

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, НЕ ПОДТВЕРЖДЕННОГО БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ

Черников А.Ю., Костюнин И.Н., Лукашенко А.В., Халилова М.Э.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, Российская Федерация

Цель: изучение литературных данных для поиска достоверных методов диагностики туберкулёза органов дыхания у взрослых при отрицательных бактериологических исследованиях мокроты.

Материалы и методы. Проанализировано 30 источников литературы, выявленных с помощью поисковых систем ELIBRARY.RU и MEDLINE.

Результаты. Выявлены лучевые признаки туберкулёза органов дыхания, не подтвержденного бактериологически: центрилобулярные узлы, большие узлы, уплотнения, полостные изменения, милиарные очаги, но чувствительность описанной лучевой картины может составлять 66,6-100%. Часто при туберкулёзе органов дыхания, не подтвержденном бактериологически, выявляются множественные очаговые и единичные или множественные фокусные тени в плащевой зоне лёгких без распада ткани, расположенные группами в пределах 1-2 сегментов или в виде солитарных теней в непосредственной близости с висцеральной или междолевой плеврой. «Дорожка» к корню, как правило, не определяется. Визуализируются тяжи к висцеральной плевре в периферической зоне лёгких, что отражает загруженность поверхностной лимфатической сети в этих отделах. Не выявляются лучевые признаки поражения бронхов, а при бронхоскопии определялась нормальная эндоскопическая картина. При отрицательных результатах микроскопии и посева мокроты подтверждение туберкулёза молекулярно-генетическими методами становится затруднительным из-за чувствительности 81,8% -91,4%. Чувствительность иммунологических тестов с использованием белков ESAT-6 и CFP-10 у взрослых в данной ситуации достигает 57,3-88,3%. Серологические методы исследования периферической крови на антитела к микобактерии туберкулёза и исследование мочи на липоарабиноманнан характеризуются еще более низкими показателями чувствительности от 27% до 48%. Исследование выдыхаемого воздуха при туберкулёзе пока достигает чувствительности 80%.

Заключение. Диагностика туберкулёза органов дыхания без бактериологического подтверждения остаётся важнейшей проблемой современной медицины, так как многие лабораторные тесты не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы рекомендовать их в качестве единственного метода диагностики. При наличии лучевых симптомов, характерных для туберкулёза органов дыхания, необходимо подкрепить клиническую гипотезу о наличии этого заболевания двумя исследованиями: молекулярно-генетическим и иммунологическим или двумя иммунологическими. При отрицательных результатах провести гистологическое исследование. Неоднозначные результаты гистологического исследования позволяют рекомендовать курс пробной противотуберкулёзной терапии.

Ключевые слова: туберкулёз, гамма-интерферон, липоарабиноманнан.

Черников Александр Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНО, КГМУ, г. Курск, ORCID ID: 0000-0002-2045-9607. E-MAIL: ALE-CHERNYU@YANDEX.RU (автор, ответственный за переписку).

Костюнин Илья Николаевич – студент 5 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4844-8261. E-MAIL: ILIA130302@MAIL.RU.

Лукашенко Артем Владимирович – студент 4 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск, Россия. ORCID ID: 0009-0001-7585-2115. E-MAIL: ARTEM.LUKASHENEO.02@VK.RU.

Халилова Мадина Эркиновна – студентка 4 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9504-3112. E-MAIL: NEMATOVA.M.E@GMAIL.COM.

УДК 616.24-002.5

FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM, NOT CONFIRMED BACTERIOLOGICAL STUDIES

CHERNIKOV A.YU., KOSTYUNIN I.N., LUKASHENKO A.V., KHALILOVA M.E.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

OBJECTIVE: TO STUDY THE LITERATURE DATA TO SEARCH FOR RELIABLE METHODS OF DIAGNOSING RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN ADULTS WITH NEGATIVE BACTERIOLOGICAL SPUTUM STUDIES.

