



СОВРЕМЕННЫЕ ЭВОЛЮЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Аслонов Фаррух Исмоилович

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Бухарского
государственного медицинского института

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 01-June 2023 yil

Ma'qullandi: 05-June 2023 yil

Nashr qilindi: 08-June 2023 yil

KEY WORDS

Методы оптимизации этого диагноза, помимо разработки новых методов, находятся в стадии рассмотрения. Выбор подходящей схемы лечения зависит от характера чувствительности выявленного изолята.

ABSTRACT

Туберкулез (ТБ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам, 25% населения мира инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*, при этом риск прогрессирования заболевания туберкулезом в течение жизни составляет 5–10%. Раннее выявление заболевания туберкулезом и своевременное выявление лекарственной устойчивости имеют важное значение для снижения его глобального бремени. Культура, прямая микроскопия, биомолекулярные тесты и секвенирование всего генома являются одобренными диагностическими методами; однако их широкое использование часто ограничено из-за стоимости, местных ресурсов, нехватки времени и эффективности оператора. Методы оптимизации этого диагноза, помимо разработки новых методов, находятся в стадии рассмотрения. Выбор подходящей схемы лечения зависит от характера чувствительности выявленного изолята. В настоящее время 16 новых противотуберкулезных препаратов проходят I или II фазы клинических испытаний, а еще 22 препарата находятся на доклинических стадиях. Наряду с разработкой этих новых препаратов, большинство из которых являются пероральными препаратами, оцениваются новые более короткие схемы лечения. Целью этих более коротких схем является поощрение приверженности пациентов и предотвращение рецидивов или развития дальнейшей лекарственной устойчивости. Скрининг на туберкулезную инфекцию, особенно среди уязвимых групп населения, дает возможность принять меры до того, как инфекционный туберкулез начнет прогрессировать. В настоящее время проводится оценка новых схем для оценки эффективности более короткой продолжительности лечения в этой популяции. Кроме того, проводятся обширные исследования по использованию постконтактной вакцинации в этой когорте. Международное сотрудничество и обмен опытом необходимы для достижения нашей конечной цели — ликвидации туберкулеза во всем мире.

Введение

Туберкулез (ТБ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Туберкулез вызывается бактерией *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), которая распространяется воздушно-капельным путем. Приблизительно каждый четвертый человек во всем мире демонстрирует иммунный ответ на инфекцию Mtb, который может оставаться бездействующим или прогрессировать в активные формы заболевания. Больные туберкулезом, у которых не было активных признаков или симптомов заболевания, ранее считались больными латентным туберкулезом, а в последнее время - инфицированными туберкулезом. В то время как пациенты с активным заболеванием считаются больными туберкулезом. У больных туберкулезной инфекцией пожизненный риск развития туберкулеза составляет 5-10%, который увеличивается при различных иммунодефицитных состояниях до 16% годового риска перехода туберкулезной инфекции в заболевание туберкулезом у ВИЧ-инфицированных. По оценкам, в 2019 году во всем мире было зарегистрировано 10 миллионов новых случаев активного ТБ. Приблизительно две трети всех случаев происходят только в восьми странах, в подавляющем большинстве из которых службы здравоохранения перегружены ограниченными ресурсами. Это значительное глобальное бремя болезней было признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которая в 2016 г. запустила инициативу «Остановить туберкулез». Их цель — снизить заболеваемость, заболеваемость и смертность от этого заболевания путем совершенствования методов диагностики и профилактических стратегий посредством инновационных исследований и образования. К 2035 году цель состоит в том, чтобы снизить смертность от туберкулеза на 95% и снизить общую заболеваемость туберкулезом на 90% во всем мире. По оценкам, в XXI веке благодаря работе наших предшественников во всем мире было спасено 60 миллионов жизней.

Эффективное лечение туберкулеза зависит от:

1. Оперативная диагностика туберкулеза и выявление лекарственной устойчивости;
2. Поощрять и обеспечивать соблюдение пациентом режима лечения;
3. Надежное отслеживание контактов и профилактическое лечение контактов; И
4. Скрининг на туберкулезную инфекцию в группах высокого риска.

