

На правах рукописи

ХОЛТОБИН

Денис Петрович

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ
И ОСЛОЖНЕННЫМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

3.1.13. Урология и андрология

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Владиславович - д.м.н., доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Дубровин Василий Николаевич – д.м.н., доцент, государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница», урологическое отделение, заведующий; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, базовая кафедра семейной медицины факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, профессор кафедры; главный внештатный специалист по урологии Министерства здравоохранения Республики Марий Эл, Заслуженный врач РФ

Бородулина Елена Александровна - д.м.н., профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года на заседании Диссертационного совета Д 21.2.001.02 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на интернет-сайте www.asmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на снижение доли туберкулеза мочевой и половой систем в спектре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза, роль этой локализации туберкулеза остается значимой по ряду причин. Во-первых, официальная статистика учитывает только изолированные формы внелегочного туберкулеза (ВЛТ); в случае сочетанного поражения органов дыхания и мочеполовой системы пациент берется на учет как больной туберкулезом легких, урогенитальный туберкулез (УГТ) при этом в статистических отчетах игнорируется (Кульчавеня Е.В., 2017). Поскольку частота сочетанных форм неуклонно растет, можно говорить о значительной части неучтенных случаев УГТ. Таким образом, истинная роль УГТ в бремени внелегочного туберкулеза остается неизвестной. Во-вторых, УГТ оказывает выраженное влияние на качество жизни пациента. Если больной туберкулезом легких может вести привычный образ жизни, то пациенту с туберкулезом мочевого пузыря 3-4-й стадии социальная жизнь недоступна из-за учащенного мочеиспускания (30-40 и более раз в сутки). УГТ – заболевание, передаваемое половым путем, ведет к infertility и сексуальной дисфункции, что обуславливает его не только медицинскую, но и социальную значимость (Осадчий А.В., 2015; Supriyadi R. et al., 2019; Baral S. et al., 2020). Важным аспектом является ко-инфекция с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которая также не отражена в официальной статистике и не изучена.

В различных областях современной медицины хорошо зарекомендовали себя различные шкалы, позволяющие объективно оценить выраженность симптомов и их динамику. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы, андрогенодефиците, остром цистите, сексуальной дисфункции, гиперактивном мочевом пузыре такие шкалы вошли в стандарт обследования пациентов. Однако во фтизиоурологии отсутствие подобных опросников вынуждает исследователей оценивать результаты лечения УГТ в градации «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «без эффекта».

Первоначально УГТ рассматривался как хирургическое заболевание (Wyrens R.G., 1962; Zwergel, T.H., 1984). Появление высокоэффективных препаратов, масштабная борьба за раннее выявление ВЛТ в 80-х – 90-х годах прошлого столетия, улучшение общей эпидемической обстановки создали возможность консервативного излечения большинства больных туберкулезом почек. В последние годы уровень настороженности по отношению к УГТ у врачей общей лечебной сети снизился, образовался дефицит подготовленных специалистов в ряде регионов, что закономерно вылилось в увеличение доли распространенных и осложненных форм туберкулеза мочеполовой системы, требующих хирургического вмешательства (Gupta N. et al., 2020; Kulchavenya E., Merganov M., 2020; Tang, Y.S. et al., 2020). Несвоевременная диагностика ведет к развитию тяжелых осложнений, неустраняемых

терапевтическим воздействием (Figueiredo A.A., 2017; Furin J. et al., 2019; Meregildo Rodriguez E.D. et al., 2020). Туберкулез почек, особенно осложненный туберкулезом мочевыводящих путей, вновь становится хирургическим заболеванием (Зубань, О.Н. с соавт., 2008; Kumar A. et al., 2019; Zhang X. et al., 2019; Chowdhury T.S. et al., 2020). Прогрессирование нефротуберкулеза приводит к потере функции почек, развивается почечная недостаточность. Реконструктивные операции сохраняют функцию почек, однако при открытом исполнении травматичны для больного, выбор метода зависит от исходной функции почек (Bansal P., 2020).

Выполнение операций по поводу кавернозного нефротуберкулеза технически сложно вследствие рубцового педункулита, свойственного этому заболеванию (Lee K.S. et al., 2002). Отсутствие теоретического обоснования, позволяющего сформулировать практические рекомендации, приводит к тому, что в большинстве регионов операции по поводу распространенных и осложненных форм УГТ выполняют открыто, что а priori более травматично, чем при лапароскопическом доступе.

Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии означает формирование афункционального микропузыря и является показанием к цистэктомии с одномоментной энтеропластикой (Gupta N.P. et al., 2006; Nayak A.L. et al., 2018; Chowdhury T.S. et al., 2020). Вместе с тем ряду пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сниженными функциональными показателями органов и систем такая широкая операция не может быть выполнена. Необходим поиск альтернативных путей деривации мочи у этих пациентов.

Туберкулез предстательной железы считается мало распространенным заболеванием, однако при аутопсии больных туберкулезом всех локализаций в 77% случаев был найден туберкулез простаты (Камышан И.С., 2003). Таким образом, туберкулез простаты является не редким, а редко диагностируемым заболеванием. Закрывание полостей распада в простате даже на фоне современной многокомпонентной полихимиотерапии не происходит (Kulchavenya E., 2014). Каверны сохраняются пожизненно, поддерживая высоким преморбидный фон, увеличивая риск рецидива и развития злокачественной опухоли. Туберкулез предстательной железы существенно ухудшает качество жизни пациента, ведет к бесплодию и может передаваться половым путем (Осадчий, А.В., 2015; Bedi N. et al., 2019; Banerji J.S., 2020, Ramachandran A. et al., 2021). В настоящее время способ хирургического лечения больных кавернозным туберкулезом предстательной железы не разработан.