MATERIALS AND METHODS. 30 LITERATURE SOURCES IDENTIFIED USING SEARCH ENGINES WERE ANALYZED ELIBRARY.RU AND MEDLINE.

RESULTS. RADIATION SIGNS OF TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM, NOT CONFIRMED BACTERIOLOGICALLY, WERE REVEALED: CENTRILOBULAR NODES, LARGE NODES, SEALS, CAVITY CHANGES, BILLION FOCI, BUT THE SENSITIVITY OF THE DESCRIBED RADIATION PATTERN MAY BE 66.6-100%. OFTEN, WITH TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM, WHICH HAS NOT BEEN CONFIRMED BACTERIOLOGICALLY, MULTIPLE FOCAL AND SINGLE OR MULTIPLE FOCAL SHADOWS ARE DETECTED IN THE MANTLE ZONE OF THE LUNGS WITHOUT TISSUE DECAY, LOCATED IN GROUPS WITHIN 1-2 SEGMENTS OR IN THE FORM OF SOLITARY SHADOWS IN CLOSE PROXIMITY TO THE VISCERAL OR INTERLOBULAR PLEURA. THE "PATH" TO THE ROOT IS USUALLY NOT DEFINED. THE CORDS TO THE VISCERAL PLEURA IN THE PERIPHERAL ZONE OF THE LUNGS ARE VISUALIZED, WHICH REFLECTS THE CONGESTION OF THE SUPERFICIAL LYMPHATIC NETWORK IN THESE DEPARTMENTS. THERE ARE NO RADIATION SIGNS OF BRONCHIAL LESIONS, AND BRONCHOSCOPY REVEALED A NORMAL ENDOSCOPIC PICTURE. WITH NEGATIVE RESULTS OF MICROSCOPY AND SPUTUM CULTURE, CONFIRMATION OF TUBERCULOSIS BY MOLECULAR GENETIC METHODS BECOMES DIFFICULT DUE TO THE SENSITIVITY OF 81.8% -91.4%. THE SENSITIVITY OF IMMUNOLOGICAL TESTS USING ESAT-6 AND CFP-10 PROTEINS IN ADULTS IN THIS SITUATION REACHES 57.3-88.3%. SEROLOGICAL METHODS OF PERIPHERAL BLOOD TESTING FOR ANTIBODIES TO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AND URINE TESTING FOR LIPOARABINOMANNAN ARE CHARACTERIZED BY EVEN LOWER SENSITIVITY RATES FROM 27% TO 48%. THE STUDY OF EXHALED AIR IN TUBERCULOSIS HAS SO FAR REACHED A SENSITIVITY OF 80%.

CONCLUSION. THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM WITHOUT BACTERIOLOGICAL CONFIRMATION REMAINS THE MOST IMPORTANT PROBLEM OF MODERN MEDICINE, SINCE MANY LABORATORY TESTS DO NOT HAVE SUFFICIENT SENSITIVITY AND SPECIFICITY TO RECOMMEND THEM AS THE ONLY DIAGNOSTIC METHOD. IN THE PRESENCE OF RADIATION SYMPTOMS CHARACTERISTIC OF TUBERCULOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM, IT IS NECESSARY TO SUPPORT THE CLINICAL HYPOTHESIS OF THE PRESENCE OF THIS DISEASE WITH TWO STUDIES: MOLECULAR GENETIC AND IMMUNOLOGICAL OR TWO IMMUNOLOGICAL. IF THE RESULTS ARE NEGATIVE, PERFORM A HISTOLOGICAL EXAMINATION. THE AMBIGUOUS RESULTS OF THE HISTOLOGICAL EXAMINATION ALLOW US TO RECOMMEND A COURSE OF TRIAL ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY.

KEY WORDS: TUBERCULOSIS, GAMMA INTERFERON, LIPOARABINOMANNAN.

