УДК 616-002.5-06:616.98: 089
DOI: https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2019.4.11019

ВИКОРИСТАННЯ XPERT MTB/RIF У МОЛЕКУЛЯРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ЕМПІЄМИ ПЛЕВРИ

Ю. Ф. Кошак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Представлено перший аналіз тестової діагностики пацієнтів із туберкульозною емпіємою плеври від застосування Xpert MTB/RIF у відеоторакоскопічних дослідженнях органів грудної клітини. Проаналізовано торакоскопічні особливості стадійності, локалізації у діагностиці туберкульозної емпієми плеври в залежності від статі, віку, початку, перебігу та поширеності нагноєння. Показано експрес можливості Xpert MTB/RIF у ранній діагностиці туберкульозу плеври для проведення мінімального інвазивного хірургічного лікування (VTS, VATS) пацієнтів.

Ключові слова: туберкульоз, молекулярна діагностика (XpertMTB/RIF), туберкульозна емпієма плеври, відеоторакоскопія (VTS), відео-асистована хірургічна резекція (VATS), відкрита плевректомія з декортикацією легені.

USE OF XPERT MTB/RIF IN MOLECULAR DIAGNOSTICS OF PLEURAL TB EMPYEMA

Yu. F. Koshak

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University

Background. The first of effective analysis of the test diagnosis of patients with pleural TB empyema from the use of Xpert MTB/RIF examination in Videothoroscopic (VTS) studies of the chest organs is presented.

Materials and methods. Results. The thoroscopic features of developpment, localization in diagnostics of pleural TB are analyzed into depending on the sex, age, beginning, course and prevalence of suppuration. The feature of Xpert MTB/RIF Express in early diagnosis of TB empyema pleura and Minimally invasive surgical treatment (VTS, VATS) of patients is shown.

Conclusions. In patients with tuberculosis empyema of the pleura, only 51.2 % of pleural empyema was diagnosed in a timely manner, that is, at the stage of a possible minimally invasive surgical treatment. Analysis of the diagnostic value of standard methods for the diagnosis of tuberculosis suppuration in patients with tuberculosis showed that the timely detection of such a complication is significant difficulty. In 48.7 % of patients, tuberculosis empyema was diagnosed at a late stage of the purulent process, which confirms the need for widespread use in the diagnosis of Xpert MTB/RIF testing, which provides higher sensitivity than microscopy.

Key words: tuberculosis, molecular diagnosis (Xpert MTB/RIF), tuberculosis empyema, videothorcoscopy (VTS), video-assisted surgical resection (VATS), open pleurectomy with decortication of the lungs.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ XPERT MTB/RIF В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

Ю. Ф. Кошак

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины

Представлено первый анализ тестовой диагностики пациентов туберкулезной эмпиемой плевры после применения Xpert MTB/RIF в видеоторакоскопичных исследованиях органов грудной полости. Проанализировано торакоскопические особенности стадийности, локализации в диагностике туберкулезной эмпиемы плевры в зависимости от пола, возраста, начала, протекания и распространения нагноения. Показано экспресс возможности Xpert MTB/RIF метода в ранней диагностике туберкулеза плевры для проведения малоинвазивного хирургического лечения (VTS, VATS) пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, молекулярная диагностика (Xpert MTB/RIF), туберкулезная эмпиема плевры, видеоторакоскопия (VTS), видео-асистированная хирургическая резекция (VATS), открытая плеврэктомия с декортикацией легкого.

© Ю. Ф. Кошак

Вступ. Пріоритетним глобальним завданням ВООЗ у боротьбі з туберкульозом (ТБ) є вдосконалення методів раннього виявлення нових випадків захворювання, лікування та попередження широкої резистентності туберкульозу [1, 2]. Після того, як у 1980-х роках був розроблений метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), молекулярна діагностика захворювань зробила значний крок у клінічній медицині [4]. Не дивлячись на деякі теоретичні переваги, використання молекулярних тестів по відношенню до туберкульозу було обмежене через складність процесів виявлення, ампліфікації та типізації Mycobacterium tuberculosis [5]. Окрім цього, комерційні тести ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT) виявились значно менш чутливими, ніж мікробіологічні культури M. tuberculosis, особливо у випадках туберкульозу з негативним мазком мокротиння [6]. Більше того, культуральні дослідження залишаються в значній мірі необхідними в якості попередника фенотипічного тестування медичної чутливості [7].

