятно, это связано с несостоятельностью многих модификаторов приверженности и недостаточным контролем над их полноценной реализацией.

### Подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом в разных странах

За рубежом подходы к поддержанию и коррекции приверженности приему противотуберкулезных препаратов во многом зависят от страны, в которой они применяются или планируются применяться. Многие государства способны обеспечить длительную «жизнеспособность» таких мероприятий, поскольку они сильно зависят от надлежащего финансирования. По этой причине требуется постоянный поиск «золо-

той середины» между рентабельностью и эффективностью мер по модификации приверженности лечению. Довольно часто подобные программы не приносят существенных результатов [48], хотя доказано, что низкая степень приверженности терапии наносит колоссальный экономический ущерб системе здравоохранения. Поэтому единые, универсальные подходы для решения столь непростой и многогранной задачи до сих пор не разработаны ни в РФ, ни в других странах [49, 50]; каждое государство подходит к этому по-разному.

Так, в Индии (Мумбаи) имеется успешный опыт использования т. н. цифровых технологий приверженности лечению (*Digital Adherence Technologies – DAT*). Мумбайское городское отделение по борьбе с ТБ (*City TB Office of Mumbai*) при технической поддержке компании *Everwell* смогло внедрить в повседневную работу медицинских сотрудников, занятых наблюдением и лечением пациентов с ТБ, программный продукт под названием 99DOTS. Принцип его работы заключался в следующем. Если пациент неоднократно пропускал прием лекарственных препаратов и не реагировал на специальную рассылку коротких сообщений или игнорировал звонки медицинских работников с напоминанием о необходимости употребления противотуберкулезных препаратов в нужное время, 99DOTS, запрограммированная по принципам машинного обучения, формировала список приоритетных больных, которые в будущем теоретически могут полностью прервать терапию. Благодаря этому удалось увеличить процент выявления пациентов с высоким риском отказа от лечения и случаев пропуска доз лекарственных препаратов на 21 и 76 % соответственно [33]. Однако 99DOTS не лишена недостатков. Ее критическая проблема – вероятность ложной идентификации пациентов, которые просто предпочитают не поддерживать обратную связь по употреблению противотуберкулезных препаратов, как неприверженных лечению.

Медицинские службы 30 территориальных образований Китая в рамках развития основных принципов DAT внедрили электронный мониторинг приема лекарственных препаратов (*Electronic Medication Monitor – ЕММ*) [51]. Он представляет собой переносную пластиковую коробку со встроенным электронно-коммуникативным блоком (ЭКБ), в которой находится месячный курс противотуберкулезных препаратов. Поскольку ЭКБ съемный, он может использоваться повторно. Средняя стоимость такого устройства – 5 долл. США. Посредством звукового и визуального оповещения ЕММ предупреждает пациента о необходимости ежедневного приема препаратов, ежемесячном пополнении бокса, низком заряде батареи. При открытии пациентом коробки происходит цифровая фиксация (запись) этого эпизода в операционной офлайн-системе ЭКБ и тем самым, пусть и косвенно, ежедневно регистрируется уровень приверженности терапии. По окончании основного курса терапии у 72,2 % обследуемых авторами исследования задекларированы не более 20 % пропущенных доз противотуберкулезных препаратов.

Марокканскими учеными описано использование оригинальной системы *Medication Event Monitoring System* (MEMS) в виде *smart pillbox* («умная таблетница») для хранения противотуберкулезных препаратов. Она способна в режиме реального времени, через встроенную SIM-карту, отправлять на медицинский сервер различные данные, например текущий вес таблеток внутри нее с погрешностью измерения  $\leq 0,01$  г. При несоблюдении режима лечения и, как следствие, низкой приверженности терапии вес лекарственных средств в *smart pillbox* не будет изменяться, данные о ее открытии и закрытии будут отсутствовать на сервере или длительное время не обновляться, что послужит поводом для телефонного звонка врачу пациенту с напоминанием о важности и необходимости регулярного приема предписанных лекарств. В группе, где больные использовали *smart pillbox*, в отличие от группы контроля (без использования *smart pillbox*), показатель эффективности лечения был выше, а число пациентов, прервавших терапию и, в конечном счете, потерянных для последующего наблюдения, – ниже [52].

Тем не менее у ряда специалистов есть мнение, что высокотехнологичные системы контроля над приемом лекарственных препаратов пока что характеризуются невысокой надежностью и эффективностью и их широкое использование требует более углубленного изучения [53, 54].

### Аддитивные технологии в медицине

Аддитивные технологии – это технологии, позволяющие быстро конвертировать цифровую информацию в физический объект.