CHERNIKOV ALEXANDER YU. – DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0000-0002-2045-9607, E-MAIL: ALE-CHERNY@YANDEX.RU (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

KOSTYUNIN ILYA N. – 5 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIA. ORCID ID: 0000-0003-4844-8261, E-MAIL: ILIA130302@MAIL.RU.

LUKASHENKO ARTYOM V. LUKASHENKO – 4 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIA. ORCID ID: 0009-0001-7585-2115, E-MAIL: ARTEM.LUKASHENEO.02@BK.RU.

KHALILOVA MADINA E. – 4 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIA. ORCID ID: 0000-0002-9504-3112, E-MAIL: NEMATOVA.M.E@GMAIL.COM.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость туберкулёзом в Российской Федерации в 2021 году составила 31,1 на 100000 населения, что в полтора раза меньше, чем в 2015 году – 57,7 на 100000 населения. При этом смертность от туберкулёза за этот период снизилась в три раза, составив 3,4 на 100000 населения в 2022 году (9,2 на 100000 в 2015) [2]. Улучшение эпидемиологической ситуации в первую очередь обусловлено совершенствованием этиологической диагностики заболевания, использованием бактериологическими лабораториями противотуберкулёзных диспансеров возможностей полимеразной цепной реакции (ПЦР) и посева мокроты на автоматизированные жидкие питательные среды, что ускоряет и облегчает диагностику [1]. Заболеваемость туберкулёзом органов дыхания (ТОД) с бактериовыделением, подтверждённым микроскопически, составила 10,2 на 100000 или 32% от всех впервые выявленных пациентов. Но при распространенности туберкулёза 58,5 на 100000 населения, только 26,6% составляют клинко-рентгенологические формы с бактериовыделением, исключая внелёгочный туберкулёз и плеврит [13]. Таким образом, ТОД, не подтвержденный бактериологически после использования современных методик микроскопии и посева мокроты, остаётся важной клинической проблемой современной медицины. Следует отметить, что такая ситуация не зависит от погрешностей сбора мокроты, так как методики активного стимулирования выделения мокроты пациентом и эндоскопического обследования внедрены повсеместно в последние годы. Очевидно, что отсутствие бактериовыделения во многом связано с особой локализацией туберкулёзных изменений в лёгких с преобладанием пролиферативных процессов в зоне поражения, препятствующих проникновению микобактерий туберкулёза в просвет бронхиального дерева. Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Туберкулёз у взрослых» 2022 года утверждается, что диагноз туберкулеза считается установленным, если у пациента имеются клинко-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бакте-

риовыделение и гистологическое подтверждение диагноза. Поиск доказательств того, что выявленные клинко-рентгенологические признаки лёгочного поражения при отсутствии бактериологического подтверждения являются проявлением туберкулёза, представляется важной и сложной задачей как фтизиатра, так и терапевта [6].

Целью настоящего исследования послужило изучение литературных данных для поиска достоверных методов диагностики туберкулёза органов дыхания у взрослых при отрицательных бактериологических исследованиях мокроты и определения показаний для их применения при комплексном обследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для написания данной статьи выбрано 30 источников литературы, выявленных с помощью поисковых систем научной электронной библиотеки ELIBRARY.RU и MEDLINE.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При отсутствии бактериологического подтверждения диагноза используется следующая последовательность диагностических исследований: лучевые и эндоскопические, молекулярно-генетические, иммунологические, гистологические и клинические с оценкой динамики развития болезни. Лучевая диагностика туберкулёза предполагает применение наряду с классической рентгенографией компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и позиционно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В ряде случаев возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, однако данная методика не приносит преимуществ во фтизиатрической практике. В ряде случаев возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, однако данная методика не приносит

преимуществ во фтизиатрической практике.