Плевральна рідина не є оптимальним зразком для бактеріального підтвердження поза легеневого туберкульозу, незалежно від тесту ПЛР діагностики. Чутливість методу Xpert MTB/RIF при тестуванні зразків плевральної рідини вкрай низькі [8]. Переважним взірцем є плевральна біопсія, що може бути успішно виконана вході діагностичної торакоскопії [9]. Проте, для пацієнтів із негативним результатом тестування методом Xpert MTB/RIF слід передбачити інші тести діагностики: традиційна мікроскопія з посівом культури мікроорганізмів, цитологічне, патогістологічне та імуногістохімічні дослідження [10]. Відповідно до загально встановленого, Xpert MTB/RIF виявляє деякі рифампіцинстійкі штами, що дуже часто ідентифікуються як чутливі при фенотипічному ТМЧ [11].

Мета роботи: покращити результати тестової діагностики Xpert MTB/RIF пацієнтів із туберкульозною емпіємою плеври, шляхом проведення аналізу цінності стандартних методів бактеріологічної та цитологічної діагностики.

Матеріал і методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз 685 випадків туберкульозної емпієми плеври у пацієнтів, які за останні 10 років отримали стаціонарне лікування у фтизіо-хірургічному відділенні. Всім пацієнтам проведено необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні, включаючи бактеріологічні, цитологічні, гістологічні та імунологічні методи обстеження. При аналізі діагностичних алгоритмів нами виділено основні групи пацієнтів, що дозволили провести діагностику появи туберкульозної емпієми плеври в залежності від етіології, статі, віку, локалізації, стадії та поширеності гнійного процесу.

Результати та їх обговорення. Прооперованих пацієнтів поділено на дві групи: основна група — 351 (51,3 %) пацієнт (прооперовано із застосуванням мінімально інвазивних технологій (VTS, VATS)); група порівняння — 334 (48,7 %) пацієнтів (прооперовано відкритою боковою торакотомією з декортикацією легені (ПЕ з ДЛ)). Із 351 пацієнта основної групи в 301 відмічено гостру туберкульозну емпієму плеври, у 50 — хронічну. Серед пацієнтів групи порівняння гостра емпієма плеври встановлена у 284 пацієнтів, а хронічна — у 50.

«Специфічність» туберкульозної емпієми плеври є достатньо умовним терміном, оскільки за даними клінічного перебігу в порожнині нагноєння завжди присутня змішана бактеріальна грам (-/+) мікрофлора, грибки та віруси. Схематично це відображено на рис. 1.

Рис. 1. Емпієми плеври в залежності від специфічності процесу

За нашими дослідженнями саме відеоторакоскопічне (VTS) дослідження встановило туберкульозну емпієму плеври в 1-й, 2-й та 3-й стадіях її розвитку, результати якого відображено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика туберкульозної емпієми плеври

Показник туберкульозного процесу	Основна група (n = 351)		Група порівняння (n = 334)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Гостра ТБЕ	301	85,7±1,3*	284	85,0±1,7*
Хронічна ТБЕ	50	14,2±0,3*	50	14,9±0,3*

Примітка: * — достовірна різниця між групами (p<0,05)

Наведені дані підтверджують, що туберкульозна емпієма плеври в більшості пацієнтів діагностується в гострій, I-II, стадіях захворювання. В результаті погрішностей у консервативному лікуванні цей процес переходить у періодично прогресуючий хронічний перебіг.