Таким образом, УГТ не потерял своей актуальности. На повестке дня современной медицины остро стоят вопросы раннего выявления, изучения особенностей течения туберкулеза мочеполовой системы при ВИЧ-коинфекции, проблема хирургического лечения и реабилитации больных распространенным и осложненным УГТ.

Степень разработанности темы исследования

Официальные статистические отчеты по внелегочному туберкулезу дают неполную информацию. Согласно Приказу Росстата от 28.01.2009 № 12 (ред. от 20.01.2017) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения» головные противотуберкулезные диспансеры субъектов Российской Федерации, ведущие территориальный регистр (картотеку) больных туберкулезом и получающие с этой целью извещения о впервые выявленных заболеваниях, подают сведения о случаях заболевания активным туберкулезом по форме № 8. В этой форме внелегочному туберкулезу посвящено несколько строк, а именно: из числа больных всего число больных туберкулезом внелегочных локализаций, из них: мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС), костей и суставов, мочеполовых органов, в том числе: женских половых органов; периферических лимфатических узлов. Таким образом, в форме № 8 учитывают количество больных, взятых на учет по поводу изолированного туберкулеза мочеполовой системы суммарно, включая туберкулез женских половых органов, который идет строкой ниже. Немногочисленные публикации, посвященные заболеваемости внелегочным туберкулезом в России, основаны на данных официальной статистики (Мушкин А.Ю., 2013; Ревякина О.В. и соавт., 2019; Нечаева О.Б., 2020), поэтому такие важные аспекты, как число рецидивов, коморбидность с ВИЧ-инфекцией опускаются; эти вопросы до настоящего времени не были изучены.

До настоящего времени отсутствовал унифицированный подход к оценке результатов лечения больных УГТ, эффективность терапии определяли по субъективным показателям. Стандартные для туберкулеза легких критерии: закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения, – при туберкулезе мочеполовой системы не применимы, поскольку сформировавшиеся каверны паренхиматозных органов (почки, простата) сохраняются пожизненно, а частота микобактериурии исходно не превышает 38% (Kulchavenya E., 2016). Фтизиоурология остро нуждается в шкале симптомов, охватывающей как субъективные, так и объективные признаки УГТ.

Невысокая эффективность длительной многокомпонентной полихимиотерапии, сложность выполнения как реконструктивных, так и органоуносящих операций при распространенном и осложненном мочеполовом туберкулезе в значительной степени может быть обусловлена патологической репарацией кавернозного туберкулеза почек и простаты, склонностью к избыточной фибротизации. В современной литературе не описан анализ патологической морфологии распространенного и осложненного урогенитального туберкулеза.

Лапароскопический подход к операциям на почке стал рутинным в онкоурологии (Аничков Н.М. с соавт., 2013; Yu J. et al., 2020; Liedberg F. et al., 2021). Вместе с тем операции по поводу УГТ в большинстве клиник выполняют открытым доступом или с высокой частотой конверсии. Если лапароскопическая операция на почке по поводу нетуберкулезного заболевания требует в среднем 216 минут, то при

УГТ выполнение хирургического пособия малоинвазивным доступом занимает в среднем 244 минуты (Gupta R. et al., 2014). Методические научно обоснованные подходы к лапароскопическим операциям по поводу распространенных и осложненных форм туберкулеза мочеполовой системы разработаны неполно.

Цистэктомия с одномоментной энтеропластикой вошла в стандарт операций при раке мочевого пузыря. При сохранении общего принципа (радикальное удаление пораженного органа и создание искусственного резервуара из резецированного участка кишки), туберкулез мочевого пузыря нуждается в особых подходах. Взгляды на объем хирургического вмешательства при туберкулезе мочевого пузыря противоречивы (Довлатян А.А., 2008; Зубань О.Н., 2008; Bansal P., 2017; Figueiredo A.A. et al., 2017; Erpelding S.G. et al., 2018), унифицированный подход не разработан.

В современной литературе отсутствует описание исследований, посвященных хирургическому лечению больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим статусом, препятствующим выполнению расширенной цистэктомии с созданием ортотопического резервуара.

Лечение туберкулеза предстательной железы представляет собой сложную задачу, поскольку в паренхиме даже здорового органа трудно достичь адекватной концентрации антибактериальных препаратов, а в случае формирования каверн простаты их фиброзные стенки практически полностью препятствуют проникновению противотуберкулезных препаратов в очаг деструкции.

Известны способы лечения туберкулеза предстательной железы ректальными суппозиториями и лечебными микроклизмами (Ягафарова Р.К., Гамазков Р.В., 2005; Кульчавеня Е.В. с соавт., 2008). Данные способы позволяют повысить концентрацию противотуберкулезных препаратов в очаге туберкулезного воспаления в предстательной железе – но только в стадии инфильтративного туберкулеза, до формирования каверн. Известен также способ лечения туберкулеза предстательной железы инстилляциями аутокрови, направленный на стимуляцию локального иммунитета, но и он эффективен только в начальной стадии заболевания.