При отрицательных результатах бактериологического исследования мокроты выявляют широкий спектр изменений: центрилобулярные узлы, большие узлы, уплотнения, полостные изменения, милиарные очаги, но чувствительность описанной лучевой картины может составлять 66,6-100% [20]. Часто при ТОД, не подтвержденном бактериологически, выявляются множественные очаговые (до 10 мм) и единичные или множественные фокусные (11-30 мм) тени в плащевой зоне лёгких без распада ткани, расположенные группами в пределах 1-2 сегментов или в виде солитарных теней в непосредственной близости с висцеральной или междолевой плеврой [7]. «Дорожка» к корню, как правило, неопределяется. Визуализируются тяжи к висцеральной плевре в периферической зоне лёгких, что отражает загруженность поверхностной лимфатической сети в этих отделах. Не выявляются лучевые признаки поражения бронхов, а при бронхоскопии определяется нормальная эндоскопическая картина. Возможно обнаружение локальных участков фиброза.

При проведении ПЭТ-КТ отмечается накопление фтордезоксиглюкозы-18 (18-ФДГ) в патологическом очаге на уровне 4-5 SUV, что не несёт значимой диагностической ценности. Изредка диагностируются долевые или сегментарные затемнения, расположенные в пределах анатомических границ доли или сегмента, с выявлением на их фоне симптома «воздушной бронхографии», который обычно считается характерным признаком неспецифических инфильтраций. Выявление подобных изменений при отсутствии бактериовыделения должно обращать внимание клинициста на возможное присутствие туберкулёза, однако требует назначения дополнительных диагностических тестов для подтверждения этой клинической гипотезы [3].

При отрицательных результатах микроскопии и посева мокроты на жидкие или плотные среды, подтверждение туберкулёза молекулярно-генетическими методами (ПЦР) также становится затруд-

нительным. Так в Аддис-Абебе среди 418 пациентов с ТОД, не подтвержденным бактериологически, чувствительность и специфичность ПЦР методики XPERT составила 81,8% и 91,4% [25]. Результативность ПЦР теста может изменяться в зависимости от использованной методики. Например, в Пекине технология XPERT ULTRA в сравнении с XPERT позволяет достигать чувствительности 70,89% (57,88%) и специфичности 96,75% (98,37%) [26]. Положительный результат ПЦР значительно снижает вероятность диагностической ошибки, однако отрицательный результат не исключает ТОД.

Иммунологические тесты с использованием белков ESAT-6 и CFP-10, играющие решающую роль в диагностике латентного и первичного туберкулёза, при диагностике вторичного туберкулёза у взрослых показывают более низкие результаты. В настоящее время применяют тесты с исследованием периферической крови IN VITRO (Т-спот, гамма-интерфероновый тест) и кожный тест IN VIVO с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. На примере 114 пациентов с активным туберкулёзом и 1079 пациентов с неактивным туберкулёзом в 2022 году было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность Т-спот составляет 78,95% и 68,58% для активного туберкулёза, при наличии полостных образований эти показатели увеличиваются [24]. В другом исследовании 2020 года установлено, что при диагностике ТОД без бактериологического подтверждения у 2488 взрослых чувствительность Т-спот составляет 57,3%, а специфичность – 59,8% [29]. В 2018 году на примере 858 пациентов с активным ТОД, у которых был отрицательный результат микроскопии мокроты, установлено, что положительный результат Т-спот отмечен в 86,5% случаев при выявлении положительного результата посева мокроты лишь в 16,1%. При этом факторами, способствующими ложно-отрицательному результату Т-спот названы возраст старше 60 лет, снижение концентрации альбумина в периферической крови и женский пол [16].

При изучении клинических данных 118 пациентов установили, что чувствительность (88,3%) и специфичность (68,1%)

Т-спот статистически значимо не отличается от аналогичных показателей кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (76,7% и 77,3%) [28]. Оба теста не были достаточно точными, чтобы их использовать в качестве единственного метода выявления активного туберкулёза. Низкая специфичность обоих тестов не позволяет отвергнуть ТОД при наличии отрицательного результата [21, 17].