Розподіл пацієнтів за статевою ознакою відображено в табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за статевою ознакою

Стать	Основна група (n = 351)		Група порівняння (n = 334)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Мужчин	264	75,2±1,3*	254	76,1±1,7*
Жінок	87	24,7±0,3*	80	23,9±2,2*

Примітка: * — достовірна різниця між групами (p<0,05)

Більшість пацієнтів із туберкульозною емпіємою плеври становили чоловіки 75,2 — 76,1 %, натомість жінки склали 23,9 — 24,7 % випадків.

Аналіз вікових груп показав, що в наших дослідженнях вік пацієнтів коливався у вікових групах від 18 до 80 років. Кількість пацієнтів працездатного віку до 60 років становила в основній групі — 80,9 %, а в групі порівняння — 81,8 %. Максимальна кількість пацієнтів обох груп припадала на вікову категорію 31-70 років. Тенденція до збільшення пацієнтів старшого віку потребує подальшого вивчення з урахуванням вікових особливостей та наявної супутньої патології.

У результаті аналізу даних дослідження відмічено, що в обох групах переважали пацієнти з емпіємою плеври при легеневому туберкульозі та фібринозному туберкульозному плевриті, який ускладнився нагноєнням плеври. В основній групі вони разом склали 79,5 %, а в групі порівняння — 82,0 % випадки. Наявність в обох групах пацієнтів із посттравматичною емпіємою, змішаних і післяопераційних нагноєнь указує на неефективність проведеного консервативного лікування на попередніх етапах. У пацієнтів із гострою емпіємою плеври тривалість захворювання склала не більше 1-2 місяців.

Розподіл пацієнтів туберкульозної емпієми плеври по локалізації процесу наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Локалізація туберкульозної емпієми плеври

Локалізація процесу	Основна група (n = 351)		Група порівняння (n = 334)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Правобічна	230	65,5±2,3*	236	56,1±3,2*
Лівобічна	92	26,2±1,6*	86	42,1±2,3*
Двобічна	29	8,2±0,6*	12	1,8±0,3*

Примітка: * — достовірна різниця між групами (p<0,05)

В обох групах переважали пацієнти з правобічною локалізацією туберкульозної емпієми плеври. Характеристики груп пацієнтів, що вивчали, довели схожість наведених параметрів, що в подальшому дозволило порівнювати результати діагностики та лікування.

Розподіл пацієнтів обох груп із туберкульозною емпіємою плеври в залежності від етіології збудника представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Етіологічні форми туберкульозної емпієми плеври

Форма туберкульозної емпієми плеври	Основна група (n = 351)		Група порівняння (n = 334)	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Емпієма при легеневому туберкульозі	203	57,8±1,3*	200	59,8±0,8*
Фібринозний плеврит	76	21,6±2,5*	74	22,1±3,2*
Змішані	44	12,5±0,3*	40	13,9±0,7*
Післяопераційні	28	7,9±1,7*	20	5,9±2,1*
Бронхіальні фістули	41	11,6±2,3*	30	8,9±1,8*

Примітка: * — достовірна різниця між групами ($p<0,05$)

У більшості випадків туберкульозної емпієми плеври — 57,8 % спостерігалася поява вторинної емпієми при легеневому туберкульозі, у 21,6 % випадків емпієма розвинулася самостійно при туберкульозному плевриті. Бронхіальні фістули діагностували у 11,7 % випадків туберкульозної емпієми плеври.

Інформативність посівів мокротиння дещо підвищувалася при кількісному методі дослідження: виділений мікроорганізм вважався етіологічно значимим при його концентрації в мокротинні 106 мікробних тіл в 1 мл. Мікроскопія при емпіємі плеврі дуже часто виявляла помилково-позитивні кислотостійкі бактерії, що не були типовими M. Tuberculosis. Мікроскопія при емпіємі плеврі не давала можливості провести диференціацію між живими та мертвими мікробами. Частіше всього мікроскопію застосовували для моніторингу лікування пацієнтів протитуберкульозною терапією. Більш того, рекомендували використовувати флуоресцентну мікроскопію зі світло випромінюючим діодом (LED). Для контролю лікарських помилок та підтримання високої якості тестування необхідно впроваджувати розширену програму забезпечення якості флуоресцентної мікроскопії.