Нарушение оттока казеоза, гнойно-некротического детрита из каверн предстательной железы приводит к абсцедированию, что может иметь фатальные последствия для пациента (Tian X. et al., 2015; Zhang S. et al., 2016). Даже в случае относительно благоприятного течения болезни, когда казеоз внутри каверны предстательной железы имбибируется солями кальция, есть риск малигнизации вследствие хронического воспаления и постоянного раздражения ткани предстательной железы обызвестившимся казеозом (Banerji J.S., 2020). В настоящее время не разработаны принципы хирургического лечения больных туберкулезом предстательной железы.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом путем разработки и выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств.

Задачи исследования

1. Определить роль УГТ в бремени внелегочного туберкулеза, оценив динамику заболеваемости, частоту развития рецидивов и особенности коморбидности с ВИЧ-инфекцией.
2. Провести сравнительный анализ структуры нефротуберкулеза в трех ключевых точках: первый период – 1999-2004 гг., второй период – 2005-2014 гг., и третий период – 2015-2020 гг.
3. Установить особенности патологической морфологии деструктивного процесса в почке у больных распространенным и осложненным УГТ.
4. Разработать и апробировать способ объективной оценки результатов лечения больных туберкулезом мочеполовой системы, оценить его эффективность.
5. Сопоставить эффективность открытого и лапароскопического выполнения операций при распространенном и осложненном нефротуберкулезе.
6. Разработать способ гетеротопического отведения мочи больным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим состоянием, оценить его эффективность.
7. Разработать способ комбинированного малоинвазивного хирургического лечения больных туберкулезом предстательной железы, оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

Проведена оценка структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом за многолетний период в динамике, включая год пандемии COVID-19, с учетом возраста, сопутствующей ВИЧ-инфекции. Установлены факторы, влияющие на вероятность развития рецидива урогенитального туберкулеза, и органы мочеполовой системы, наиболее подверженные повторному заболеванию.

Предложен новый способ оценки эффективности лечения больных туберкулезом мочеполовой системе, основанный на балльном выражении объективных признаков и субъективных симптомов заболевания.

Выявлены особенности патологической морфологии кавернозного нефротуберкулеза, препятствующие консервативному излечению и осложняющие выполнение малоинвазивных операций.

Сопоставлены результаты выполнения операций на почках при туберкулезе открытым и лапароскопическим доступом; обоснована возможность выполнения малоинвазивных операций при туберкулезе почек; оценена роль минимально-инвазивных вмешательств при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе.

Разработан способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (Патент на изобретение RU 2759324 С1, 11.11.2021. Заявка № 2020144283 от 29.12.2020).

Разработан способ комбинированного хирургического лечения туберкулеза предстательной железы с помощью высокоэнергетического лазера; способ защищен

патентом РФ (Патент на изобретение RU 2695601 C1, 24.07.2019. Заявка № 2018119443 от 25.05.2018).

Теоретическая и практическая значимость работы

С позиций теоретической и практической значимости заслуга представленной диссертации заключается в разработке алгоритма ведения больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, нуждающихся в хирургической помощи.

В силу особенностей патогенеза УГТ сопровождается локальным развитием грубых деформирующих рубцов, что существенно затрудняет выполнение оперативного пособия – как открытым, так и лапароскопическим доступом. Тем не менее, современная техника позволяет выполнить больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом весь спектр операций лапароскопически, при этом частота осложнений в 2,64 раза ниже, чем при открытых операциях. Ранняя активизация пациента, меньшая потребность в анальгетиках также являются положительными факторами малоинвазивной хирургии при УГТ.

Сравнение результатов открытых и лапароскопических операций на почках при туберкулезе показало преимущества малоинвазивной хирургии при нефротуберкулезе, что позволило сформулировать четкие показания и противопоказания к тому или иному виду хирургического вмешательства.

Туберкулез мочевого пузыря является осложнением нефротуберкулеза. В настоящее время при туберкулезе мочевого пузыря нет единых подходов к его лечению. Операции могут различаться по объему удаляемых органов и по способам реконструкции. Радикальные операции при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе с поражением мочевого пузыря сопровождаются большой хирургической травмой. Применение лапароскопии на разных этапах хирургического вмешательства позволяет снизить травматизм вмешательства при сохранении его радикальности. Минимально-инвазивные методы лечения при распространенном и осложненном УГТ применяются в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, АО МЦ Авиценна, группы компаний «Мать и дитя».

Высокий уровень коморбидности, почечная недостаточность, инфравезикальная обструкция, не поддающаяся хирургической коррекции, могут препятствовать выполнению реконструктивных операций у больных осложненными формами нефротуберкулеза. В литературе таким пациентам рекомендуют выполнять паллиативную операцию: наружное отведение мочи через уретерокутанеостому или нефростому. Нами разработан способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, выполнение которого позволяет существенно повысить качество жизни пациента.

Предложен оригинальный способ лечения кавернозного туберкулеза предстательной железы, который отличается от известных методик тем, что на фоне полихимиотерапии проводят вскрытие каверны посредством трансуретральной

электрорезекции с последующей коагуляцией стенки полости излучением высокоэнергетического диодного лазера с длиной волны 940 нм и мощностью 150 Вт. Такой подход позволяет очистить каверну предстательной железы от гнойно-некротического детрита и прервать патологический инфекционно-воспалительный процесс в ее стенке за счет коагуляции лазерным излучением.

