DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392

Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы)

Т.Е. Тюлькова[1], Т.К. Луговкина[2], Д.М. Кутузова[1], Н.Ф. Хабибуллина[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Россия
[2]УНИИФ — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ
Авторами проведен анализ 31 научной публикации, где освещены современные подходы к диагностике туберкулеза при недоказанном бактериовыделении. В статье такие клинические ситуации классифицируются на две группы по причине отсутствия возбудителя туберкулеза. Такой подход может служить обоснованием выбора оптимальных и целесообразных дополнительных методов и способов диагностики туберкулеза при отсутствии бактериовыделения. С учетом того, что бактериовыделение определяется традиционными микробиологическими методами (микроскопическими и культуральными) исследования мокроты, в литературном обзоре представлены данные о дополнительных мерах получения биологического материала для этиологической диагностики туберкулеза, в том числе с использованием молекулярно-генетических методов выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*. Кроме этого, в статье показана диагностическая значимость иммунологических и серологических тестов для постановки диагноза туберкулеза, а также приведены современные подходы к интерпретации результатов лучевой диагностики, в том числе с использованием математических методов, оценивающих рентгенологическую картину в динамике. Особое место в диагностике туберкулеза при недоказанном бактериовыделении занимает описание биопсийного материала при помощи искусственного интеллекта. То есть интеграция медицины и достижений информатики позволяет надеяться на получение дополнительной информации, которая должна помочь врачу диагностировать туберкулез в сложных клинических ситуациях.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, олигобациллярный туберкулез, отрицательный результат микроскопии мазка мокроты на Mycobacterium tuberculosis, диагностика, отсутствие бактериовыделения, диагностический материал, иммунологические методы, лучевые методы, математические методы.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *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. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392.*

Diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (literature review)

T.E. Tyulkova[1], T.K. Lugovkina[2], D.M. Kutuzova[1], N.F. Khabibullina[1]

[1]National Medical Research Center of Phtysiopulmonology, Moscow, Russian Federation
[2]Ural Scientific Research Institute of Phtysiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phtysiopulmonology, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT
The authors analyzed 31 scientific publications, which highlighted modern methods to the diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (PTB). In the article, such clinical cases are classified into two groups due to the absence of the tuberculosis causative agent. This approach can serve as a justification for choosing optimal and appropriate additional methods and techniques for diagnosing bacteriologically unconfirmed PTB. Given the fact that bacterial excretion is determined by traditional microbiological methods (microscopic and cultural) in sputum, the literature review presents data on additional measures for obtaining biological material for the etiological diagnosis of tuberculosis, using molecular genetic methods for detecting *Mycobacterium tuberculosis* DNA. Besides, the article shows the diagnostic significance of immunological and serological tests for the tuberculosis diagnosis, as well as modern methods to the X-ray results interpretation, using mathematical methods that evaluate the dynamic X-ray imaging. A special place in the bacteriologically unconfirmed PTB diagnosis is occupied by the description of biopsy material using artificial intelligence. That is, the integration of medicine and information technology achievements allows us having a source of additional information that should help the doctor diagnose tuberculosis in difficult clinical cases.
KEYWORDS: tuberculosis, oligobacillar forms of tuberculosis, sputum smear-negative tuberculosis, diagnosis, bacteriologically unconfirmed, diagnostic material, immunological methods, radiation methods, mathematical methods.
FOR CITATION: *Tyulkova T.E., Lugovkina T.K., Kutuzova D.M., Khabibullina N.F. Diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (literature review). Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):387–392 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392.*

Введение

После открытия Р. Кохом возбудителя туберкулеза у клиницистов появилась возможность его этиологической диагностики. Обнаружение возбудителя *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) в биологических средах оценивается как достоверное подтверждение диагноза туберкулезной инфекции [1]. Материалом для верификации диагноза туберкулеза легких служит респираторный (мокрота,