Бактеріологічне розпізнавання анаеробної інфекції при емпіємі пов'язано зі значними методичними труднощами та доступно не багатьом лікувальним закладам. Аналіз традиційної мікроскопії туберкульозної емпієми плеври за останнє десятиріччя показав, що в більшості випадків нагноєння плеври при туберкульозі викликається Pseudomonas aeuruginosa (17,6-68,7 %), Радіонов Б. В. та співавт. (2009) [3]. При цьому значно зменшилася роль S. pneumonia, S. pyogenes. Інші автори повідомляють про висівання в 2-15 % випадків E. coli, різних видів Clebsiella pneumonia, Protey, Enterobacter. За бактеріологічними дослідженнями етіологічної структури емпієми плеври аероби складають близько 25 % , анаероби — 40 %, а їхні сумісні асоціації — 35 %. Суттєві розбіжності в спектрі мікробів, що виявляються при емпіємі плеври, обумовлені використанням різноманітних методик проведення мікробіологічних досліджень у структурі змішаних інфекцій, які викликають нагноєння плеври. В той же час 25-60 % випадків різноманітна мікробна флора із гнійного ексудату порожнини емпієми висіяна не була. Проте, в більш ніж половини результативних досліджень було виділено два та більше збудників нагноєння, що дозволило вважати емпієму плеври інфекцією із полімікробною етіологією.

В наших спостереженнях переважав Streptococcus pyogenes, що був висіяний у 182 (26,7 %) пацієнтів. У вигляді монокультури його відмічено у 103 (15,1 %) пацієнтів, а в 79 (11,6 %) випадків S. Pyogenes був виявлений у мікробних асоціаціях. Його поєднання із E.coli — 35 (5,1 %)

пацієнтів, Candida albicans — 21 (3,1 %) випадків. Виділення Streptococcus Pyogenes, Citrobac., Candida albicans спостерігалось у 2 (0,3 %) спостереженнях, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, дріжджоподібні гриби — 1 (0,1 %) випадку. Правильний діагноз саме туберкульозного ураження плеври потребує направленого дослідження ексудату (виявлення мікобактерій туберкульозу в рідині та мокротинні), серологічні проби, методи отримання матеріалу для морфологічного дослідження (пункційна біопсія плеври, відеоторакоскопія з біопсією, відкрита біопсія плеври, легені тощо). Проведено ретроспективний аналіз 30 випадків біопсійного дослідження плевральної рідини, тканин плеври, лімфатичних вузлів, казеозних виразок та бронхіальних нориць у пацієнтів із підозрою на туберкульозну емпієму плеври з метою визначення чутливості, специфічності та точності методу Xpert MTB/RIF у ранній діагностиці емпієми плеври. Аналіз проведений за результатами Xpert MTB/RIF до операції та за результатами відеоторакоскопічної ревізії з подальшою біопсією та патогістологічним дослідженням. Результати аналізу відображено в табл. 5.

Таблиця 5

Аналіз чутливості Xpert MTB/RIF у визначенні туберкульозної емпієми плеври

Критерії діагностики	Бронхіальні нориці, некроз, лімфовузли, казеоз виразки		Парієтальна, вісцеральна плевра, фібрин. плеврит	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Чутливість (%)	8	61,3±1,2*	9	22,6±2,1*
Специфічність (%)	10	75,1±2,3*	10	34,5±1,6*
Точність (%)	12	79,3±1,6*	11	38,4±3,1*

Примітка: * — рівень значимості за критерієм $\chi 2$ (Пірсона) в основній групі та групі порівняння ($p<0,05$)

На нашу думку, низька діагностична цінність Xpert MTB/RIF у визначенні туберкульозної емпієми плеври при діагностиці плеврального випоту, парієтальної та вісцеральної плеври пов'язана з відсутністю достатнього біопсійного матеріалу та неможливістю під час першого тестування відрізнити туберкульозне від неспецифічного нагноєння. Натомість, при повторних відеоторакоскопіях було збільшено зразки біопсійного матеріалу з бронхіальних нориць, некротичних лімфатичних вузлів і казеозних виразок, що дало можливість збільшити чутливість метода від 22,6 до 61,3 %, а специфічність ТБЕ до 79,3 %.