Серологические тесты с использованием антигенов микобактерий имеют чувствительность при ТОД 1-60% (в среднем 27%), причем при положительном результате микроскопии мазка мокроты чувствительность выше, чем при отрицательном, что подтверждается данными анализа экспертами ВОЗ 19 экспресс-тестов [10]. Специфичность тестов была менее 80%, около 42% результатов были ложноположительными. Установлено, что тесты с высокой специфичностью имеют низкую чувствительность [27]. Серологические тесты не могут быть использованы отдельно для диагностики активного туберкулёза, так как имеют низкую чувствительность при активном ТОД. В европейском обзоре 2022 года утверждается, что применение серологических тестов с использованием 8-11 рекомбинантных антигенов микобактерии туберкулёза или использование комбинации антител (IgA, IgM и IgG) вместо одного IgG только в сочетании с результатами г-интерфероновых тестов в случае положительных результатов обоих исследований может иметь существенное значение для активного туберкулёза лёгких, не подтвержденного бактериологически [18].

Перспективным направлением серологических исследований является определение липоарабиноманнана (ЛАМ) в моче, хотя сегодня чувствительность теста 48% и специфичность 89% [30]. Обнаружение ЛАМ в моче пациентов с активным туберкулезом с помощью модернизированных ЛАМ-специфические антитела повышает чувствительность до 80% и специфичность до 100% [9]. В данный момент тест определения ЛАМ в моче рекомендован для диагностики прогрессирующего ТОД без подтвержден-

ного бактериовыделения у пациентов с ВИЧ при уровне CD4 менее 100 клеток/мкл [8].

Изучаются иные методы диагностики ТОД: использование трех выраженных экспрессий длинных некодирующих РНК (LncRNAs) ENST00000497872, n333737 и n335265 [15], применение бактериофагов в качестве лизирующих агентов микобактерий с последующей детекцией биоматериала ПЦР [22], определение транскриптомных сигнатур крови [14]. Эти диагностические процедуры находятся в стадии изучения и пока не показали высокой чувствительности и специфичности.

Перспективным направлением диагностики ТОД, не подтвержденного бактериологическими методами, обещает быть исследование выдыхаемого воздуха. Аэрозоль выдыхаемого воздуха может содержать летучие органические соединения (алканы) и нелетучие соединения, выделяемые из слизи дыхательных путей (цитокины, фосфолипиды, сурфактант и другие). Детекция этих веществ в выдыхаемом воздухе у больных ТОД может приводить к своевременному диагностированию болезни. Однако, погрешности сбора мокроты, нестандартизированные протоколы исследования приводят к тому, что чувствительность данного метода пока не превышает 80% [11].

При отрицательных результатах молекулярно - генетических и иммунологических тестов диагностический поиск дополняется биопсией легочной ткани и последующим гистологическим исследованием. Обычно для ТОД характерно выявление эпителиоидно-клеточных гранулём с казеозным некрозом и гигантскими клетками Пирогова-Лангханса с наличием воспалительного вала по периферии, состоящего из лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, фиброцитов [5]. Однако такая картина наблюдается не всегда. Например, при наиболее благоприятном течении диссеминированного ТОД обнаруживают гранулёмы продуктивного типа со светлым центром и выраженным кольцевидным фиброзом, напоминающие гранулёмы при саркоидозе. В туберкулёзных гранулёмах присутствуют одновременно макрофаги M1 и

M2 фенотипов, тогда как при саркоидозе только M1 фенотипа [4].