Обширные исследования продолжают разрабатывать точные и своевременные методы выявления лекарственной устойчивости даже в условиях ограниченных ресурсов. Многие эффективные, менее токсичные препараты находятся в стадии разработки. Кроме того, пересматриваются методы поощрения и обеспечения соблюдения режима лечения. Кроме того, продолжают жизненно важные исследования в активных областях профилактики ТБ, таких как скрининг и лечение туберкулезной инфекции и разработка эффективных вакцин для остановки распространения этого смертельного заболевания.

Цель данной статьи: сделать обзор современной практики диагностики туберкулеза; описать новые методы диагностики, находящиеся в стадии разработки.

Диагностика

Повышение оперативности и точности диагностики туберкулеза способствует эффективности лечения. Легочный ТБ следует заподозрить, когда у пациентов

проявляются классические симптомы, такие как постоянный кашель, кровохарканье, лихорадка, ночная потливость и потеря веса. Внелегочный туберкулез, включая туберкулезный лимфаденит, туберкулезный менингит, туберкулез гортани, болезнь Потта и абдоминальный туберкулез, проявляется различными путями. Особое внимание всегда следует уделять пациентам с потенциальным контактом с ТБ, а также пациентам с ослабленным иммунитетом, у которых могут быть атипичные проявления. Диагноз должен быть поставлен путем подтверждения наличия *Mtb*. Для подтверждения диагноза используются различные методы. Кроме того, важно уделять особое внимание раннему выявлению потенциальной лекарственной устойчивости.

Лекарственная устойчивость является растущей проблемой, которая ставит под угрозу лечение туберкулеза во всем мире. Традиционно он подразделяется на ТБ с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ), ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). МЛУ-ТБ устойчив как к рифампицину (RIF), так и к изониазиду (INH). Определения недавно были обновлены и теперь включают пре-ШЛУ-ТБ, то есть ТБ, который соответствует определению МЛУ-ТБ и РУ-ТБ, который также устойчив к любому фторхинолону (FLQ). Обновленное определение ШЛУ-ТБ относится к штаммам, которые соответствуют определению МЛУ-ТБ/РУ-ТБ, а также устойчивы к любому препарату группы А (а именно к левофлоксацину (LFX), моксифлоксацину (MFX), бедаквилину (BDQ) и линезолиду (LZD).). Заменяя старое определение ШЛУ-ТБ инъекционными препаратами второго ряда (SLID), оно подчеркивает тенденцию к пероральным схемам лечения, включающим недавно разработанные или перепрофилированные препараты. Несмотря на важность раннего выявления, только 61% пациентов с впервые выявленным бактериологически подтвержденным туберкулезом в 2019 г. прошли тестирование на устойчивость к РИФ. Отчасти это связано с доступом к диагностике в условиях ограниченных ресурсов. В настоящее время существует множество доступных и разрабатываемых методов определения лекарственной устойчивости. Чтобы эта диагностика имела глобальное значение, она должна давать своевременные, точные и экономичные результаты в центрах, где доступ к электричеству, оборудованию и техническим знаниям остается ограниченным.

Культура

Культура *Mtb* в подходящей среде остается золотым стандартом диагностического теста. Образец можно культивировать в твердой (например, Löwenstein-Jensen или Middlebrook 7H11) или жидкой среде (например, для использования с системой индикатора роста микобактерий ВАСТЕС (MGIT) 960). Чувствительность, специфичность, уровень заражения и время обнаружения сильно различаются в обеих средах, при этом ВОЗ выступает за двойное использование систем там, где это практически возможно. Основным преимуществом появления систем на жидкой основе является быстрое время обнаружения, часто сокращающее время роста вдвое со средним временем обнаружения 12,8 дней по сравнению с 25,1–25,5 днями для ранее упомянутых твердых сред. Однако неоптимальное лабораторное оборудование в условиях ограниченных ресурсов часто ограничивает его практическое использование. Хотя посев не рекомендуется использовать в качестве теста первой

линии, он остается важной частью диагностики ТБ, где стойкие положительные результаты посевов могут предсказать вероятность рецидива.