История их развития началась в 1974 г., когда была описана концепция трехмерной печати. В 1981 г. она получила первую практическую реализацию в виде пластиковых моделей из фотоотверждаемых полимеров.

Несколько позже, в 1986 г., была заложена основная методология трехмерной печати и запатентован первый в мире 3D-принтер, работающий по принципу стереолитографии. В 1988 г. компания *3D Systems* (США) представила свой первый доступный коммерческий 3D-принтер SLA-250.

В медицине неотъемлемые части функционирования трехмерной печати – это качественно подобранный персональный компьютер с высокопроизводительными комплектующими, 3D-принтер с возможностью использования различных видов пластиков и программное обеспечение – коммерческое или на основе открытого исходного кода.

Источником цифровой информации о структуре ткани или органа пациента в медицинской практике чаще всего является DICOM-файлы (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), формирующиеся как результат работы компьютерного (КТ) или магнитно-резонансного томографа (МРТ). На основе этих файлов выстраивается весь дальнейший алгоритм материальной реконструкции зоны интереса.

В настоящее время аддитивные технологии широко применяются практически во всех направле-

ниях медицины. Однако для улучшения их экспансии в медицинские организации требуется создание высококласных лабораторий [55], а также усовершенствование существующих юридических норм и правил [56].

Примеров успешного применения аддитивных технологий немало. Так, описан опыт создания навигационных шаблонов костной ткани, пораженной остеосаркомой. Опухоль удалось резецировать с минимальной травматизацией мягких тканей больного и удовлетворительными временными затратами [57].

В стоматологической практике для восстановления дефектов скулоорбитального комплекса и углов нижней челюсти используются персонифицированные импланты, изготовленные из термопласта — полиэфирэфиркетона (*polyether ether ketone* — РЕЕК) [58].

Разработан специальный алгоритм виртуальной навигации на платформе *MeVisLab* для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии. Трехмерные тактильные модели легочной ткани при этом не производились, но подход исследователей к решению поставленных задач имеет много общего с общепринятыми этапами аддитивного производства [59].

Во время планирования хирургического вмешательства больному ТБ легких, при построении цифровых 3D-моделей легких были применены специальные надстройки (сегментация легкого, патологических очагов, сосудистых структур и бронхиального дерева) с помощью программного обеспечения «Автоплан», что позволило более детально изучить особенности синтопии здоровой и пораженной ткани [60].

Некоторые даже используют хирургические шаблоны с целью их демонстрации пациентам для формирования доверительных отношений и лучшего понимания патологического состояния, имеющегося у больного [61].

Множество научных публикаций посвящены использованию аддитивных технологий в нейрохирургии, вертебрологии, травматологии и ортопедии.

Так, в экспериментальном исследовании, проведенном на животных (собаках), успешно апробированы персонифицированные фиксирующие титановые пластины с навигационными отверстиями для стабилизации позвоночно-двигательных сегментов и элиминации неврологических расстройств [62].

Впервые в мире использован индивидуальный протез, разработанный на основе аддитивных технологий, для эстетической коррекции анофтальма у 68-летнего пациента [63].

Инновационным направлением развития аддитивных технологий является биопринтинг (биопечать) и ее важное ответвление — биофабрикация органов и тканей. Она успешно используется в экспериментальных исследованиях для моделирования различных заболеваний [64].

Так, с помощью МРТ-сканирования и аддитивного производства удалось воссоздать модель ушной раковины пациентки, страдающей синдромом Гольденхара, с целью последующего подбора биосовме-

стимого имплантата-основы, на которую планируется пересадить эпителиальные клетки [65].

Для уменьшения вероятности развития цитотоксичности по отношению к засеваемым на изделие клеточным культурам был создан биоабсорбируемый имплант в форме винта, поверхность которого покрыта специальными нановолокнами [66].

Впервые в мире удалось добиться биопечати нейральных и глиальных клеток одновременно с высоким индексом их жизнеспособности [67].

Используя пневматическую экструзию клеточного субстрата, удалось создать клеточные комплексы, имитирующие многоклеточные структуры [68].

### Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрии

В отечественной и зарубежной литературе фактически отсутствуют работы, посвященные вопросам применения аддитивных технологий во фтизиатрической практике [69–72]. Те, что есть, в основном затрагивают особенности реализации аддитивного производства в аспекте фабрикации персонифицированных форм лекарственных препаратов для нужд практического здравоохранения [73, 74], в т. ч. для фтизиопульмонологии [75–77].