Для туберкулеза легких есть ясные и четкие принципы оценки эффективности проведенной терапии. В первую очередь, это закрытие полостей распада (каверн) и прекращение бактериовыделения (негативация мокроты). Однако эти критерии неприменимы в отношении урогенитального туберкулеза, поскольку деструкция паренхиматозных органов мочеполовой системы (почки, предстательная железа) не подлежит закрытию или обратному развитию: фаза рассасывания и уплотнения, типичная при туберкулезе легких, при туберкулезе мочеполовой системы невозможна в принципе, закрытие каверн почек и предстательной железы не наступает ни при каких условиях. Поэтому рентгенологический метод контроля у пациентов с туберкулезом мочеполовой системы применяют для оценки динамики процесса (исключают увеличение размеров каверн, вовлечение иных органов, распространение процесса на мочевыводящие пути) и определения показаний для оперативного пособия, но не для оценки результатов химиотерапии. Исследователи используют понятия «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «без эффекта», но каждый вкладывает в эти понятия свои критерии, а унифицированная система оценки эффективности туберкулеза лечения пациентов с туберкулезом мочеполовой системы отсутствует. Стандартная терапия больного урогенитальным туберкулезом может оказаться неэффективной вследствие резистентности *M. tuberculosis*, но в большинстве случаев это можно только предполагать, а не утверждать с уверенностью, потому что при данной локализации туберкулеза бактериовыделение не всегда можно установить, поскольку туберкулез мочеполовой системы сопровождается микобактериурей не чаще, чем в половине случаев. Необходимы объективные критерии оценки эффективности лечения урогенитального туберкулеза, чтобы своевременно провести коррекцию противотуберкулезной терапии. Предложенная нами балльная шкалы эффективности лечения урогенитального туберкулеза (ЭЛУТ) в оценке результатов терапии позволяет своевременно провести коррекцию лечения по объективным критериям.

Способ лечения кавернозного туберкулеза предстательной железы и способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями внедрены в повседневную практику урогенитального отделения ФГБУ ННИИТ МЗ РФ, АО МЦ Авиценна, группы компаний «Мать и дитя».

Способ оценки эффективности лечения урогенитального туберкулеза при помощи разработанной нами шкалы ЭЛУТ внедрен в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере и в работу клиники ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Основные результаты настоящего диссертационного исследования вошли в Национальное Руководство по фтизиатрии (готовится к печати), в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза (http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec5.pdf), в монографию «Альманах внелегочного туберкулеза» Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, А.В. Мордык. Новосибирск, 2015; а также используются на циклах дополнительного профессионального образования ординаторов, аспирантов, врачей-фтизиатров, врачей-урологов. Цикл «Малоинвазивные операции у больных урогенитальным туберкулезом» включен в практические занятия для специалистов, проходящих профессиональную переподготовку или повышение квалификации по специальности «Фтизиатрия» на кафедре туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Представленное в научно-квалификационной работе многоэтапное двунаправленное открытое контролируемое исследование проведено на базе урогенитального отделения для больных урогенитальным туберкулезом ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения России. Исследование является прикладным; было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ ННИИТ Минздрава России (протокол № 39 от 25.10.2018). Объектом исследования явились:

- Данные формы № 8 статистических отчетов субъектов Российской Федерации, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России по заболеваемости внелегочными формами туберкулеза, с 1999 по 2020 гг., а также данные расширенных опросников, составленных специально для выполнения настоящего диссертационного исследования, всего по 13 852 пациентам.
- Для определения влияния ВИЧ-коинфекции на структуру заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в обработку включены данные по 1 227 пациентам с изолированными формами ВЛТ, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования; эти данные отсутствуют в стандартных статистических отчетах и были получены при заполнении специально разработанных анкет, разосланных в противотуберкулезные диспансеры СФО и ДФО.
- Для определения частоты рецидивов урогенитального туберкулеза проведено ретроспективное когортное несравнительное неинтервенционное исследование. Проанализированы специально разработанные анкеты по 563 больным в СФО и ДФО, а также детально изучены амбулаторные карты 140 пациентов с УГТ, наблюдавшихся у фтизиоуролога Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера с 2010 по 2019 гг.
- Хирургический блок основан на анализе 142 больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, подвергнутых тому или иному хирургическому вмешательству. В соответствии с поставленной целью и задачами, дизайном и протоколом исследования, а также критериями включения и исключения

в исследование были включены 142 пациента с распространенными и осложненными формами туберкулеза мочеполовой системы, последовательно поступивших в урогенитальное отделение ФГБУ ННИИТ Минздрава России; все они были подвергнуты хирургическим вмешательствам.

В настоящем исследовании применены следующие методы исследования: интервьюирование и анкетирование (заполнение шкалы ЭЛУТ), патоморфологические, анализ параметров выполнения и исходов хирургических пособий, а также методы статистического анализа данных. С позиции методологии научного познания исследование проведено с применением следующих методов: гипотетический, эксперимент, наблюдение, описание, измерение, формализация, сравнение, моделирование, индукция, дедукция, анализ, синтез и обобщение.