жидкость бронхоальвеолярного лаважа, БАЛ) и другой (операционный, биопсийный) диагностический материал, полученный из патологического очага. Основной причиной отсутствия возбудителя туберкулеза в респираторном материале является незначительное его количество в очаге воспаления. Следует отметить, что при патологическом процессе в легких, не связанном с бронхами, и/или при наличии их структурных деформаций или обструкции также существует препятствие к обнаружению возбудителя в респираторном материале. В таких ситуациях получение диагностического материала и возбудителя для микробиологического исследования традиционными методами бывает затруднено либо такая возможность отсутствует совсем, а для постановки диагноза врачу приходится руководствоваться в основном эпидемиологическими, клинико-рентгенологическими данными, результатами биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований с оценкой этих изменений в динамике [2, 3].

Диагностика туберкулеза легких с недоказанным бактериовыделением — состояние проблемы

В связи с важностью постановки диагноза туберкулеза легких даже при отсутствии у пациентов бактериовыделения нами проведен сбор и анализ данных литературы о дополнительных методах и способах получения образцов материала для микробиологических и иных исследований с целью обнаружения МБТ. В ходе литературного поиска проведен анализ методов, позволяющих косвенно судить о наличии возбудителя туберкулеза (например, иммунологические и лучевые методы), в том числе с применением математического моделирования. Нами проведен анализ имеющихся во фтизиатрической практике методов и способов диагностики туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении при наличии клинико-рентгенологических признаков активности процесса у пациентов.

Проведен поиск публикаций и проанализированы результаты научных исследований о методах диагностики туберкулеза, в том числе с описанием способов получения биологического материала для поиска этиологического фактора. Поиск выполнен по ключевым словам: диагностика туберкулеза, недоказанное бактериовыделение, *paucibacillary tuberculosis*. Использованы электронные базы медицинской информации: MEDLINE/PubMed и e-Library в период с 1 февраля по 1 апреля 2021 г. Всего проанализирована 31 публикация, представленная в отечественных и зарубежных журналах. Проанализирована форма статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за 2018 г. Изучены рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о возможности применения Xpert MTB/RIF Ultra в диагностике туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении [4].

В отечественной научной литературе формы туберкулеза легких с недоказанным бактериовыделением обозначены терминами: «недоказанное бактериовыделение», «туберкулез с отрицательными результатами микроскопии мазка мокроты на наличие МБТ», «малые формы туберкулеза легких без бактериовыделения» и др. В зарубежных публикациях введен термин "*paucibacillary tuberculosis*" (олигобациллярный туберкулез). В международной классификации болезней часть клинических ситуаций кодировали как А16 (туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически) с последующим уточнением их наличия и результатов (А16.0 — А16.9). Особое внимание заслуживали ситуации, кодируемые как А15.2 и А15.3, при которых обосновано использование инвазивных диагностических манипуляций.

Лабораторное подтверждение этиологии заболевания являлось одним из приоритетных направлений в диагностике, позволяющих верифицировать туберкулез. Однако медленный рост возбудителя туберкулеза и длительность сроков определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам создают проблемы как для диагностики, так и для выбора оптимальной терапии [2]. По данным федеральной статистической отчетности (ф. 33), в Российской Федерации в 2018 г. у пациентов с впервые выявленным туберкулезом бактериовыделение зафиксировано только в 52,3% случаев. Среди пациентов с коинфекцией, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), легочный туберкулез с отрицательными результатами исследования мокроты на основе культуральных методов на наличие МБТ встречался в каждом втором зарегистрированном случае заболевания [5]. Доля таких пациентов, в зависимости от качества работы бактериологической лаборатории в противотуберкулезном диспансере, варьировала от 18% до 30% [5].