При аналізі плевральної рідини, біопсій плеври сукупна чутливість тесту Xpert MTB/RIF у порівнянні з культурою склала 22,6 % випадків (15 досліджень). При використанні в якості додаткового тесту при біопсіях бронхіальних нориць, некротичних лімфатичних вузлів та виразок Xpert MTB/RIF проявив поєднану чутливість 61,3 % та специфічність 75,1 % (10 досліджень). При використанні для тестування матеріалу пацієнтів із підозрою на ВІЛ загальна чутливість Xpert MTB/RIF збільшилася до 79,3 % (3 дослідження). При використанні виявлення стійкості до рифампіцину загальна чутливість Xpert MTB/RIF досягла 82,3 %, специфічність — 90 % (2 дослідження). При використанні культурального дослідження в якості еталону загальна чутливість Xpert MTB/RIF при тестуванні тканин лімфатичних вузлів склала 86,9 % (8 досліджень). Загальна специфічність завжди переважала 98,7 %, якщо Xpert MTB/RIF тестували з позалегеневими зразками. Якість даних за іншими типами біопсій (таких, як асцитична рідина, перикардіальна рідина, сеча) була обмежена, тому ці дані не було включено в аналіз за підгрупами.

У пацієнтів обох груп спостереження обов'язково було проведення цитологічного та гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, резектатів легені та ураженої плеври. Нами проведено порівняльний аналіз Xpert MTB/RIF із цитологічним дослідженням. Отже, отримані дані щодо клінічних випадків було розподілено на 4 категорії: емпієми плеври на фоні легеневих туберкульозних змін; туберкульозний плеврит ускладнений емпіємою плеври; змішані емпієми плеври; післяопераційні туберкульозні емпієми плеври.

Цитологічні дослідження. Альвеолоцити I типу та ендотеліоцити кровоносних капілярів плеври мали ознаки внутрішньоклітинного набряку. Їх

цитоплазма вміщувала невелику кількість рибосом та полісом і мала зруйновані кристи. Зустрічалися мітохондрії зі зруйнованими зовнішними мембранами. У відростках альвеолоцитів I типу та ендотеліоцитів кровоносних капілярів практично були відсутні мікропіноцитозні бульбашки. Мезотеліальні клітини мали деструктивні зміни. Але при високій вірулентності мікобактерій туберкульозу в рідині дуже швидко приєднувалася вірулентна грам (-) флора, і ексудат переходив із серозного в гнійний. Санація з активним пункційним очищенням емпієм-ної порожнини та санація з плевросорбцією істотно стимулювала репаративні процеси альвеолоцитів II типу. Підтвердженням цього явилася гіперплазія мембран гранулярної ендоплазматичної сітки. Також, відмічено зниження рівня мітохондріальної дисфункції та появилися поділені форми мітохондрій. При туберкульозних нагноєннях активуються репаративні внутрішньоклітинні процеси, що підтверджується гіперплазією мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулума. Альвеолярні макрофаги знаходилися в метаболічно активному стані. Мезотеліальні клітини мали ознаки відновлення їхньої субмікроскопічної організації (дуже рідко з'являлися осередки лізису каріолеми, збільшувалася кількість рибосом та полісом, зменшувався набряк мітохондрій, цитоплазматична мембрана потовщувалась та розпушувалась). Морфологічні зміни при туберкульозній емпієме значно відрізнялися від туберкульозних плевритів потовщенням парієтальної плеври (до 3-5 см) за рахунок новоутворених колагенових волокон, гіалінізації фіброцитів і фібробластів. У ній виявляються епітеліоїдні бугорки із гігантськими клітинами Пирогова-Ланганса.