Основная проблема, решенная в ходе выполнения настоящего диссертационного исследования, заключается в обосновании возможности выполнения малоинвазивных операций у больных распространенным и осложненным УГТ и разработке уникальных малоинвазивных вмешательств для наиболее тяжелой категории пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В настоящее время преобладает несвоевременная диагностика УГТ, в стадии формирования необратимой деструкции и осложнений, требующих оперативного лечения. В 1999-2004 гг. диагностировали преимущественно (79,8%) распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза, в 2005-2014 гг. доля распространенных и осложненных форм туберкулеза почек уменьшилась до 43,8%, а в 2015-2020 гг. структура нефротуберкулеза изменилась в худшую сторону: распространенные и осложненные формы были диагностированы у 77,6% пациентов.
2. ВИЧ-инфекция имеет негативную корреляцию с УГТ. Рецидив УГТ развивается у 8,1-9,2% больных, в среднем через 9,1 лет после излечения первичного эпизода. Пре рецидиве наиболее часто поражаются почки и простата (соответственно в 69,2% и 61,5% случаев).
3. Особенности патологической морфологии деструктивного процесса в почке у больных кавернозным нефротуберкулезом обуславливают низкую эффективность консервативной терапии и технические сложности выполнения малоинвазивных операций. Шкала оценки результатов лечения больных туберкулезом мочеполовой системы позволяет объективно определять эффективность проводимой терапии.
4. Больным распространенным и осложненным УГТ возможно выполнение всего спектра необходимых операций лапароскопически, при этом частота осложнений в 2,64 раза ниже, чем при открытых операциях.
5. Способ гетеротопического отведения мочи больным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим состоянием является эффективным и безопасным у этой категории пациентов.

- б. Способ комбинированного малоинвазивного хирургического лечения больных туберкулезом предстательной железы сопровождается минимальной кровопотерей, коротким периодом реабилитации. Этот способ позволяет санировать каверны предстательной железы и добиться прекращения бактериовыделения, чего невозможно получить консервативными методами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов обеспечивается достаточным объёмом исходных данных, применением современных методологических подходов, соответствующих поставленным цели и задачам, применением специально разработанных анкет и опросников, современного хирургического оборудования. Обработка результатов исследования проводилась с использованием специализированного программного обеспечения и адекватных методов математического анализа.

Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены: на Конгрессе РОУ (Саратов, 2014); на конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU, Стокгольм, 2014); на IV (XIV) Конгресс урологов Сибири с международным участием, (Омск, 2015); на региональной конференция «Дифференциальная диагностика циститов» (Новосибирске, 2016); на научно-практической Конференции с международным участием «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017); на конференции «Современная урологическая операция в условиях коммерческой медицины» (Новосибирск, 2017); на VII Конгрессе урологов Сибири (Кемерово, 2018); на Юбилейной научно-практической конференции «70 лет урологии Кузбасса: вчера, сегодня, завтра» (Кемерово, 2019); на XX и XXI Конгрессах Российского общества урологов (ноябрь 2020, сентябрь 2021); на конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU, Milan, 2021); на заседаниях Ученого совета Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза министерства здравоохранения России (март 2021); на XXI Конгрессе РОУ (сентябрь, 2021); на межрегиональной научно-практической конференции «Енисейский урологический форум» (ноябрь, 2021); на Научно-практической конференции с международным участием «Новые вызовы в современной фтизиатрии» (Новосибирск, 2021); на IX Конгрессе урологов Сибири (Новосибирск, 2021); на VI Новосибирской школе урологии «Инновации в хирургическом и медикаментозном лечении урологических и онкоурологических заболеваний» (Новосибирск, 2022), Кузбасской урологической школе 2022 (Кемерово, 2022).

Личный вклад автора

Личное участие автора носило определяющий характер и осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения настоящей научно-исследовательской работы. Автору принадлежит основная роль в формировании темы, цели и задач, моделировании дизайна исследования. Автор самостоятельно провел анализ современной литературы по теме диссертации, и сформулировал рабочую гипотезу о возможности гетеротипического отведения мочи у больных осложненным

урогенитальным туберкулезом с высокой степенью коморбидности. Автор лично разработал и внедрил способ комбинированного малоинвазивного хирургического лечения больных кавернозным туберкулезом простаты. Автор самостоятельно выполнил планирование и сбор научных данных. Автор сформировал электронные базы данных и провёл статистическую обработку материала с последующим анализом и обсуждением результатов исследования. Автор принимал участие в написании всех опубликованных работ по результатам исследования и вёл переписку с редакционной коллегией журналов.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста, иллюстрирована 1 схемой, 69 рисунками, 17 таблицами и 13 диаграммами; основные положения иллюстрируют семь клинических наблюдений. Диссертация состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы исследования, две главы с результатами исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы включает ссылки на 187 источников, из них – 51 отечественный и 136 иностранных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура исследования

Исследование осуществлено на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, КГБУЗ «Новосибирский областной противотуберкулёзный диспансер». Исследование включает два блока: эпидемиологический и хирургический.