При наличии противопоказаний к проведению биопсии или отказа пациента от данной процедуры а также после исключения патогномичных симптомов иных заболеваний при проведении дифференциальной диагностики возможно назначение лечения *EX JUVANTIVUS* с контролем результатов через 1-2 месяца при использовании противотуберкулёзных препаратов или 7-10 дней при использовании антибиотиков, за исключением представителей групп фторхинолонов и аминогликозидов, при наличии отягощенного эпидемиологического анамнеза в сочетании с лучевыми признаками ТОД [12]. Установлено, что у 22% пациентов моложе 60 лет диагноз ТОД основывается на клинко-рентгенологических данных и результатах противотуберкулёзной терапии [19].

ВЫВОДЫ

Таким образом, диагностика туберкулёза органов дыхания без бактериологического подтверждения остаётся важнейшей проблемой современной медицины. Разработанные или проходящие клиническую апробацию лабораторные тесты пока не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы рекомендовать их для использования в качестве единственного метода диагностики туберкулёза органов дыхания. При наличии симптомов, характерных для ТОД, после лучевого исследования, необходимо подкрепить клиническую гипотезу о наличии туберкулёза органов дыхания двумя исследованиями: молекулярно-генетическим и иммунологическим или двумя иммунологическими. При отрицательных результатах этих методов возможно назначение биопсии с последующим гистологическим исследованием.

При наличии противопоказаний или отказа пациента от биопсии, а также при неоднозначных результатах этого исследования необходимо вновь изучить анамнез болезни, исключить патогномичные симптомы иных заболеваний органов дыхания, провести курс пробной терапии *EX JUVANTIVUS*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Черников А.Ю. – автор идеи и дизайна исследования, подготовка черновика статьи;

Костюнин И.Н. – сбор и обработка материала;

Лукашенко А.В. – сбор и обработка материала;

Халилова М.Э. – редактирование и дизайн окончательного варианта статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин Б.Е., Еременко Е.П., Ураксина М.В., Бородулина Е.А. Современные методы лабораторной диагностики туберкулеза: выявление возбудителя и определение его лекарственной чувствительности. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(4):106-111. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-4-106-111.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
3. Жердев Я.А., Черников А.Ю. Клинический случай генерализованного саркоидоза. *INNOVA*. 2021;2(2):45-48. DOI: 10.21626/2021.2/10.
4. Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Демьяненко Н.Г., Щербакова Е.А., Эргешов А.Э. Фенотипическая пластичность макрофагов воспаления при саркоидозе и туберкулёзе лёгких. *Вестник ЦНИИТ*. 2022;4(3):7-21. DOI: 10.57014/2587-6678-2022-3-7-21.
5. Самсонова, М.В., Черняев, А.Л. Гранулематозные заболевания легких.