Например, придуман способ изготовления комбинированного антимикобактериального препарата на основе аддитивных технологий. Для этого была создана двухкамерная дозирующая единица (*dual-compartment dosage unit* — dcDU) с двумя отсеками для последующей ручной инокуляции филантов рифампицина (RIF) и изониазида (ISO), смешанных с полиэтиленоксидом. В ходе изучения скорости растворения рифампицина и изониазида, «упакованных» в dcDU, *in vitro* (в растворах соляной кислоты (для ISO) и додецилсульфата натрия (для RIF)), а также в процессе клинических испытаний dcDU *in vivo* (на лабораторных крысах), были получены удовлетворительные результаты, подтверждающие достаточную эффективность dcDU для оказания пролонгированного бактерицидного действия на популяцию *Mycobacterium tuberculosis* [75].

У 37-летней пациентки из Китая (городской округ Урумчи), перенесшей ТБ левого плечевого сустава, была проведена операция тотальной артропластики с протезированием титанового имплантата, изготовленного по индивидуальному заказу при помощи оборудования для трехмерной печати [71]. Операции предшествовала процедура виртуальной и материальной реконструкции пораженной конечности для тщательной детализации техники хирургического вмешательства. Анатомическая реконструкция левого плечевого сустава пациентки прошла успешно. Последующие результаты наблюдения (через 0,5 и 1,5 года после операции) подтвердили адекватное положение и устойчивость протеза с качественным уровнем компенсации диапазона движений.

С целью оптимизации микробиологической диагностики *Mycobacterium tuberculosis* предложено

использовать недорогой инвертированный оптический микроскоп, собранный частично из деталей, напечатанных на 3D-принтере и работающий в паре со смартфоном. Данный прибор ничуть не уступает классическим световым микроскопам по своим диагностическим возможностям [78].

На основе аддитивных технологий разработан особый мультилекарственный имплант с программируемым высвобождением противотуберкулезных препаратов для лечения костного ТБ. По мнению исследователей, этот имплант не проявляет признаков цитотоксичности, способствуя созданию и поддержанию высокой концентрации лекарственных веществ непосредственно (локально) в костной ткани в эксперименте *in vivo* (лабораторные кролики) [79].

Исследовательской группой внедрено в практику недорогое мобильное диагностическое устройство для осуществления генетического анализа (количественная полимеразная цепная реакция) биологических жидкостей на предмет содержания в них молекулярных маркеров таких инфекций, как малярия и ВИЧ. Каркас этого устройства полностью распечатан на 3D-принтере. Не исключено, что данный миниатюрный гаджет найдет свое признание и у фтизиатров [76].

## Заключение

Поиски ответов на вопросы, связанные с измерением и коррекцией приверженности больных ТБ лечению (даже если в ближайшем будущем появятся и получат признание универсальные способы оценки этого), будут продолжаться до тех пор, пока *M. tuberculosis* не будет полностью и безоговорочно элиминирована. Пока достичь этого в полной мере не удастся ни одной системе здравоохранения.

За последние десятилетия медицина как отрасль наук шагнула далеко вперед. Ранее невозможно было представить наличие в организациях здравоохранения столь высокотехнологичного оборудования, которое позволяет с высокой точностью воссоздавать орган пациента в нужном масштабе из различных видов полимерных материалов, планировать оперативное вмешательство на пластиковых предоперационных моделях, лучше находить общий язык между медицинским персоналом и пациентом, создавать анатомические имплантаты. Аддитивные технологии дали клиницистам возможность не только лучше понимать пациентов, но и оказывать им персонализированную медицинскую помощь.

Возможно, в скором времени большинство фтизиатров получат в свой арсенал уникальные инструменты, которые зададут новую стратегию в борьбе со столь коварной инфекцией.

Не вызывает сомнений важность использования аддитивных технологий для разработки перспективных методик, позволяющих улучшить приверженность больных ТБ органов дыхания длительной полихимиотерапии и увеличить общую эффективность лечения.