І блок, эпидемиологический

В соответствии с указанием Росздрава РФ от 07.10.2003 № 1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» СФО и ДФО входят в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Зона курации охватывает республики Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха; Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Камчатский, Приморский и Хабаровский края; Иркутскую, Кемеровскую, Новосибирскую, Омскую, Томскую, Амурскую, Магаданскую, Сахалинскую области, а также Еврейскую автономную область и Чукотский автономный округ, всего 21 регион. Для решения первой задачи «Определить роль УГТ в бремени внелегочного туберкулеза, оценив динамику заболеваемости, частоту развития рецидивов и особенности коморбидности с ВИЧ-инфекцией» проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом в СФО и ДФО за период 1999-2020 гг. Были изучены официальные статистические отчеты (форма № 8) субъектов Российской Федерации, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России по заболеваемости внелегочными формами

туберкулеза с 1999 по 2020 гг., а также данные расширенных опросников, составленных специально для выполнения настоящего диссертационного исследования, всего по 13 852 пациентам. Для определения влияния ВИЧ-коинфекции на структуру заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в обработку включены данные по 1 227 пациентам с изолированными формами ВЛТ, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования; эти данные отсутствуют в стандартных статистических отчетах и были получены при заполнении специально разработанных анкет, разосланных в противотуберкулезные диспансеры СФО и ДФО.

Для определения частоты рецидивов урогенитального туберкулеза проведено ретроспективное когортное несравнительное неинтервенционное исследование. Проанализированы специально разработанные анкеты по 563 больным в СФО и ДФО, а также детально изучены амбулаторные карты 140 пациентов с УГТ, наблюдавшихся у фтизиоуролога Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера с 2010 по 2019 гг. Карты больных с рецидивом заболевания детально проанализированы по нескольким параметрам: пол, возраст, срок наступления рецидива, исходная форма туберкулеза, настоящая форма туберкулеза, бактериовыделение при первом и повторном эпизодах с характеристикой чувствительности МБТ к лекарственным препаратам.

Таким образом, суммарно эпидемиологический блок охватывает изучение данных по 15 782 пациентам.

II блок, хирургический

Дизайн этой части исследования: открытое сравнительное проспективное интервенционное. Хирургический блок основан на анализе **142** больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, подвергнутых тому или иному хирургическому вмешательству.

Больным были выполнены следующие виды хирургических пособий:

1. Изолированные операции на почках, выполненные открытым способом 47 операций, в том числе 36 нефрэктомий боковым доступом, 2 нефрэктомии через срединную лапаротомию, 4 кавернэктомии, 5 резекций почки.
2. Изолированные лапароскопические операции на почках выполнены 35-и больным, в том числе лапароскопические нефрэктомии 25-и пациентам, лапароскопическая резекция почки 9-и, ретроперитонеоскопическая резекция почки 1 пациенту.
3. У 9-и пациентам одновременно с нефрэктомией было выполнено удаление мочевого пузыря, открыто 4-м пациентам и лапароскопически 5-и. В том числе одному пациенту было выполнено открытое удаление мочевого пузыря и гетеротопическое отведение мочи.
4. Изолированные операции на мочевом пузыре выполнены 38-и пациентам, открытые изолированные операции были выполнены 35-и больным, лапароскопические – 3-м пациентам.
5. Открытое гетеротопическое отведение мочи без вмешательства на мочевом пузыре и почки было выполнено двум пациентам.
6. Двум пациентам провели гетеротопическое отведение мочи с нефрэктомией.

7. Одному пациенту выполнили лапароскопическую кишечную пластику пораженного туберкулезом мочеточника.

8. Комбинированное хирургическое лечение туберкулеза предстательной железы с помощью высокоэнергетического лазера выполнили 8-и пациентам.

Всем мужчинам, которым сформировали ортотопический искусственный мочевой пузырь, выполняли цистпростатэктомию.

Таким образом, всего было выполнено 93 операции на почке (из них у 9-и – с одномоментной цистэктомией, трем нефрэктомия была выполнена с гетеротопическим отведением мочи, при этом одному из 3-х было выполнено еще и удаление мочевого пузыря), 48-и больным – на мочевом пузыре (из них 9-и пациентам – с одновременным хирургическим вмешательством на почке), 5-и пациентам выполнено гетеротопическое отведение мочи, 4-м без удаления мочевого пузыря (двум выполнялось одномоментное удаление почки), одному выполнено гетеротопическое отведение мочи с одномоментным удалением почки и мочевого пузыря, одна на мочеточнике и 8-и – на простате.

Структура оперированных больных отражена на схеме 1.