- Пульмонология. 2017;27(2):250-261. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261.
6. Тюлькова Т.Е., Луговкина Т.К., Кутузова Д.М., Хабибуллина Н.Ф. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):387-392.
7. Черников А.Ю., Колупаев Н.С., Дьяков А.В. Туберкулёз органов дыхания, не подтвержденный бактериологическими исследованиями: особенности выявления и течения. Вестник ЦНИИТ. 2022;2(2):25-34. DOI: 10.7868/S2587667822020030.
8. BROGER T., SOSSEN B., DU TOIT E. NOVEL LIPOARABINOMANNAN POINT-OF-CARE TUBERCULOSIS TEST FOR PEOPLE WITH HIV: A DIAGNOSTIC ACCURACY STUDY. *LANCET INFECT Dis.* 2019;19(8):852-861. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30001-5.
9. CANTERA J.L., LILLIS L.M., PECK R.B., MOREAU E., SCHOUTEN J.A., DAVIS P. PERFORMANCE OF NOVEL ANTIBODIES FOR LIPOARABINOMANNAN TO DEVELOP DIAGNOSTIC TESTS FOR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. *PLOS ONE.* 2022;17(9):e0274415. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0274415.
10. CHEANG M., MARTIN A., NATHANSON C., PEELING R., PERKINS M., POOLE F., CUNNING J. (ED.). *LABORATORY-BASED EVALUATION OF 19 COMMERCIALY AVAILABLE RAPID DIAGNOSTIC TESTS FOR TUBERCULOSIS.* GENEVA: I. UNDP, WORLD BANK, WHO SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2008. 80 p. DOI:10.2471/TDR.08.9789241597111.
11. CHEN D., BRYDEN W.A., WOOD R. DETECTION OF TUBERCULOSIS BY THE ANALYSIS OF EXHALED BREATH PARTICLES WITH HIGH-RESOLUTION MASS SPECTROMETRY. *SCIENTIFIC REPORTS.* 2020;10:7647. DOI: 10.1038/s41598-020-64637-6.
12. CURIOSO W.H., BRUNETTE M.J. INTELIGENCIA ARTIFICIAL E INNOVACIÓN PARA OPTIMIZAR EL PROCESO DE DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS. *REV PERU MED EXP SALUD PUBLICA.* 2020;37(3):554-558. DOI: 10.17843/RPMESP.2020.373.5585.
13. FLOYD K. (EDS), BADDELEY A., BARTENS M.C., BOON S., DIAS H.M., FALZON D. *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT.* GENEVA: WHO, 2021. 57 p.
14. HOANG L.T., JAIN P., PILLAY T.D., TOLOSA-WRIGHT M., NIAZI U., TAKWOINGI Y. TRANSCRIPTOMIC SIGNATURES FOR DIAGNOSING TUBERCULOSIS IN CLINICAL PRACTICE: A PROSPECTIVE, MULTICENTRE COHORT STUDY. *LANCET INFECT Dis.* 2021;21(3):366-375. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30928-2.
15. HU X., LIAO S., BAI H., GUPTA S., ZHOU Y., ZHOU J. LONG NONCODING RNA AND PREDICTIVE MODEL TO IMPROVE DIAGNOSIS OF CLINICALLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS. *J CLIN MICROBIOL.* 2020;58(7):01973-19. DOI: 10.1128/JCM.01973-19.
16. KANG W., WU M., YANG K. FACTORS ASSOCIATED WITH NEGATIVE T-SPOT.TB RESULTS AMONG SMEAR-NEGATIVE TUBERCULOSIS PATIENTS IN CHINA. *SCI REP.* 2018;(8):4236.
17. LIU Y., YAO L., WANG F. THE TBAG/PHA RATIO IN T-SPOT.TB ASSAY HAS HIGH PROSPECTIVE VALUE IN THE DIAGNOSIS OF ACTIVE TUBERCULOSIS: A MULTICENTER STUDY IN CHINA. *RESPIR RES.* 2021;(22):165. DOI: 10.1186/s12931-021-01753-5.
18. MELKIE S.T., ARIAS L., FARRONI C., JANKOVIC MAKEK M., GOLETTI D., VILAPLANA C. THE ROLE OF ANTIBODIES IN TUBERCULOSIS DIAGNOSIS, PROPHYLAXIS AND THERAPY: A REVIEW FROM THE ESGMYC STUDY GROUP. *EUR RESPIR REV.* 2022;31(163):210218. DOI: 10.1183/16000617.0218-2021.
19. MELLO F.C.Q., DO VALLE BASTOS L.G., SOARES S.L.M., REZENDE V.M.C., CONDE M.B., CHAISSON R.E. PREDICTING SMEAR NEGATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CLASSIFICATION TREES AND LOGISTIC REGRESSION: A CROSS-SECTIONAL STUDY. *BMC PUBLIC HEALTH,* 2006;(6):43-44. DOI: 10.1186/1471-2458-6-43.
20. SAHU N., DAS S., PADHY R.N. RADIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY FOR ELDERLY PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS – AN ANALYSIS WITH CULTURE TEST. *POL. J. RADIOL. PJR.* 2020.93697. DOI: 10.5114/pjr.2020.93697.
21. SESTER M., SOTGIU G., LANGE C., GIEHL C., GIRARDI E., MIGLIORI G.B. INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS FOR THE DIAGNOSIS OF ACTIVE TUBERCULOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *EUR RESPIR J.* 2011;37(1):100-111.