В практике фтизиатра отсутствие бактериовыделения при туберкулезе легких с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками активности процесса объясняется разными причинами. Авторами проведен анализ терминов и понятий, которые использованы в зарубежных и отечественных публикациях для дифференцирования ситуаций в зависимости от причин, объясняющих отсутствие бактериовыделения при наличии признаков активности туберкулезного процесса. В результате сформированы две группы клинических ситуаций:

1) формы легочного туберкулеза с недоказанным бактериовыделением при наличии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса и отрицательном результате микроскопии мазка мокроты на МБТ, но при получении положительных результатов культуральных исследований в виде скудного роста МБТ. В зарубежной литературе данной ситуации соответствуют термины: «паубациллярный туберкулез» ("*paucibacillary tuberculosis*") и «туберкулез с олигобациллярным выделением МБТ». В таких ситуациях патологический процесс развивался при достаточном потенциале местного иммунитета и преобладании продуктивных реакций в ответ на тканевое повреждение [6];
2) формы легочного туберкулеза с недоказанным бактериовыделением на фоне признаков активности процесса при отрицательном результате микроскопического и культурального методов обследования, но при наличии анатомических, функциональных особенностей бронхолегочной системы, а также с локализацией гранулем, препятствующей (не способствующей) формированию связи патологического очага с внешней средой.

Для первого типа клинических ситуаций возможно получение респираторного материала, в ряде случаев с применением инвазивных методик. Факт отсутствия мокроты или слабая ее продукция усложняют процесс этиологического подтверждения диагноза. В таких случаях выполняют бронхоскопию в сочетании с БАЛ. Иногда

при проведении бронхоскопии дополнительно выполняют биопсию ткани, взятой из очага [7]. Полученную в процессе проведения БАЛ жидкость подвергали исследованию, в том числе с применением молекулярно-генетических методов (например, с применением теста GeneXpert), что позволяло обнаружить в полученном материале ДНК МБТ. Так, у пациентов с отрицательными результатами микробиологических исследований мокроты при проведении процедуры бронхоскопии с БАЛ из зоны поражения отмечено повышение качества этиологической диагностики на 60% (95% доверительный интервал (ДИ) 43,6–74,5), при этом в 14,3% случаев обнаружены МБТ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) [8] с последующим изменением химиотерапии. Другим методом получения материала для подтверждения наличия МБТ являлась индукция мокроты, выполняемая с помощью ультразвукового распыления гипертонического физиологического раствора [9]. По данным авторов [10], у ВИЧ-инфицированных пациентов при затруднениях отделения мокроты процедура индукции обеспечила двукратное увеличение числа случаев выявления МБТ культуральным методом.

Для второго типа клинических ситуаций диагностика строилась на основе методов, позволяющих косвенно судить об инфекции, а в некоторых ситуациях приходилось прибегать к биопсии (операции) с целью получения материала для последующих исследований.

В арсенале врача-фтизиатра для диагностики туберкулеза имеются прямые методы, позволяющие определить этиологический фактор, и косвенные, по результатам которых оценивают иммунный ответ на внедрение возбудителя или с большей степенью вероятности высказывают предположение о наличии специфического поражения.

Молекулярно-генетические методы диагностики

Важное место при верификации диагноза туберкулеза занимала полимеразная цепная реакция, позволяющая выявлять ДНК МБТ [11]. Так, у пациентов с отсутствием продукции мокроты, при исследовании жидкости БАЛ с помощью молекулярно-генетических методов было подтверждено наличие МБТ в 69,2% случаев [12]. Пациентам с отрицательными результатами бактериоскопических и культуральных методов исследования мокроты при наличии признаков, подозрительных на туберкулез, обусловленный МБТ с МЛУ/ШЛУ, рекомендован тест Xpert MTB/RIF [12–14], позволяющий установить наличие МБТ в 57,9% случаев [13]. При сравнении с тестом Xpert он показал более высокую чувствительность (70,9% против 57,9%, p=0,001) в случаях диагностики легочного туберкулеза при недоказанном бактериовыделении [14].

Альтернативным диагностическим направлением для выявления МБТ при легочном туберкулезе стал метод одновременной амплификации и тестирования — AmpSure. Данный подход объединил в себе несколько технологий: выделение нуклеиновых кислот, флуоресценцию в реальном времени, одновременную изотермическую амплификацию РНК и тестирование с помощью флуоресцентно-меченых гибридизационных зондов. Чувствительность этого метода составила 67,7% (95% ДИ 39,2–93%) [15].