## Литература / References

- 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): S7–12. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.107.
- Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. *Туберкулез и болезни легких.* 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19. / Nechaeva O.B. [The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic.]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19 (in Russian).
- Стерликов С.А., Сон И.М., Саенко С.С. и др. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020; (2): 191–205. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnoe-vliyanie-pandemii-covid-19-na-epidemicheskuyu-situatsiyu-po-tuberkulozu/viewer> / Sterlikov S.A., Son I.M., Saenko S.S. et al. [Proposed impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis incidence]. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki.* 2020; (2): 191–205. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnoe-vliyanie-pandemii-covid-19-na-epidemicheskuyu-situatsiyu-po-tuberkulozu/viewer> (in Russian).
- Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021> [Accessed: December 2, 2021].
- Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131> [Accessed: October 25, 2021].
- 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. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17. / Vasil'eva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [Multidrug-resistant tuberculosis in the countries of the world and in the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017; 95 (11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17 (in Russian).
- Xing W., Zhang R., Jiang W. et al. Adherence to multidrug resistant tuberculosis treatment and case management in Chongqing, China – a mixed method research study. *Infect. Drug Resist.* 2021; 14: 999–1012. DOI: 10.2147/IDR.S293583.
- Shivekar S.S., Kaliaperumal V., Brammachary U. et al. Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in South India. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 17552. DOI: 10.1038/s41598-020-74432-y.
- Цыбикова Э.Б., Сон И.М., Владимиров А.В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. *Туберкулез и болезни легких.* 2020; 98 (6): 15–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21. / Tsybikova E.B., Son I.M., Vladimirov A.V. [Mortality from tuberculosis and HIV infection in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2020; 98 (6): 15–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21 (in Russian).
- Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24. / Nechaeva O.B. [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (in Russian).
- Туберкулез в России. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2019. Доступно на: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf?ysclid=181eua6i8z817957174> [Дата обращения: 01.11.21]. / [Tuberculosis in Russia]. Moscow: RIN Russian Research institute of Health; 2019. Available at: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf?ysclid=181eua6i8z817957174> [Accessed: November 1, 2021] (in Russian).
- Заболелаемость туберкулезом в субъектах РФ. М.: ФГУ «ЦНИИОИЗ» Минздравсоцразвития РФ. 2007. Доступно на: [https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/Zabolevaemost\\_tuberkulezom\\_v\\_subektah\\_RF.pdf?ysclid=181ewc2ypc259606105](https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/Zabolevaemost_tuberkulezom_v_subektah_RF.pdf?ysclid=181ewc2ypc259606105) [Дата обращения: 01.11.21]. / [The incidence of tuberculosis in the constituent entities of the Russian Federation]. Moscow: RIN Russian Research