Прямая микроскопия

Прямая микроскопия является быстрым и недорогим методом обнаружения кислотоустойчивых бацилл (КУБ), большинство из которых являются микобактериями. Традиционно использовалось окрашивание по Цилю-Нильсену (ZN), и образец называли «положительным по мазку» или «отрицательным по мазку» в зависимости от наличия или отсутствия КУМ. Эффективность зависит от оператора, что приводит к широкому диапазону чувствительности и специфичности, о которых сообщают в международных исследованиях, 25,3–81,6% и 83,4–99% соответственно. Он еще менее чувствителен в группах высокого риска, таких как больные ВИЧ и дети. Методы повышения эффективности включают использование флуоресцентной микроскопии в парах ртути и микроскопии с использованием светодиодов (LED), которые в значительной степени заменили традиционное окрашивание ZN. Обучение и обеспечение качества для лаборантов — один из наиболее полезных способов обеспечения точной диагностики, поскольку прямая микроскопия часто является единственным диагностическим инструментом, доступным в условиях ограниченных ресурсов. Как и посев, прямая микроскопия остается неотъемлемой частью мониторинга ответа на лечение, измерения контагиозности и прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с положительным мазком при постановке диагноза.

Молекулярные тесты

Учитывая ограничения культуры и прямой микроскопии, ВОЗ рекомендует биомолекулярный тест в качестве начального диагностического теста у подозрительного пациента. Текущие молекулярные анализы, одобренные ВОЗ, включают: анализы Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Саннивейл, США); испытание петли изотермической амплификации (TB-LAMP; Eiken Chemical, Токио, Япония); Тесты Truenat MTB, MTB Plus и MTBRIF Dx (Molbio Diagnostics, Гоа, Индия) и анализ мочи на липоарабиноманнановый латеральный поток (LF-LAM; Alere Definition TB LAM Ag, Abbott, Сан-Диего, США).

В настоящее время ВОЗ рекомендует Xpert (MTB/RIF или MTB/RIF Ultra) или Truenat (MTB или MTB Plus) в качестве исходного диагностического теста выбора при подозрении на туберкулез легких. Это картриджные тесты амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), которые обнаруживают присутствие ДНК ТБ, а также распространенные мутации, связанные с устойчивостью к RIF в гене *rpoB*, в течение 2 часов. Тесты Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra также одобрены ВОЗ для диагностики внелегочного ТБ и ТБ у детей. По сравнению с культуральной диагностикой анализы Xpert продемонстрировали 89% чувствительность и 99% специфичность при диагностике туберкулеза легких у взрослых. Анализ Xpert MTB/RIF Ultra имеет более высокую чувствительность, но более низкую специфичность, чем анализ Xpert MTB/RIF, из-за его неспособности точно различать неактивную и активную ДНК ТБ. Хотя эти тесты рекомендуются для использования, важно помнить, что они имеют пониженную чувствительность в определенных группах населения, таких как дети и пациенты с коинфекцией ВИЧ, а также при внелегочном ТБ. Кроме

того, эта технология является дорогостоящей и требует лабораторного оборудования с постоянным доступом к электричеству. Чтобы преодолеть это препятствие в условиях ограниченных ресурсов, разрабатывается ряд небольших технологий с батарейным питанием. На сегодняшний день GeneXpert Omni (Omni; Cepheid) представляется наиболее многообещающим потенциальным кандидатом для широкого применения. В реальном мире было показано, что это экономически эффективный метод при использовании в периферийных медицинских учреждениях. Это позволяет проводить диагностику в месте оказания помощи или рядом с ним, избегая дальнейших задержек и затрат, связанных с транспортировкой образцов в специализированные центры.