Широке введення методів ранньої та швидкої діагностики дає можливості вдосконалення програм боротьби з туберкульозом, при умові, що по результатам тесту будуть терміново прийматися лікувальні міри. Наприклад, якщо при швидкому отриманні результатів тесту Xpert MTB/RIF початок лікування буде в подальшому затримуватися, то впровадження нових діагностичних платформ надасть незначний вплив на результати лікування пацієнтів змішаною туберкульозною емпіємою плеври. Натомість, введення в практику мінімально інвазивного лікування VTS, VATS нових більш точних та швидких діагностичних методів може привести до стрімкого збільшення числа пацієнтів із діагностованим ТБ та лікарняно стійким туберкульозом, що може стати проблемою для не підготовлених медичних закладів, які не мають відповідного медичного потенціалу [11]. Якщо міри по розширенню таких закладів будуть прийняті із затримкою, то лікування туберкульозної емпієми плеври буде починатися запізно, процес буде переходити в хронічний рецидивуючий перебіг та широко поширюватися в країнах із лікарською резистентністю. Ця проблема поєднує численні етичні, фінансові питання національної охорони здоров'я [12], яким сьогодні не приділяється належна увага:

- рання діагностика туберкульозу або мультирезитсентного ТБ не збільшує число пацієнтів із стійким туберекульозом, вона лише допомогає їх виявити;

- ці пацієнти вже знаходяться в суспільстві та є передавачами туберкульозу, навіть якщо він не діагностований;

- коли лікування пацієнта є недоступним, діагностика туберкульозу та резистентного ТБ етично є оправданою, має більше переваг, чим недоліків. Встановлення діагнозу при відсутності лікування може гарантувати, що особи зі стійким ТБ не будуть отримати непридатне лікування протитуберкульозними препаратами першого ряду, яке може нанести шкоду і пацієнту, і національній системі охорони здоров'я;

- встановлення діагнозу ТБ може забезпечити виконання належного інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я;

- при збільшенні числа пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим

діагнозом знизиться кількість пацієнтів, які отримують емпіричне антибактеріальне лікування, тобто менше пацієнтів отримає непотрібне або неправильне терапевтичне лікування.

Висновки. У пацієнтів туберкульозною емпіємою плеври лише в 51,2 % емпієму плеври діагностовано своєчасно, тобто на стадії можливого мінімально інвазивного хірургічного лікування. Аналіз діагностичної цінності стандартних методів діагностики туберкульозного нагноєння у хворих на туберкульоз показав, що своєчасне виявлення такого ускладнення становить значні труднощі. Найбільші діагностичні труднощі зустрічаються у пацієнтів з локалізацією емпієми плеври в зоні активних туберкульозних або метатуберкульозних змін. У 48,7 % пацієнтів туберкульозна емпієма діагностувалася на пізній стадії гнійного процесу, що підтверджує необхідність широкого застосування в діагностиці тестування Xpert MTB/RIF, яке забезпечує більш високу чутливість, ніж мікроскопія.

Література.