- institute of Health. 2007. Available at: [https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/Zabolevaemost\\_tuberkulezom\\_v\\_subektah\\_RF.pdf?ysclid=181ewc2ypc259606105](https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/Zabolevaemost_tuberkulezom_v_subektah_RF.pdf?ysclid=181ewc2ypc259606105) [Accessed: November 1, 2021] (in Russian).
13. Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А., Курамшин Д.А., Вирина Е.Б. Приверженность к лечению у впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8 (3): 130–132. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/priverzhennost-k-lecheniyu-u-vpervye-vyyavlennyyh-bolnyh-tuberkulezom-legkih?ysclid=181fcq16ry30095211> [Дата обращения: 01.11.21]. / Strel'tsova E.N., Stepanova N.A., Kuramshin D.A., Virina E.B. [The adherence to treatment in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 8 (3): 130–132. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/priverzhennost-k-lecheniyu-u-vpervye-vyyavlennyyh-bolnyh-tuberkulezom-legkih?ysclid=181fcq16ry30095211> [Accessed: November 1, 2021] (in Russian).
  14. Стерликов С.А., Смердин С.В., Радина Т.С. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (12): 35–39. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/313> [Дата обращения: 02.11.21]. / Sterlikov S.A., Smerdin S.V., Radina T.S. [Completeness of registration of cases of re-treatment of patients with tuberculosis and its results]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (12): 35–39. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/313> [Accessed: November 2, 2021] (in Russian).
  15. 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*. 2017; 96 (2): 55–63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63. / Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V. et al. [Individual treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 96 (2): 55–63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63 (in Russian).
  16. 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. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/354/355> [Дата обращения: 02.11.21]. / Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuz'mina N.V., Nelidova N.V. [Problem of treatment adherence in tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (4): 4–9. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/354/355> [Accessed: November 2, 2021] (in Russian).
  17. Jang J.G., Chung J.H. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020; 37 (4): 277–285. DOI: 10.12701/yujm.2020.00626.
  18. Seung K.J., Keshavjee S., Rich M.L. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5 (9): a017963. DOI: 10.1101/cshperspect.a017863.
  19. Alene K.A., Yi H., Viney K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan province, China. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17 (1): 573. DOI: 10.1186/s12879-017-2662-8.
  20. Zhang M.Wu, Zhou L., Zhang Y. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Zhejiang, China. *Eur. J. Med. Res.* 2021; 26 (1): 31. DOI: 10.1186/s40001-021-00502-0.
  21. Bhering M., Duarte R., Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000–2016. *PLoS One*. 2019; 14 (11): e0218299. DOI: 10.1371/journal.pone.0218299.
  22. Ali M.H., Alrasheedy A.A., Kibuule D. et al. Assessment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment outcomes in Sudan; findings and implications. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2019; 17 (11): 927–937. DOI: 10.1080/14787210.2019.1689818.
  23. Стерликов С.А., ред. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2020. Доступно на: [https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye\\_i\\_ekonomicheskie\\_2018\\_2019\\_final.pdf?ysclid=181i7mn2z254406167](https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye_i_ekonomicheskie_2018_2019_final.pdf?ysclid=181i7mn2z254406167) [Дата обращения: 03.11.21]. / Sterlikov S.A., ed. [Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2018–2019. Analytical overview of key indicators and statistical materials]. Moscow: RIN Russian Research Institute of Health; 2020. Available at: [https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye\\_i\\_ekonomicheskie\\_2018\\_2019\\_final.pdf?ysclid=181i7mn2z254406167](https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye_i_ekonomicheskie_2018_2019_final.pdf?ysclid=181i7mn2z254406167) [Accessed: November 3, 2021] (in Russian).
  24. Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». *Профилактическая медицина*. 2020; 23 (3): 42–60. DOI: 10.17116/profmed20202303242. / Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. et al. [Methodological recommendations: «Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations»]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020; 23 (3): 42–60. DOI: 10.17116/profmed20202303242 (in Russian).
  25. Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1): 91–95. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95. / Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. [Treatment adherence: modern view on a well known issue]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (1): 91–95. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95 (in Russian).
  26. Гогниева Д.Г., Шекокихин Д.Ю., Гаврилова Е.В. и др. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 12 (6): 510–515. DOI: 10.17116/kardio201912061510. / Gognieva D.G., Shchekochikhin D.Yu., Gavrilova E.V. et al. [The problem of adherence to treatment in general medical practice]. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2019; 12 (6): 510–515. DOI: 10.17116/kardio201912061510 (in Russian).
  27. Staring A.B.P., van der Gaag M., Koopmans G.T. et al. Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry*. 2010; 197 (6): 448–455. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.077289.
  28. Corralo F., Bonanno L., Di Cara M. et al. Therapeutic adherence and coping strategies in patients with multiple sclerosis; an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (29): e16532. DOI: 10.1097/MD.00000000000016532.
  29. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1.2): 259–271. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039. / Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I. et al. [First Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13 (1.2): 259–271. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039 (in Russian).
  30. Койчуев А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013; 8 (3): 65–69. DOI: 10.14300/mnnc.2013.08016. / Koichuev A.A. [Adherence to treatment: techniques, technologies correcting inadequate adherence to therapy]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013; 8 (3): 65–69. DOI: 10.14300/mnnc.2013.08016 (in Russian).
  31. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика*. 2016; (1): 50–59. Доступно на: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/37/37> [Дата обращения: 03.11.21]. / Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Zherebilov V.V. [Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016; (1): 50–59. Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/37/37> [Accessed: November 3, 2021] (in Russian).
  32. 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): 42–49. Доступно на: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/TB->