Помимо Omni, Cepheid также разрабатывает анализ Xpert MTB/XDR. Он также направлен на выявление устойчивости к INH, FLQ, этионамиду (ETH) и SLID. Как и другие тесты Xpert, этот МАНК выявляет 16 клинически значимых мутаций, связанных с резистентностью, менее чем за 90 минут. По сравнению с фенотипическим тестом на лекарственную чувствительность (pDST) он имеет 94% чувствительность и 100% специфичность при выявлении лекарственной устойчивости. В настоящее время проводятся крупномасштабные многоцентровые клинические испытания, чтобы установить его реальную эффективность в качестве дополнительного теста для текущих анализов Xpert MTB/RIF и MTB/RIF Ultra, ожидающих рассмотрения рекомендаций ВОЗ. Этот анализ имеет первостепенное значение, поскольку раннее выявление лекарственной устойчивости является необходимым условием для более коротких схем, которые будут обсуждаться более подробно в других разделах этого обзора.

В то время как большинство биомолекулярных тестов представляют собой МАНК, которые обнаруживают присутствие ДНК Mtb, тест LF-LAM обнаруживает липополисахарид, присутствующий в клеточных стенках микобактерий. Хотя анализ LF-LAM не используется в большинстве развитых стран, он рекомендован для использования у пациентов с коинфекцией ВИЧ. Это анализ мочи на антиген, который часто используется в условиях ограниченных ресурсов и особенно полезен, когда невозможно получить образец мокроты. Он имеет чувствительность 42 % у ВИЧ-инфицированных с симптомами туберкулеза. Однако он не может различать виды микобактерий и может перекрестно реагировать с другими грибковыми заболеваниями. Таким образом, он используется в качестве начального теста в периферийных центрах первичной медико-санитарной помощи только в районах с высокой эндемичностью по туберкулезу, чтобы определить, следует ли направлять пациентов с симптомами ВИЧ на дальнейшее подтверждающее тестирование.

Анализ линейного датчика

Другим методом молекулярного обнаружения устойчивости к Mtb является линейный зондовый анализ (LPA). Генотип MTBDRplus и генотип MTBDRsl (Hain LifeScience GmbH, Нэрэн, Германия) используются для выявления Mtb и связанной с ним лекарственной устойчивости. Утвержденный ВОЗ генотип MTBDRplus использует ряд шагов для обнаружения Mtb и мутаций в *groB* и *katG*, которые придают устойчивость к RIF и INH соответственно. Кроме того, он может обнаруживать наличие промоторных генов *inhA*, которые придают устойчивость к низким дозам изониазида, которые также обычно связаны с устойчивостью к ETH и протионамиду. Этот тест in

in vitro даът резулътаъты менее чем за 6 часов. По сравнению с традиционной чувствительностью к препаратам на основе культуры, он имеет 78,5% чувствительность и 100% специфичность при выявлении устойчивости к RIF и INH. Утвержденный ВОЗ анализ Genotype MTBDRsl 2.0 может также выявлять вызывающие устойчивость мутации FLQ (*gyrA* и *gyrB*) и SLID (*rrs* и *eis*). Заявленная чувствительность и специфичность составляют 100% и 98,9% для FLQ и 89,2% и 98,5% для SLID. Этот экспресс-тест даже более чувствителен, чем МАНК, для выявления резистентности к FLQ и может позволить использовать FLQ у пациентов, которым в противном случае может потребоваться более длительный режим, потенциально требующий временного использования SLID. Однако эти тесты не лишены ограничений, включая низкую чувствительность для выявления устойчивости к этамбутолу (ЭТМ) и аминогликозидам, как показано в реальном анализе. Подобно анализу Xpert MTB/XDR, эти LPA обеспечивают быстрое распознавание лекарственной устойчивости, поэтому пациенты могут начать лечение по соответствующему режиму, и дальнейшая лекарственная устойчивость не может развиваться до получения результатов стандартного посева на чувствительность, а пациенты, проходящие обременительные, более длительные схемы, принимают препараты с более высокой возможностью токсичности.