1. Применение ранней видеоторакоскопической декортикации легкого в лечении острой эмпиемы плевры и нагноившегося свернувшегося гемоторакса / П. П. Шипулин [и др.] // Клінічна хірургія. — 2010. — № 10. — С. 29-31.
2. Ендоскопічні методи лікування підгострих і хронічних запальних захворювань плеври / М. С. Опанасенко, С. М. Шалагай, Е. В. Климець // Клінічна хірургія. — 2017. — № 1. — С. 39-42.
3. Питання епідеміології емпієми плеври / І. Д. Дужий, І. Я. Гресько, Ю. О. Міщенко // Укр. пульмон. журнал. — 2016. — № 3. — С. 60-63.
4. Обґрунтування ефективності використання відеоасистованого доступу в хірургії запальних процесів плеври / М. С. Опанасенко, С. М. Шалагай, Е. В. Климець // Клініч. хірургія. — 2017. — № 7. — С. 37-40.
5. An evaluation of the Xpert MTB/RIF assay and detection of false-positive rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis / Williamson D. A. et al. // Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. — 2012. — № 74. — P. 207-209.
6. Rifampicin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard / Van Deun A. et al. // Journal of Clinical Microbiology. — 2013. — № 51. — P. 2633-2640.
7. Feasibility, Accuracy, and Clinical Effect of Point-of-care Xpert MTB/RIF Testing for Tuberculosis in Primary-care Settings in Africa: a Multicentre, Randomised, Controlled Trial / Theron G. et al. // Lancet. — 2013.
8. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review / Subotic D., Yablonskiy P., Sulis G., et al. // J.Thorac. Dis. — 2016. — № 8 (7). — E474-E485.
9. Gx Alert open source software. — 2014. — Режим доступу: http://www.gxalert.com.
10. Xpert SMS automated reporting of GeneXpert results. Karachi, Interactive Research and Development. — 2014. — Режим доступу: http://irdresearch.org/xpert-smsautomated-reporting-of-genexpert-results.
11. Increased and Expedited Case Detection by Xpert MTB/RIF Assay in Childhood Tuberculosis: a Prospective Cohort Study / Rachow A. et al. // Clinical Infectious Diseases. — 2012. — № 54. — P. 1388-1396.
12. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. — Geneva: World Health Organization, 2010. — Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/publications/ 2010/9789241500531_eng.pdf .

References.

1. Shipulin P. P. (2010). Primenenanija raniy dekortikacii legkogo v lechenii ostroy empiema pleuri I nagnoivshegosja svernutogo gemotoraxa. *Klinichna khirurgia (Clinical Surgery), 10, 29-31. [In Ukraine].*
2. Opanasenko M. S., Shalagay S. M., Klimec E. V. (2017). Endoskopichni metodi likuvanja pidhostrich I chronichnich zapalnich zachvoruvan pleuri. *Klinichna khirurgia (Clinical Surgery), 1, 39-42. [In Ukraine].*
3. Duzhij, I. D. (Ed) (2016). Pitanja epidemyologii empiemy pleuri. *Ukrainskiy Pulmonologichniy Zhurnal (Ukrainian Pulmonogy Journal), 3, 60-3. [In Ukraine].*
4. Opanasenko, M. S., (Ed) (2017). Obgruntovanja efektivnosti vikoristanja videoasistovanogo dostupu v khirurgii zapalnich procesiv pleuri. *Klinichna khirurgia (Clinical Surgery), 7, 37-40 [In Ukraine].*
5. Williamson, D. A. et al. (2012). An evaluation of the Xpert MTB/RIF assay and detection of false-positive rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases, 74,* 207-9.
6. Van Deun A., et al. (2013). Rifampicin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *Journal of Clinical Microbiology, 51,* 2633-40.
7. Theron, G et al. (2013). Feasibility, Accuracy, and Clinical Effect of Point-of-care Xpert MTB/RIF Testing for Tuberculosis in Primary-care Settings in Africa: a Multicentre, Randomised, Controlled Trial. *Lancet.*
8. Subotic, D., (Ed) (2016). Surgery and pleura-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. *J.Thorac. Dis., 8 (7),* E474-85.
9. Gx Alert open source software, 2014 *(http://www.gxalert.com по состоянию на 11.12.2013 года).*
10. Xpert SMS automated reporting of GeneXpert results. Karachi, Interactive Research and Development, 2014. *URL: http://irdresearch.org/xpert-smsautomated-reporting-of-genexpert-results.*
11. Rachow, A. et al. (2012). Increased and Expedited Case Detection by Xpert MTB/RIF Assay in Childhood Tuberculosis: a Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases, 54,* 1388-96.
12. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva, World Health Organization, 2010. *URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/ 2010/9789241500531_eng.pdf* .