- 1-2019.pdf [Дата обращения: 03.11.21]. / Filippov A.V., Mel'nikova I.N., Kosenkov S.A. et al. [Evaluation of adherence of patients with tuberculosis to treatment: experience of using a graduated scale at the stationary stage]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolvaniya*. 2019; (1): 42–49. Available at: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/TB-1-2019.pdf> [Accessed: November 3, 2021] (in Russian).
33. Killian J.A., Wilder B., Sharma A. et al. Learning to prescribe interventions for tuberculosis patients using digital adherence data. In: Proceedings of the 25<sup>th</sup> ACM SIGKDD International conference on knowledge discovery & data mining (KDD '19). NW: Association for Computing Machinery; 2019: 2430–2438. DOI: 10.1145/3292500.3330777.
  34. Oren E., Bell M.L., Garcia F. et al. Promoting adherence to treatment for latent TB infection through mobile phone text messaging: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2017; 3: 15. DOI: 10.1186/s40814-017-0128-9.
  35. Bossuroy T., Delavallade C., Pons V. Biometric tracking, healthcare provision, and data quality: experimental evidence from tuberculosis control. In: National bureau of economic research. 2019: Papers 26388. Available at: <https://ideas.repec.org/p/nbr/nberwo/26388.html> [Accessed: October 31, 2021].
  36. Пьянзова Т.В., Вержина Н.Н. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации. *Медицина в Кузбассе*. 2014; 13 (3): 5–10. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/meropriyatiya-po-povysheniyu-priverzhennosti-lecheniyu-bolnyh-tuberkulezom-v-rossiyskoy-federatsii/viewer> [Дата обращения: 04.11.21]. / P'yanzova T.V., Vezhnina N.N. [Measures to increase adherence to treatment of tuberculosis patients in the Russian Federation]. *Meditsina v Kuzbasse*. 2014; 13 (3): 5–10. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/meropriyatiya-po-povysheniyu-priverzhennosti-lecheniyu-bolnyh-tuberkulezom-v-rossiyskoy-federatsii/viewer> [Accessed: November 4, 2021] (in Russian).
  37. Юдин С.А., Деларю В.В., Борзенко А.С. Проблема комплаентности во физиотри: позиции врачей и пациентов диаметрально противоположны. *Социология медицины*. 2014; 13 (1): 19–21. DOI: 10.17816/socm38594. / Yudin S.A., Delaryu V.V., Borzenko A.S. [The problem of compliance in phthisiology]. *Sotsiologiya meditsiny*. 2014; 13 (1): 19–21. DOI: 10.17816/socm38594 (in Russian).
  38. Колпакова Т.А., Татарнинова А.А., Мальцев А.В. и др. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара. *Медицина и образование в Сибири*. 2015; (3): 1–7. Доступно на: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/118/119> [Дата обращения: 01.11.21]. / Kolpakova T.A., Tatarinova A.A., Mal'tsev A.V. et al. [Medico-social characteristics and commitment to treatment at patients with tuberculosis with multiple medicinal resistance in the conditions of in-patient hospital]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2015; (3): 1–7. Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/118/119> [Accessed: November 1, 2021] (Russian).
  39. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 87 (5): 14–21. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16496166> [Дата обращения: 04.11.21]. / Shilova M.V. [The epidemic situation with regard to tuberculosis in the Russian Federation by the beginning of 2009]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 87 (5): 14–21. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16496166> [Accessed: November 4, 2021] (in Russian).
  40. Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 84 (3): 46–64. / Bogorodskaya E.M., Danilova I.D., Lomakina O.B. [Formation of incentives to recovery and compliance of a chemotherapy regimen in patients with tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2007; 84 (3): 46–64. (in Russian).
  41. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. М.: Нью Терра; 2011. / Bogorodskaya E.M., Smerdin S.V., Sterlikov S.A. [Organizational aspects of treatment of patients with tuberculosis in modern socio-economic conditions]. Moscow: N'yu Terra; 2011 (in Russian).
  42. Голубчиков П.Н., Таран Д.В., Соловьева А.В. Применение программы «Спутник» для привлечения наименее приверженных пациентов к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (1): 59–70. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/23/24> [Дата обращения: 04.11.21]. / Golubchikov P.N., Taran D.V., Solov'eva A.V. [Involving most non-adherent patients to treatment through the Sputnik program]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (1): 59–70. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/23/24> [Accessed: November 4, 2021] (in Russian).
  43. Юдин С.А., Деларю В.В., Борзенко А.С. Оказывается ли благотворительная помощь больным туберкулезом? *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (7): 9–10. Доступно на: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_20658839\\_80829903.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658839_80829903.pdf) [Дата обращения: 05.11.21]. / Yudin S.A., Delaryu V.V., Borzenko A.S. [Is charitable assistance rendered to patients with tuberculosis?]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 90 (7): 9–10. Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_20658839\\_80829903.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658839_80829903.pdf) [Accessed: November 5, 2021] (in Russian).
  44. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Хейселл С.К. Мобильные технологии сопровождения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе лечения. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5 (3): 46–53. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.7. / Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kheysell S.K. [Mobile health intervention for outpatient treatment of tuberculosis and HIV infection.]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5 (3): 46–53. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.7 (in Russian).
  45. Стрельцов В.В., Золотова И.В., Баранова Г.Б. и др. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара). *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (2): 22–27. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/34/35> [Дата обращения: 06.11.21]. / Strel'tsov V.V., Zolotova I.V., Baranova G.B. et al. [Pecific features of psychological care for patients with pulmonary tuberculosis during intensive chemotherapy (in the hospital setting)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (2): 22–27. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/34/35> [Accessed: November 6, 2021] (in Russian).
  46. 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. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41. / Sherstneva T.V., Skornyakov S.N., Podgaeva V.A. et al. [Multidisciplinary approach to supporting treatment compliance in tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (1): 34–41. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41 (in Russian).
  47. Тюлькова Т.Е., Пирогова Н.Д., Бекова Р.И. Влияние формы лекарственных препаратов на приверженность лечению пациентов с туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (12): 39–43. DOI: 10.21292/2075-12302017-95-12-39-43. / Tyul'kova T.E., Pirogova N.D., Bekova R.I. [Impact of the form of medication on treatment adherence in respiratory tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (12): 39–43. DOI: 10.21292/2075-12302017-95-12-39-43 (in Russian).
  48. Bosmans J.E., van der Laan D.M., Yang Y. et al. The cost-effectiveness of an intervention program to enhance adherence to anti-hypertensive medication in comparison with usual care in community pharmacies. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 210. DOI: 10.3389/fphar.2019.00210.
  49. Cutler R.L., Fernandez-Llimos F., Frommer M. et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018; 8 (1): e016982. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016982.
  50. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P. et al. Medication adherence: a call for action. *Am. Heart J.* 2011; 162 (3): 412–424. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.007.