Секвенирование полного генома (WGS)

Хотя тесты МАНК и LPA являются быстрыми и доступными диагностическими инструментами, их эффективность в выявлении лекарственной устойчивости снижается из-за невозможности обнаружить клинически значимые мутации за пределами определяющей устойчивости к рифампицину области (RRDR) гена *rpoB*. В то время как 95% случаев резистентности связаны с мутациями в этом регионе, имел место ряд кризисов в области общественного здравоохранения, вызванных пропущенной диагностикой вспышек, вызванных мутациями за пределами этого региона. Одним из таких примеров является мутация I491F, вызвавшая вспышку МЛУ-ТБ в Эсватини и остающаяся серьезной проблемой общественного здравоохранения. Еще одним ограничением является невозможность отличить молчащие мутации от тех, которые снижают эффективность лекарств, что приводит к более высокому уровню ложноположительных результатов резистентности. WGS предоставляет всесторонний обзор всего гено типа *Mtb* с 96% соответствием для тестирования чувствительности на основе культуры. Он обеспечивает генотипическую чувствительность к большинству препаратов, необходимых для лечения МЛУ-ТБ. Хотя полное выяснение клинической корреляции между генотипической и фенотипической восприимчивостью еще предстоит продемонстрировать, был достигнут прогресс в установлении вероятности пТЛЧ на основе генотипических результатов. Коммунальные услуги в странах с низким уровнем дохода изначально были ограничены стоимостью и потребностью в надежном оборудовании и технических знаниях. Тем не менее, благодаря продолжающемуся технологическому прогрессу в микрофлюидных подходах к диагностике туберкулеза, WGS, вероятно, будет доступна в пунктах оказания медицинской помощи по всему миру. Для некоторых стран он остается важным инструментом не только для диагностики случаев, но и для разработки политики общественного здравоохранения, помогая отслеживать

контактные случаи туберкулеза во время вспышек. В будущем, с улучшенными знаниями о геномике, связанной с устойчивостью к ТБ, WGS, вероятно, станет революционным в адаптации лечения ТБ для каждого отдельного пациента на основе конкретного генома, идентифицированного штаммом Mtb, которым они заразились.

Культуральный тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)

Как упоминалось ранее, основным преимуществом жидкой культуры является скорость роста, что привело к более широкому использованию методов на основе жидкого бульона, таких как MGIT. BACTEC MGIT 960 — это полностью автоматизированная система, которая дает результаты в течение 2 недель. В настоящее время культуральный ТЛЧ остается золотым стандартом определения лекарственной устойчивости. В настоящее время используются два подхода: критическая концентрация и минимальная ингибирующая концентрация (МИК). Классически критическая концентрация определяется как самая низкая концентрация лекарственного средства, которая ингибирует рост 95% присутствующих штаммов Mtb. Благодаря текущим исследованиям эти критические концентрации регулярно обновляются, чтобы отразить недавнее снижение критической концентрации, необходимой для определения устойчивости к RIF, что позволяет достичь большей согласованности между результатами генотипической и фенотипической чувствительности. В качестве альтернативы, метод МИК определяется как самая низкая концентрация лекарственного средства, которая приводит к полному ингибированию визуального роста штамма Mtb *in vitro*. После обширной работы национальных референс-лабораторий, а также международного обсуждения и согласования, новый референс-протокол МИК был разработан и утвержден европейскими консорциумами.