Иммунологические методы диагностики

Иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* косвенно отражали наличие в организме возбудителя туберкулеза путем оценки интенсивности продукции γ-интерферона и Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию специфическими белками (ESAT-6, CFP-10). Для этого применяли IGRA-тесты (interferon gamma release assay) (T-SPOT.TB и Quantiferon), внедрение которых повысило качество диагностики туберкулезной инфекции на 11% [16] у лиц с иммунокомпрометацией, в том числе при отсутствии доказанного бактериовыделения.

В Российской Федерации на основе рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10 создан тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [17], диагностическая эффективность которого достигала 89,8% [18]. При сравнении иммунологических тестов *in vivo* (проба с АТР) и *in vitro* (T-SPOT-TB и QFT) показано отсутствие значимых различий в их диагностической ценности [19].

Метод определения пептидов ESAT-6 и CFP-10 с помощью масс-спектрометрии NanoDisk-MS (нанодисков) при отрицательных результатах микробиологических исследований имел специфичность 85,3% и чувствительность 88% [7]. Прямое обнаружение и количественное определение сывороточных антигенов МБТ с помощью NanoDisk-MS позволяло быстро и точно диагностировать туберкулез у взрослых и превышало по качеству диагностику, основанную на микроскопическом и культуральных методах [7].

Серологические тесты

Одними из наиболее перспективных антигенов МБТ для серологической диагностики туберкулеза человека, по мнению А. Вербона [20], являются секреторные антигены с молекулярной массой 24 и 38 кД, а также белки теплового шока с молекулярной массой 12 и 16 кД [20].

В метаанализе ВОЗ [21] показано, что для диагностики может быть использован серологический тест для обнаружения в образце мочи антител к компоненту клеточной стенки живых МБТ — липоарабиноманнану (LAM). Однако было обнаружено, что чувствительность теста у людей с ВИЧ оказалась низкой и составила всего 45%, причем более высокая чувствительность — 56% — наблюдалась у пациентов с количеством CD4 ≤100 клеток/мкл. В связи с этим ВОЗ рекомендовала применять данный тест у пациентов с ВИЧ при наличии признаков, характерных для остро прогрессирующих форм туберкулеза при количестве CD4 ≤100 клеток/мкл. Другой тест, позволяющий определить антитела к LAM в моче, позволял улучшить диагностику туберкулеза у пациентов с ВИЧ при различных уровнях CD4-лимфоцитов [22]. Диагностическую чувствительность повышали биомаркеры иммунного ответа, полученные из крови человека (белки теплового шока) [23].

Методы лучевой диагностики

Наряду с традиционными методами лучевой диагностики [24] в клинической практике возможно использование современных компьютерных томографов [25], видеоторакоскопических установок, технологий компьютерной навигации [26], в том числе для получения диагностического материала непосредственно из очагов туберкулезного процесса с минимальными рисками осложнений. Биопсийный материал использовался для гистологических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований, определения лекарственной чувствительности МБТ. По данным авторов [3], комплексное исследование материала из бронхов и легких позволяло уточнить характер развития

процессов при туберкулезе легких с недоказанным бактериовыделением на фоне сигналов активности. Проведенные с диагностической целью инвазивные вмешательства у пациентов на фоне бронхолегочных деформаций не ухудшили прогноз заболевания и даже позволили сократить сроки лечения и сохранить трудоспособность по сравнению с пациентами, получавшими длительную эмпирическую химиотерапию с последующим оперативным вмешательством, что повышало риск инвалидизации пациентов [2].