  51. Wang N., Shewade H.D., 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.
52. Park S., Sentissi I., Gil S.J. 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.
  53. van den Boogaard J., Lyimo R.A., Voeree M.J. et al. Electronic monitoring of treatment adherence and validation of alternative adherence measures in tuberculosis patients: a pilot study. *Bull. World Health Organ*. 2011; 89 (9): 632–639. DOI: 10.2471/BLT.11.086462.
  54. Shi L., Liu J., Fonseca V. et al. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes*. 2010; 8: 99. DOI: 10.1186/1477-7525-8-99.
  55. Приходько А.А., Виноградов К.А., Вахрушев С.Г. Меры по развитию медицинских аддитивных технологий в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019; 36 (2): 10–15. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.36.2.010-015. / Prikhod'ko A.A., Vinogradov K.A., Vakhruшев S.G. [Measures to develop medical additive technologies in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i izbor*. 2019; 36 (2): 10–15. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.36.2.010-015 (in Russian).
  56. Яриков А.В., Гобатов Р.О., Денисов А.А. и др. Применение аддитивных технологий 3D-печати в нейрохирургии, вертебрологии, травматологии и ортопедии. *Клиническая практика*. 2021; 12 (1): 90–104. DOI: 10.17816/clinpract64944. / Yarikov A.V., Gobatov R.O., Denisov A.A. et al. [Application of additive 3D printing technologies in neurosurgery, vertebrology and traumatology and orthopedics]. *Klinicheskaya praktika*. 2021; 12 (1): 90–104. DOI: 10.17816/clinpract64944 (in Russian).
  57. 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.
  58. Shilo D., Emodi O., Blanc O. et al. Printing the future—updates in 3D printing for surgical applications. *Rambam Maimonides Med. J.* 2018; 9 (3): e0020. DOI: 10.5041/RMMJ.10343.
  59. Филатова Е.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. и др. Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (10): 45–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52. / Filatova E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D. et al. [The technology for chest 3D modeling aimed to increase the efficacy of diagnostic interventions in phthisiopulmonology]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019; 97 (10): 45–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52 (in Russian).
  60. Бородулина Е.А., Колсанов А.В., Рогожкин П.В., Манукиан А.А. Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (6): 47–51. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51. / Borodulina E.A., Kolsanov A.V., Rogozhkin P.V., Manukyan A.A. [The technology for chest 3D modeling aimed to increase the efficacy of diagnostic interventions in phthisiopulmonology]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (6): 47–51. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51 (in Russian).
  61. Silberstein J.L., Maddox M.M., 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): 268–272. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.042.
  62. Доценко И.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д. и др. Использование аддитивных технологий в персонифицированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (2): 83–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88. / Dotsenko I.A., Kotomtsev V.V., Medvinskiy I.D. et al. [Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2020; 4 (2): 83–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88 (in Russian).
  63. 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: 879–881. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308399.
  64. Hajdu Z., Mironov V., Mehesz A.N. et al. Tissue spheroid fusion-based in vitro screening assays for analysis of tissue maturation. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2010; 4 (8): 659–664. DOI: 10.1002/term.291.
  65. Щаденко С.В., Горбачева А.С., Арсланова А.Р., Толмачева И.В. 3D-визуализация для планирования операций и выполнения хирургического вмешательства (CAS-технологии). *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (4): 165–171. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/3d-vizualizatsiya-dlya-planirovaniya-operatsiy-i-vypolneniya-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-cas-tehnologii/viewer> [Дата обращения: 07.11.21]. / Shchadenko S.V., Gorbacheva A.S., Arslanova A.R., Tolmacheva I.V. [3D visualization for planning operations and performing surgery (CAS technologies)]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 13 (4): 165–171. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/3d-vizualizatsiya-dlya-planirovaniya-operatsiy-i-vypolneniya-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-cas-tehnologii/viewer> [Accessed: November 7, 2021] (in Russian).
  66. Saniei H., Mousavi S. Surface modification of PLA 3D-printed implants by electrospinning with enhanced bioactivity and cell affinity. *Polymer*. 2020; 196: 122467. DOI: 10.1016/j.polymer.2020.122467.
  67. Tse C., Whiteley R., Yu T. et al. Inkjet printing Schwann cells and neuronal analogue NG108-15 cells. *Biofabrication*. 2016; 8 (1): 015017. DOI: 10.1088/1758-5090/8/1/015017.
  68. Miri A.K., Nieto D., Iglesias L. et al. Microfluidics-enabled multi-material maskless stereolithographic bioprinting. *Adv. Mater.* 2018; 30 (27): e1800242. DOI: 10.1002/adma.201800242.
  69. Наумов А.Г., Павлуни А.В., Сутягина Д.А. Аддитивные технологии во фтизиатрии: предоперационное моделирование позвоночника. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; (4): 55. Доступно на: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf> [Дата обращения: 07.11.21]. / Naumov A.G., Pavlunin A.V., Sutyagina D.A. [Additive technologies in phthisiology: preoperative modeling of the spine]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2019; (4): 55. Available at: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf> [Accessed: November 7, 2021] (in Russian).
  70. Наумов А.Г., Павлуни А.В. Способ изготовления мини-лабораторий на кристалле во фтизиатрической практике. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; (4): 54–55. Доступно на: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf> [Дата обращения: 08.11.21]. / Naumov A.G., Pavlunin A.V. [A method of manufacturing mini-laboratories on a crystal in phthisiatric practice]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2019; (4): 54–55. Available at: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf> [Accessed: November 8, 2021] (in Russian).
  71. Han Y., Kaken H., Zhao W. et al. Application of personalized three-dimensional printing for shoulder joint prosthesis in the treatment of shoulder joint tuberculosis: a case report. *Res. Sq.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-102428/v1.
  72. Öblom H., Zhang J., Pimparade M. et al. 3D-printed isoniazid tablets for the treatment and prevention of tuberculosis—personalized dosing and drug release. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20 (2): 52. DOI: 10.1208/s12249-018-1233-7.
  73. Aita I.E., Breikreutz J., Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetricetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019; 134: 29–36. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.11.008.
  74. Pietrzak K., Isreb A., Alhnan M.A. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 96: 380–387. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.07.027.
  75. Genina N., Boetker J.P., Colombo S. et al. Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3D printed compartmental dosage forms: from drug product design to in vivo testing. *J. Control Release*. 2017; 268: 40–48. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.10.003.
  76. Mulberry G., White K.A., Vidya M. et al. 3D printing and milling a real-time PCR device for infectious disease diagnostics. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179133. DOI: 10.1371/journal.pone.0179133.
  77. Chan L., Nguyen A., Bokare A., Erogbogbo F. Cost effective 3D printed device for tuberculosis nanoformulation manufacturing. *MRS Advances*. 2018; 3 (49): 2943–2951. DOI: 10.1557/adv.2018.472.