- DOI: 10.1183/09031936.00114810.
22. SHIELD C.G., SWIFT B.M.C., MCHUGH T.D., DEDRICK R.M., HATFULL G.F., SATTA G. APPLICATION OF BACTERIOPHAGES FOR MYCOBACTERIAL INFECTIONS, FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT. MICROORGANISMS. 2021;9(11):2366. DOI: 10.3390/MICROORGANISMS9112366.
 23. SINSHAW W., KEBEDE A., BITEW A., TESFAYE E., TADESSE M., MEHAMED Z. PREVALENCE OF TUBERCULOSIS, MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND ASSOCIATED RISK FACTORS AMONG SMEAR NEGATIVE PRESUMPTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN ADDIS ABABA, ETHIOPIA. *BMC INFECT. DIS.* 2019;19(1):641-642. DOI: 10.1186/s12879-019-4241-7.
 24. SUN Y., YAO X., NI Y., PENG Y., SHI G. DIAGNOSTIC EFFICACY OF T-SPOT.TB FOR ACTIVE TUBERCULOSIS IN ADULT: A RETROSPECTIVE STUDY. *INFECT DRUG RESIST.* 2022;2(15):7077-7093. DOI: 10.2147/IDR.S388568.
 25. TIAMIYU A.B., ILIYASU G., DAYYAB F.M. EVALUATION, OF GENEXPERT MTB/RIF AS A DIAGNOSTIC TOOL IN PATIENTS WITH SPUTUM SMEAR-NEGATIVE TB IN A HIGH HIV BURDEN REGION IN NIGERIA. *TRANS R SOC TROP MED HYG.* 2020;114(9):690-692. DOI: 10.1093/TRSTMH/TRAA019.
 26. WANG G., WANG S., JIANG G., YANG X., HUANG M., HUO F. XPERT MTB/RIF ULTRA IMPROVED THE DIAGNOSIS OF PAUCIBACILLARY TUBERCULOSIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. *J INFECT.* 2019;78(4):311-316. DOI: 10.1016/J.JINF.2019.02.010.
 27. WANG S., WU J., CHEN J., GAO Y., ZHANG S., ZHOU Z. EVALUATION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS-SPECIFIC ANTIBODY RESPONSES FOR THE DISCRIMINATION OF ACTIVE AND LATENT TUBERCULOSIS INFECTION. *INT J INFECT DIS.* 2018;(70):1-9. DOI: 10.1016/J.IJID.2018.01.007.
 28. YANG J., KONG W., Xv N., HUANG X., CHEN X. CORRELATION BETWEEN THE TUBERCULIN SKIN TEST AND T-SPOT.TB IN PATIENTS WITH SUSPECTED TUBERCULOSIS INFECTION: A PILOT STUDY. *EXP THER MED.* 2019;18(3):2250-2254. DOI: 10.3892/ETM.2019.7791.
 29. YANG Q., ZHANG C., RUAN Q., ZHANG W., ZHANG H., LI Y. HIGHER T-SPOT.TB THRESHOLD MAY AID IN DIAGNOSING ACTIVE TUBERCULOSIS: A REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE IN A GENERAL HOSPITAL. *CLIN CHIM ACTA.* 2020;(509):60-66. DOI: 10.1016/J.CCA.2020.06.005.
 30. YIN X., YE Q.Q., WU K.F., ZENG J.Y., LI N.X., MO J.J. DIAGNOSTIC VALUE OF LIPOARABINOMANNAN ANTIGEN FOR DETECTING MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN ADULTS AND CHILDREN WITH OR WITHOUT HIV INFECTION. *J CLIN LAB ANAL.* 2022;36(2):24238. DOI: 10.1002/JCLA.24238.