Математические методы, оценивающие рентгенологическую картину в динамике

Отечественными учеными [27] разработана математическая модель оценки динамики рентгенологических данных у пациентов с очагами в легких при недоказанном бактериовыделении на фоне признаков активности туберкулезного процесса. В ее основу положена динамика рентгенологических симптомов в исходном состоянии патологического образования в легких и в динамике через 2 мес. лечения. С помощью математической модели выполнялись вычисления «коэффициента изменений объема фокуса». Показатели полученного «коэффициента изменений» коррелировали со степенью вероятности наличия у пациентов МБТ с МЛУ/ШЛУ. Чувствительность данной методики составила 43,1%, специфичность — 100,0% [27]. Использование математической модели позволило авторам своевременно корректировать тактику ведения пациентов и изменять схему лечения противотуберкулезными препаратами.

Искусственный интеллект при обработке гистологических препаратов

Использование сверточных нейронных сетей в исследовании на модели туберкулеза у мышей линии C3HeB/FeJ позволило создать программное обеспечение, способное быстро распознавать и давать оценку цифровым гистопатологическим изображениям, полученным на основе классификации семи признаков патологии и распознавания МБТ в биологических образцах с чувствительностью 97,94% и специфичностью 83,65% [28, 29].

Подходы, основанные на методах математического моделирования, применении инструментария искусственного интеллекта, позволяли разрабатывать компьютерные программы и создавать алгоритмы для анализа баз данных с результатами лабораторных, лучевых, гистологических и других методов исследования. Это способствовало совершенствованию косвенных методов диагностики в сложных случаях, в том числе при туберкулезе с недоказанным бактериовыделением [30].

Диагностика *ex juvantibus*

При отсутствии возможности выделить культуру или ДНК МБТ клиницисты вынуждены диагностировать туберкулез на основании динамики клинико-рентгенологических и лабораторных данных, а также с учетом результатов терапии *ex juvantibus*. По данным литературы [31], ежегодно во всем мире проводится до 26,5 млн таких курсов. Такое решение всегда принимается в последнюю очередь, когда врач, взвешивая все «за» и «против», назначал противотуберкулезные препараты. Альтернативным решением при отсутствии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса становится наблюдение без вмешательства, если нет угрозы здоровью, прежде всего, самого пациента.

Заключение

В практике фтизиатра туберкулез легких с недоказанным бактериовыделением при клинико-лабораторных и рентгенологических признаках активности процесса остается проблемой в связи со сложностями получения материала для этиологической диагностики. Если при клинических ситуациях первого типа получение диагностического материала непосредственно из очага поражения, в том числе с использованием инвазивных процедур и проведением БАЛ, способно обеспечить рост культуры МБТ, то при клинических ситуациях второго типа целесообразно выполнять комплекс мероприятий, направленных на определение ДНК МБТ, оценку динамики иммунного ответа, рентгенологической и гистоморфологической картины (при ее наличии). Использование искусственного интеллекта и математического моделирования способно повысить частоту выявления туберкулеза.