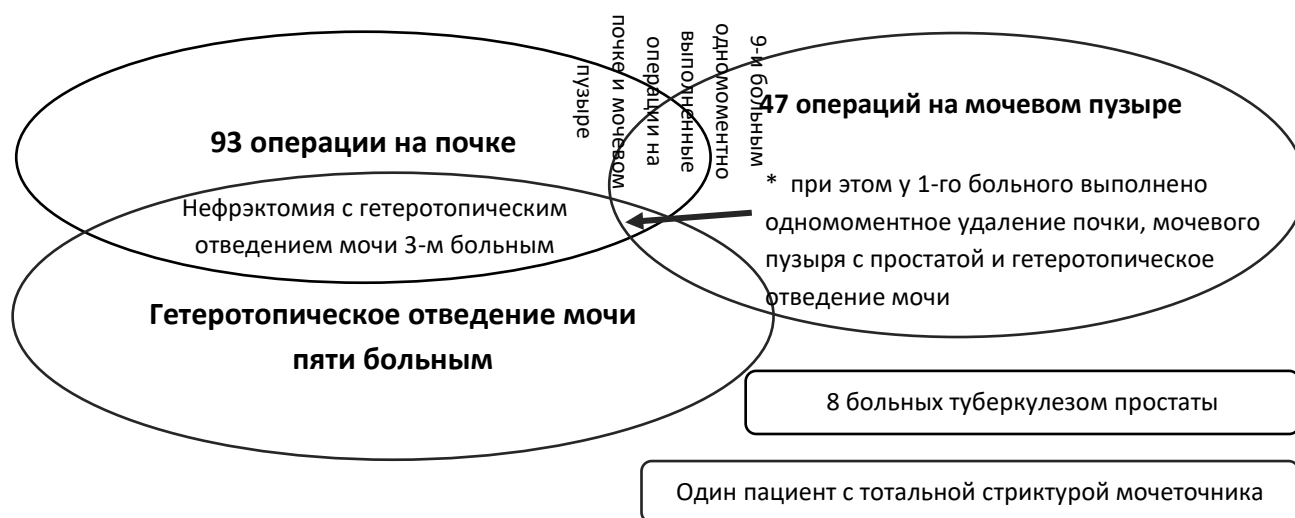


Схема 1 – Структура оперированных больных

Характеристика оперированных пациентов

Оценивали эффективность малоинвазивных хирургических технологий у 134-х больных распространенным и осложненным нефротуберкулезом, и у 8-и мужчин, больных кавернозным туберкулезом предстательной железы. Среди больных туберкулезом почек закономерно преобладали женщины, их было 76 человек (56,7%), мужчин, соответственно, 58 (43,3%). Всего в исследование было включено 76 (53,5%) женщин и 66 (46,5%) мужчин.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз «урогенитальный туберкулез».
2. Распространенный (кавернозный) процесс и / или наличие осложнений (вовлечение в специфический туберкулезный инфекционно-воспалительный процесс верхних и/или нижних мочевыводящих путей).

3. Отсутствие абсолютных противопоказаний к выполнению хирургического вмешательства.
4. Согласие больного на операцию.
5. Подписание информированного согласия.

Критерии невключения:

1. Отсутствие деструкции паренхимы почек или предстательной железы.
2. Отказ пациента от хирургического вмешательства.
3. Алкоголизм, наркомания, психические заболевания в стадии обострения.
4. Тяжелая сопутствующая патология, не позволяющая выполнить оперативное вмешательство.
5. Тяжелая почечная недостаточность, требующая проведение хронического гемодиализа.

Возраст больных колебался от 18-и до 73-х, составив в среднем $53,3 \pm 12,9$ лет, Все пациенты были социально адаптированы, жили в семьях.

Мы включали в исследование больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом с уже установленным диагнозом, поэтому вопросами диагностики в настоящей работе не занимались. Тем не менее, следует отметить длительный медицинский анамнез пациентов: верный диагноз был установлен в первый год появления симптомов только у двух пациентов (1,4%), в период от года до трех лет – у 54-и больных (38,0%), в срок от 3-х до пяти лет – у 62-х пациентов (43,7%), а 24 больных (16,9%) наблюдались с неправильным диагнозом более пяти лет. Таким образом, для диагностики УГТ потребовалось от года до пяти у подавляющего числа пациентов; правильнее назвать этот период временем возникновения подозрения на УГТ, ибо сам процесс диагностики, безусловно, существенно короче.

Контакт с больным туберкулезом имели 49 пациентов (34,5%), в том числе семейный – 31 (21,8%), квартирный – 7 (4,9%), в местах лишения свободы – 9 больных (6,3%). Две пациентки (1,4%) были сотрудницами противотуберкулезных учреждений и имели профессиональный контакт с инфекцией.

В момент поступления основными жалобами были боль и дизурия. Спектр жалоб на боль был следующим: боль в поясничной области беспокоила 93-х пациента (65,5%), боль над лоном, в области мочевого пузыря отмечали 27 пациентов (19,0%), жалобы боль в промежности предъявляли 23-и пациент (16,2%), из них 11 (7,7%) отмечали также иррадиацию в мошонку, у шести (4,2%) основной жалобой была боль в мошонке. Сумма процентов превышает 100, поскольку у ряда пациентов одновременно были две и более локализации боли. Структура боли представлена на диаграмме 1.

Как следует из диаграммы, преобладала боль в поясничной области. Однако и эта, и другие локализации носят неспецифический характер и не являются патогномоничными для урогенитального туберкулеза.

Нарушения мочеиспускания также были разнообразны. Учащенное мочеиспускание днем было у 95 больных (66,9%), ноктурия отмечена у 53 пациентов (37,3%), на болезненное мочеиспускание жаловались 63 пациента (44,3%).

Неудержание мочи отмечали 18 больных (12,7%), подтекание мочи после мочеиспускания – семеро больных (4,9%).