78. Salgado M., Zarate G., Gilman R.H. et al. Low-cost 3D-printed inverted microscope to detect *Mycobacterium tuberculosis* in a MODS culture. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2022; 132: 102158. DOI: 10.1016/j.tube.2021.102158.
79. Wu W., Zheng Q., Guo X. et al. A programmed release multi-drug implant fabricated by three-dimensional printing technology for bone tuberculosis therapy. *Biomed. Mater.* 2009; 4 (6): e065005. DOI: 10.1088/1748-6041/4/6/065005.

Поступила 01.12.21

Принята к печати 04.10.22

Received: December 01, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

**Информация об авторах / Authors Information**

**Наумов Алексей Георгиевич** — ассистент кафедры фтизиатрии имени И.С. Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: naumovag@pimunn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-6877>)

**Aleksey G. Naumov**, Assistant, Department of Phthisiology named after I.S. Nikolaev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60, add. 560; e-mail: naumovag@pimunn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-6877>)

**Шпрыков Александр Сергеевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии им. И.С. Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: shprykov\_a@pimunn.net (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2780-6704>)

**Aleksandr S. Shprykov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology named after I.S. Nikolaev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60, add. 560; e-mail: shprykov\_a@pimunn.net (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2780-6704>)

**Участие авторов**

**Наумов А.Г.** — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

**Шпрыков А.С.** — научное редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей обзора литературы.

**Authors Contribution**

**Naumov A.G.** — concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

**Shprykov A.S.** — scientific review

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the text, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.