Литература

1. Schito M., Migliori G.B., Fletcher H.A. et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. Clin Infect Dis. 2015;61(Suppl 3):S102–S118. DOI: 10.1093/cid/civ609.
2. Савельев В.В., Великая О.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2014;58:113–121.
3. Синицына А.В., Гаврилов П.В., Синицын А.В. и др. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей. Педиатр. 2017;8(3):94–100. DOI: 10.17816/PED8394-100.
4. Руководство по внедрению диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. (Электронный ресурс.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789244506707_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y (дата обращения: 26.05.2022).
5. Форма статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом», 2018 г.
6. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Яцкевич Н.В. и др. Патогенез и морфологические особенности малых форм туберкулеза легких с отсутствием бактериовыделения на современном этапе. Лечебное дело. 2020;5(75):20–24.
7. Liu C., Lyon C.J., Bu Y. et al. Clinical Evaluation of a Blood Assay to Diagnose Paucibacillary Tuberculosis via Bacterial Antigens. Clin Chem. 2018;64(5):791–800. DOI: 10.1373/clinchem.2017.273698.
8. Russkikh A., Veselova E., Lovacheva O. et al. The effectiveness of bronchoalveolar lavage for the pathogen detection in children with pulmonary tuberculosis. European respiratory journal, supplement. 2021;58(suppl 65):OA4206. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4206.
9. Cashmore T.J., Peter J.G., van Zyl-Smit R.N. et al. Feasibility and diagnostic utility of antigen-specific interferon-gamma responses for rapid immunodiagnosis of tuberculosis using induced sputum. PLoS One. 2010;5(4):10389. DOI: 10.1371/journal.pone.0010389.
10. Peter J.G., Theron G., Singh N. et al. Sputum induction to aid diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis in adults in HIV-endemic settings. Eur Respir J. 2014;43(1):185–194. DOI: 10.1183/09031936.00198012.
11. Datta S., Shah L., Gilman R.H., Evans C.A. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(8):e760–e771. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30201-2.
12. Zuberi F.F., Hussain S., Hameed S., Zuberi B.F. Role of Bronchial Washing Gene Xpert in Sputum-Scarce Cases of Suspected Pulmonary Tuberculosis. Pak J Med Sci. 2019;35(1):211–214. DOI: 10.12669/pjms.35.1.107.
13. Pereira G.R., Barbosa M.S., Dias N.J.D. et al. Impact of introduction of Xpert MTB/RIF test on tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil. PLoS One. 2018;13(3):e0193988. DOI: 10.1371/journal.pone.0193988.
14. Wang G., Wang S., Jiang G. et al. 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.

15. Yan L., Zhang Q., Xiao H. Clinical diagnostic value of simultaneous amplification and testing for the diagnosis of sputum-scarce pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):545. DOI: 10.1186/s12879-017-2647-7.
16. Girish S., Kinikar A., Pardesh G. et al. Utility of the Interferon-Gamma Release Assay for Latent Tuberculosis Infection Screening among Indian Health-Care Workers. Indian J Community Med. 2021;46(2):281–284. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM_761_20.
17. Медников Б.Л. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции. Пульмонология. 2010;4:66–71. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-4-66-71.
18. Рачина Н.В., Гольев С.С., Петрухина Л.Н. и др. Сравнительная оценка специфичности и чувствительности кожного теста «Диаскинтест» и пробы Манту. Туберкулез и болезни легких. 2011;88(5):132–133.
19. Шорина А.В., Лозовская М.Э. Квантифероновый тест и проба Диаскинтест у детей: частота и причина расхождений. Детская медицина Северо-Запада. 2021;9(1):416–417.
20. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких. Вестник ВГМУ. 2016;15(4):7–17.
21. Broger T., Sossen B., du Toit E. et al. 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.
22. Bjerrum S., Broger T., Székely R. et al. Diagnostic Accuracy of a Novel and Rapid Lipoarabinomannan Test for Diagnosing Tuberculosis Among People With Human Immunodeficiency Virus. Open Forum Infect Dis. 2019;7(1):ofz530. DOI: 10.1093/ofid/ofz530.
23. Hoang L.T., Jain P., Pillay T.D. et al. 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.
24. Харина И.Е., Мякишева Т.В. Особенности диагностики и течения туберкулеза у подростков. Смоленский медицинский альманах. 2019;1:288–289.
25. Шавелькина И.И., Копылова И.Ф., Пискунова Н.Н. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Мать и Дитя в Кузбассе. 2010;2(41):44–47.
26. 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.
27. Великая О.В., Савельев В.В. Клинико-рентгенологические особенности инфильтративного туберкулеза легких без бактериовыделения. Современные проблемы науки и образования. 2018;5:82.
28. Asay B.C., Edwards B.B., Andrews J. et al. Digital Image Analysis of Heterogeneous Tuberculosis Pulmonary Pathology in Non-Clinical Animal Models using Deep Convolutional Neural Networks. Sci Rep. 2020;10(1):6047. DOI: 10.1038/s41598-020-62960-6.
29. Xiong Y., Ba X., Hou A. et al. Automatic detection of mycobacterium tuberculosis using artificial intelligence. J Thorac Dis. 2018;10(3):1936–1940. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.91.
30. 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.
31. Divala T.H., Fielding K.L., Sloan D.J. et al. Accuracy and consequences of using trialof-antibiotics for TB diagnosis (ACT-TB study): protocol for a randomised controlled clinical trial. BMJ Open. 2020;10(3):033999. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033999.