Компьютерное обнаружение для рентгенограмм грудной клетки

Учитывая временные, финансовые и инфраструктурные ограничения вышеупомянутых методов тестирования, стало ясно, что в районах с интенсивным движением необходимы недорогие и доступные методы скрининга, чтобы помочь стратифицировать риски для дальнейшего тестирования. Один из таких предлагаемых методов заключается в использовании компьютерного программного обеспечения для цифровой интерпретации рентгеновских снимков грудной клетки и присвоения баллов, которые указывают на вероятность туберкулеза. Наиболее часто изучаемым программным обеспечением является CAD4TB, в настоящее время версия 6. По сравнению с NAAT, CAD4TB имеет чувствительность 90–100% и специфичность 23–45% для выявления заболевания ТБ. Он работает так же, как опытные клиницисты и радиологи, с теми же ловушками, включая заболевание, скрытое за скелетно-мышечными данными, и дифференциацию старых рубцов от нового заболевания. Его использование предназначено для районов с интенсивным движением, где может не хватать легкодоступных рентгенологических знаний на местах для своевременной интерпретации рентгенограмм грудной клетки. Это может помочь периферийным медицинским центрам определить, какие пациенты нуждаются в дальнейшем молекулярном тестировании.

Сывороточные биомаркеры

Биомаркеры сыворотки - еще один потенциальный метод тестирования сортировки. Разработка точного биомаркера, сохраняющего чувствительность к

различным этническим группам, ВИЧ-статусу и местонахождению туберкулеза, оказалась сложной задачей. Однако недавно была обнаружена биосигнатура из девяти белков, которая, по-видимому, остается эффективной во всех этих когортах. Использование фибриногена, α 2-макроглобулина, С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, транстиретина, фактора комплемента Н, интерферона- γ , индуцируемого интерфероном- γ белка-10 и фактора некроза опухоли- α в качестве биосигнатуры хозяина продемонстрировало 92% чувствительность и специфичность 72% для определения туберкулеза от других заболеваний. Если бы этот анализ сыворотки был коммерчески доступен, он мог бы быстро и эффективно определить, какие пациенты нуждаются в дальнейшем тестировании. Важно отметить, что большинство этих биомаркеров являются маркерами воспаления и, как таковые, сильно различаются у пациентов и их различных метаболических и болезненных состояний. Оценка сывороточных биомаркеров как предикторов ответа на лечение, вероятности рецидива и предикторов туберкулезной инфекции по сравнению с активным заболеванием будет обсуждаться в другом месте.

Заключение

У лечения туберкулеза большое будущее. Никогда ранее не предпринимались такие глобальные усилия по разработке новых технологий и лечению больных туберкулезом. Комбинируя эти достижения, возможно, что мы будем основывать лечение каждого пациента на их собственных белковых биосигнатурах в сочетании с геномной экспрессией мутаций в штамме Mtb, которым они были поражены. Если мы хотим достичь нашей цели по ликвидации ТБ во всем мире, важно, чтобы мы продолжали сотрудничать и делиться своим опытом на международном уровне, чтобы гарантировать, что каждый пациент получает надлежащее лечение и поддержку для преодоления своего диагноза ТБ без значительных случаев заболеваемости.

Литературный обзор:

1. Usmonov, Isomiddin, and Umrzok Shukurov. "Features of the Clinical Course, the State of Diagnosis and Treatment of Hiv-Associated Pulmonary Tuberculosis in Modern Conditions Literature Review." *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* (2021): 1809-1828.
2. Kh, Usmonov I., Bahodir R. Muazzamov, and Muhtor F. Jumaev. "Features of diagnostics and treatment of drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis." *International journal of pharmaceutical research* 13.1 (2021): 2484-2489.
3. Usmonov, Isomiddin Xaydarovich, and Nodir Yusufovich Kobilov. "Epidemiology, Clinical Course, Diagnosis and Treatment of Generalized Tuberculosis in Modern Circumstances Literature Review." *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* (2021): 3806-3819.
4. Kh, Usmonov Isomiddin, and I. Bozorov Shukhrat. "Improvement of anterior extraperitoneal approaches in the surgical treatment of tuberculosis of the lumbar and lumbosacral spine." *International journal of pharmaceutical research* 13.1 (2021): 2476-2483.
5. Khaydarovich, Usmonov Isomiddin, and Nazirov Primkul Khodgamovich. "Technique of use of titanium mesh cylinder of exemplary cage tubercular spondylitis." *European science review* 9-10-2 (2018): 178-184.
6. Kh, Usmonov I. "Clinical Course and Modern Diagnosis of Resistant Forms of Pulmonary Tuberculosis." *American journal of social and humanitarian research* 3.2 (2022): 250-260.
7. Khaydarovich, Usmonov Isomiddin, and Shukurov Umrzoq Zarifboevich. "CHALLENGES OF