References

1. Schito M., Migliori G.B., Fletcher H.A. et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. Clin Infect Dis. 2015;61(Suppl 3):S102–S118. DOI: 10.1093/cid/civ609.
2. Savelyev V.V., Velikaia O.V. Long-term results of surgery in patients with pulmonary tuberculosis-negative. Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye. 2014;58:113–121 (in Russ.).
3. Sinitsyna A.V., Gavrilov P.V., Sinitsyn A.V. et al. Evaluation of efficiency of different methods of radiation diagnosis in the detection of tuberculosis in children. Pediatrician (St Petersburg). 2017;8(3):94–100 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED8394-100.
4. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789244506707_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y (access date: 26.05.2022).
5. Statistical observation form No. 33 "Information on tuberculosis patients" for 2018 (in Russ.).
6. Surkova L.K., Dziusmikeeva M.I., Yatskevich N.V. et al. Pathogenesis and morphological characteristics of small forms of pulmonary tuberculosis with the absence of bacterium issued at the modern stage. Lechebnoye delo. 2020;5(75):20–24 (in Russ.).
7. Liu C., Lyon C.J., Bu Y. et al. Clinical Evaluation of a Blood Assay to Diagnose Paucibacillary Tuberculosis via Bacterial Antigens. Clin Chem. 2018;64(5):791–800. DOI: 10.1373/clinchem.2017.273698.
8. Russkikh A., Veselova E., Lovacheva O. et al. The effectiveness of broncho-alveolar lavage for the pathogen detection in children with pulmonary tuberculosis. European respiratory journal, supplement. 2021;58(suppl 65):OA4206. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4206.
9. Cashmore T.J., Peter J.G., van Zyl-Smit R.N. et al. Feasibility and diagnostic utility of antigen-specific interferon-gamma responses for rapid immunodiagnosis of tuberculosis using induced sputum. PLoS One. 2010;5(4):10389. DOI: 10.1371/journal.pone.0010389.
10. Peter J.G., Theron G., Singh N. et al. Sputum induction to aid diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis in adults in HIV-endemic settings. Eur Respir J. 2014;43(1):185–194. DOI: 10.1183/09031936.00198012.
11. Datta S., Shah L., Gilman R.H., Evans C.A. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(8):e760–e771. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30201-2.
12. Zuberi F.F., Hussain S., Hameed S., Zuberi B.F. Role of Bronchial Washing Gene Xpert in Sputum-Scarce Cases of Suspected Pulmonary Tuberculosis. Pak J Med Sci. 2019;35(1):211–214. DOI: 10.12669/pjms.35.1.107.
13. Pereira G.R., Barbosa M.S., Dias N.J.D. et al. Impact of introduction of Xpert MTB/RIF test on tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil. PLoS One. 2018;13(3):e0193988. DOI: 10.1371/journal.pone.0193988.
14. Wang G., Wang S., Jiang G. et al. 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.
15. Yan L., Zhang Q., Xiao H. Clinical diagnostic value of simultaneous amplification and testing for the diagnosis of sputum-scarce pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):545. DOI: 10.1186/s12879-017-2647-7.
16. Girish S., Kinikar A., Pardesh G. et al. Utility of the Interferon-Gamma Release Assay for Latent Tuberculosis Infection Screening among Indian Health-Care Workers. Indian J Community Med. 2021;46(2):281–284. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM_761_20.
17. B.L. Mednikov. Use of recombinant allergen (Diaskintest®) for identificationof tuberculosis infection. Pulmonology. 2010;4:66–71 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2010-4-66-71.
18. Rachina N.V., Goliev S.S., Petrukhina L.N. et all Comparative assessment of the specificity and sensitivity of the "Diaskintest" skin test and the Mantoux test. Tuberculosis and lung disease. 2011;88(5):132–133 (in Russ.).
19. Shorina A.V., Lozovskaya M.E. Quantiferon test and Diaskintest test in children: frequency and reason for discrepancies. Children's medicine of the North-West. 2021;9(1):416–417 (in Russ.).
20. Seregina V.A., Budritsky A.M. Modern possibilities of pulmonary tuberculosis diagnosing. Vestnik VGMU. 2016;15(4):7–17 (in Russ.).
21. Broger T., Sossen B., du Toit E. et al. 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.
22. Bjerrum S., Broger T., Székely R. et al. Diagnostic Accuracy of a Novel and Rapid Lipoarabinomannan Test for Diagnosing Tuberculosis Among People With Human Immunodeficiency Virus. Open Forum Infect Dis. 2019;7(1):ofz530. DOI: 10.1093/ofid/ofz530.
23. Hoang L.T., Jain P., Pillay T.D. et al. 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.