- DIAGNOSTICS AND FEATURES OF TREATMENT FOR LUNG TUBERCULOSIS IN HIV INFECTED PATIENTS." EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE 2.2 (2022): 92-97.
8. Aslonov, F. I., S. A. Rustamova, and K. M. Raxmonova. "Immunopatological aspects in patients with first detected pulmonary tuberculosis." World Bulletin of Public Health 4 (2021): 91-95.
9. Ismoilovich, Aslonov Farrukh. "Tuberculosis Diagnostics with Modern Solutions (Literature Review)." Central Asian Journal of Medical and Natural Science 3.3 (2022): 377-383.
10. Аслонов, Фаррух. "ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЧЕВИДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ." Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences 2.10 (2022): 59-63.
11. Ismoilovich, A. F. "Modern Diagnostic Test for Tuberculosis." European Multidisciplinary Journal of Modern Science 4 (2022): 408-412.
12. Ulugbek o'gli A. M. Factors Predicting Mortality in Pulmonary Tuberculosis //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 3. – С. 362-367.
13. Ulugbek o'gli A. M. Test for Procalcitonin as a Way to Predict Patients with Respiratory Tuberculosis //European Multidisciplinary Journal of Modern Science. – 2022. – Т. 4. – С. 486-491.
14. Ulugbekugli A. M. CLINICAL ASPECTS OF TUBERCULOSIS DISEASE //BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 73-80.
15. Муаззамов Б. Р., Жумаев М. Ф. О преподавании фтизиатрии на лечебном и медико-педагогическом факультетах //Материалы VIII Съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Тошкент. – 2018. – С. 109-110.
16. Муаззамов Б. Р., Муаззамов Б. Б., Медведева Н. В. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРЕПОДАВАНИЯ ПРЕДМЕТА "ФТИЗИАТРИЯ" НА ПРИМЕРЕ ТЕМЫ "ДЕСТРУКТИВНЫЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЁГКИХ" //Новый день в медицине. – 2019. – №. 3. – С. 45-50.
17. Erkinova, Nigora. "OBSERVATION OF ALBUMINURIA IN CHRONIC HEART FAILURE AND SOME OF ITS CLINICAL FEATURES." Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 9.05 (2021): 442-446.
18. Nigora, Erkinova, and Xuddieva Nargiza. "Observations, clinical features of albuminuria with renal changes in chronic heart failure." Academia Globe: Inderscience Research 2.5 (2021): 1-5.
19. Erkinovna, Erkinova Nigora, and Olimova Aziza Ulugbekovna. "THE COURSE OF COMORBID CONDITIONS IN DIFFERENT FUNCTIONAL CLASSES OF CHRONIC HEART FAILURE." INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIDISCIPLINARY RESEARCH AND INNOVATIVE TECHNOLOGIES. Vol. 1. 2021.
20. Erkinovna, Erkinova Nigora. "PRE-AND POST-TREATMENT INDICATIONS IN CHRONIC HEART FAILURE WITH VARIOUS COMORBID DISEASES." Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 10.11 (2022): 302-308.
21. Erkinovna, Erkinova Nigora, and Kasimov Khurshid Ilhomovich. "The Role of Aldosterone in the Development of Chronic Heart Failure and the Effectiveness of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in its Treatment." Research Journal of Trauma and Disability Studies 1.9 (2022): 136-140.
22. Erkinovna, Erkinova Nigora, and Kosimov Khurshid Ilkhomovich. "Comorbid

Conditions in Different Functional Classes of Heart Failure." Research Journal of Trauma and Disability Studies 1.9 (2022): 93-99.

23. Алимova Г. С. Массовый Скрининг Для Выявления Туберкулезной Инфекции У Детей В Возрасте От 2 До 8 Лет //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 3. – С. 368-376.

24. Salimovna A. G. Diagnosis of Tuberculosis Infection Activity by ELISA and Transcription Analysis Methods //European Multidisciplinary Journal of Modern Science. – 2022. – Т. 4. – С. 492-497.

25. Alimova G. DETECTION OF ADOLESCENT TUBERCULOSIS IN THE REGION OF BUKHARA WITH THE HELP OF THE DRUG" DIASKINTEST" //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 46-51.

26. Рахмонова К. М. Разработка Методов Ранней Диагностики, Лечения И Профилактики Хронической Дыхательной Недостаточности При Туберкулезе Легких (Обзорная Литературы) //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 3. – С. 262-272.

27. Рахмонова К. М. Туберкулез Легких И Сопутствующие Заболевания //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 6. – С. 137-144.

28. Mizrobovna R. K. Accompanying Diseases of the Respiratory System Pulmonary Tuberculosis //European Multidisciplinary Journal of Modern Science. – 2022. – Т. 4. – С. 244-250.

29. Muzrobovna R. K. Diagnosis and Treatment Patients with Pulmonary Tuberculosis with Concomitant Bronchoobstructive Syndrome //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2022. – Т. 1. – №. 10. – С. 109-118.

30. Rakhmonova K. TUBERCULOSIS AND IRON-CONTAINING CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 40-45.

31. Жумаев М. Ф. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ //Вопросы науки и образования. – 2021. – №. 15 (140). – С. 21-27.

32. Fatullayevich J. M. BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CAUSATIVE AGENT OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 5. – С. 27-32.

33. Жумаев М. Ф. ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ПРИЧИНЫ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ //BARQARORLIK VA YETAKSHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 358-362.

34. Жумаев М. Ф. ХАРАКТЕРИСТИКА И НЕДОСТАТКИ КЛИНИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ //BARQARORLIK VA YETAKSHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 367-372.

35. Жумаев М. Ф. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГРАМОТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ТИПЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ //BARQARORLIK VA YETAKSHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 346-350.

36. Fatullaevich J. M. CHARACTERISTICS AND DISADVANTAGES OF CLINICAL AND MEDICAL DIAGNOSTICS OF LUNG TUBERCULOSIS //BARQARORLIK VA YETAKSHI

TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – T. 2. – №. 12. – С. 25-30.

37. Fatullaevich J. M. DIAGNOSTICS OF DRUG RESISTANCE IN TUBERCULOSIS LUNG IN YOUNG PATIENTS AND CAUSES OF ITS FORMATIONS //BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – T. 2. – №. 12. – С. 19-24.

38. Fatullaevich J. M. DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS AND SANITARY AND HYGIENIC LITERACY OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT FORMS PULMONARY TUBERCULOSIS //BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – T. 2. – №. 12. – С. 31-35.

39. Jumayev M. INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS COURSE AND RESULTS OF TUBERCULOSIS TREATMENT //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – T. 2. – №. 10. – С. 52-58.

40. Рустамова С. А. и др. Изучение причин и факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания //Медицинский альянс. – 2015. – №. 1. – С. 115-115.

41. Рустамова С. А. и др. Спектр лекарственной устойчивости и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких //Медицинский альянс. – 2015. – №. 1. – С. 116-116.

42. Мухамедов К., Джурабаева М., Рустамова С. Частота встречаемости вирусных гепатитов среди впервые выявленных больных туберкулезом легких //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2014. – №. 3 (79). – С. 132-133.

43. Davlatovna Y. T. MAIN DIRECTIONS OF TUBERCULOSIS RESEARCH ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – T. 3. – №. 10. – С. 389-396.

44. Yitmasova T. BASIC RESEARCH METHODS IN TUBERCULOSIS PREVENTION AND TREATMENT //Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences. – 2022. – T. 1. – №. 5. – С. 55-56.

45. Davlatovna, Y. T. . (2022). Specific Characteristics of the Thyroid Gland Morphometric Parameters in Goit's Disease. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 1(9), 221-227.