24. Kharina I.E., Myakisheva T.V. Features of diagnostics and the course of tuberculosis in adolescents. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2019;1:288–289 (in Russ.).
25. Shavelkina I.I., Kopylova I.F., Piskunova N.N. Computed tomography in diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. Mother and baby in Kuzbass. 2010;2(41):44–47 (in Russ.).
26. Filatova E.A., Skornyakov S.N., Medvinsky I.D. et al. Application of the technology of 3D-modeling of the chest organs to improve the efficiency of diagnostic interventions in phthisiopulmonology. Tuberculosis and lung disease. 2019;97(10):45–52 (in Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52.
27. Velikaya O.V., Savelev V.V. Clinical and radiological features of pulmonary tuberculosis without bacterial excretion. Modern problems of science and education. 2018;5:82 (in Russ.).
28. Asay B.C., Edwards B.B., Andrews J. et al. Digital Image Analysis of Heterogeneous Tuberculosis Pulmonary Pathology in Non-Clinical Animal Models using Deep Convolutional Neural Networks. Sci Rep. 2020;10(1):6047. DOI: 10.1038/s41598-020-62960-6.
29. Xiong Y., Ba X., Hou A. et al. Automatic detection of mycobacterium tuberculosis using artificial intelligence. J Thorac Dis. 2018;10(3):1936–1940. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.91.
30. 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.
31. Divala T.H., Fielding K.L., Sloan D.J. et al. Accuracy and consequences of using trialof-antibiotics for TB diagnosis (ACT-TB study): protocol for a randomised controlled clinical trial. BMJ Open. 2020;10(3):033999. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033999.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна — *д.м.н., руководитель отдела координации научных исследований ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-2292-1228.*
Луговкина Татьяна Константиновна — *д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; ORCID iD 0000-0003-2088-8150.*
Кутузова Дарья Михайловна — *младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-4924-9590.*
Хабибуллина Нелли Фамзуловна — *к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0001-7319-1272.*
Контактная информация: *Тюлькова Татьяна Евгеньевна, e-mail: tulkova@urniif.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *13.07.2022.*
Поступила **после рецензирования** *05.08.2022.*
Принята в печать *30.08.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Tatiana E. Tyulkova — *Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Scientific Research Coordination, National Medical Research Center of Phtysiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2292-1228.*
Tatiana K. Lugovkina — *Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Science, Ural Scientific Research Institute of Phtysiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phtysiopulmonology; 50, 22nd Parts'ezd str., Yekaterinburg, 620039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2088-8150.*
Darya M. Kutuzova — *Junior Researcher of the Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Diseases, National Medical Research Center of Phtysiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4924-9590.*
Nelly F. Khabibullina — *C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Translational Genomics Laboratory, National Medical Research Center of Phtysiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7319-1272.*
Contact information: *Tatiana E. Tyulkova, e-mail: tulkova@urniif.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *13.07.2022.*
Revised *05.08.2022.*
Accepted *30.08.2022.*