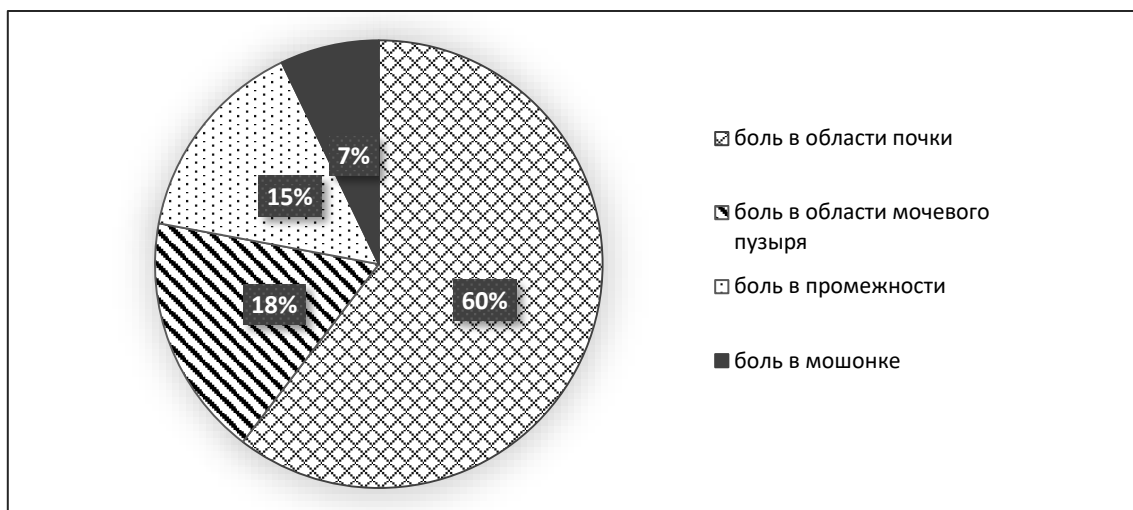


Диаграмма 1 – Структура боли у больных распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом, n=142

Анализ ошибочных диагнозов, с которыми наблюдались больные УГТ длительное время, показал, что преобладали инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы. Хронический пиелонефрит был диагностирован у 112-и больных (78,9%), хронический цистит – у 48-и пациентов (33,8%), хронический простатит – у 52-х пациентов (36,6%). Мочекаменная болезнь была исходным диагнозом у 39-и больных (27,5%), киста почки – у 16-и (11,3%), эссенциальная гематурия у шести (4,2%), бесплодие у 4-х (2,8%), хронический негонококковый уретрит у 11-и (7,7%), хронический эпидидимит у 7-и (4,9%) и поясничный остеохондроз у 39-и пациентов (27,5%). В сумме вновь получается более 100%, поскольку у ряда пациентов диагнозы менялись, другие же имели одновременно два и более диагноза.

Статистический метод оценки полученных результатов

Для статистической обработки полученных результатов определялась средняя арифметическая (\bar{x} сред), отклонение от средней арифметической ($x - \bar{x}$ сред), далее производился расчет среднеквадратического отклонения (σ) и средней ошибки относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности и не случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производился расчет средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее \pm ошибка средней ($M \pm m$). Далее посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M_1 и M_2) вычислялся критерий (t) Стьюдента и определялся уровень значимости (p). Статистически достоверным считали различия, уровень значимости которых был $p < 0,05$.

Учитывая то, что исследование проводилось на выборках малого размера, и в большинстве случаев распределение в них не являлось нормальным, для осуществления статистического анализа нами были использован непараметрический тест χ^2 . Когда число наблюдений было невелико, использовали точный критерий Фишера.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Таким образом, для решения поставленных задач нами использовались современные методы обследования. Результаты подвергались статистической обработке для подтверждения достоверности полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1 Роль урогенитального туберкулеза в бремени внелегочного туберкулеза

1.1 Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в динамике за 20 лет

Структура заболеваемости изолированными формами внелегочного туберкулеза за весь анализируемый период представлена в таблице 1. С 1999 по 2020 гг. наблюдалось 7,5-кратное снижение случаев выявления УГТ в регионе ($\chi^2=245,9$, $df=1$, $p<0,0001$ в расчете на общую численность населения СФО и ДФО). При этом с 1999 по 2009 гг. регистрировалось относительно плавное снижение — в 1,4 раза ($\chi^2=11,3$, $df=1$, $p<0,001$), тогда как с 2009 по 2019 гг. снижение было более резким — в 3,7 раза ($\chi^2=123,7$, $df=1$, $p<0,0001$). С 2019 по 2020 г. также наблюдался тренд к снижению числа подтвержденных случаев (в 1,5 раза), но различия были лишь на уровне тенденции ($\chi^2=2,7$, $df=1$, $p=0,10$). За 20 лет наблюдения число выявленных больных изолированными формами урогенитального туберкулеза в СФО и ДФО уменьшилось на 80,6%. В 2020 из-за пандемии COVID-19 обращаемость пациентам к врачам всех специальностей снизилась, что привело сокращению диагностики УГТ за этот период на 30,9%.

Таблица 1 – Динамика структуры заболеваемости ВЛТ в СФО и ДФО

Год	ЦНС	КСТ	МПТ	ТПЛУ	Прочие	Всего
1999	48	198	417	162	148	973
2003	44	174	398	127	122	865
2004	34	185	340	129	132	820
2005	29	196	313	113	102	753
2006	50	249	313	138	121	871
2007	58	279	287	127	103	854
2008	64	256	300	142	101	863
2009	75	273	300	97	140	885
2010	77	281	297	118	105	878

Продолжение таблицы 1

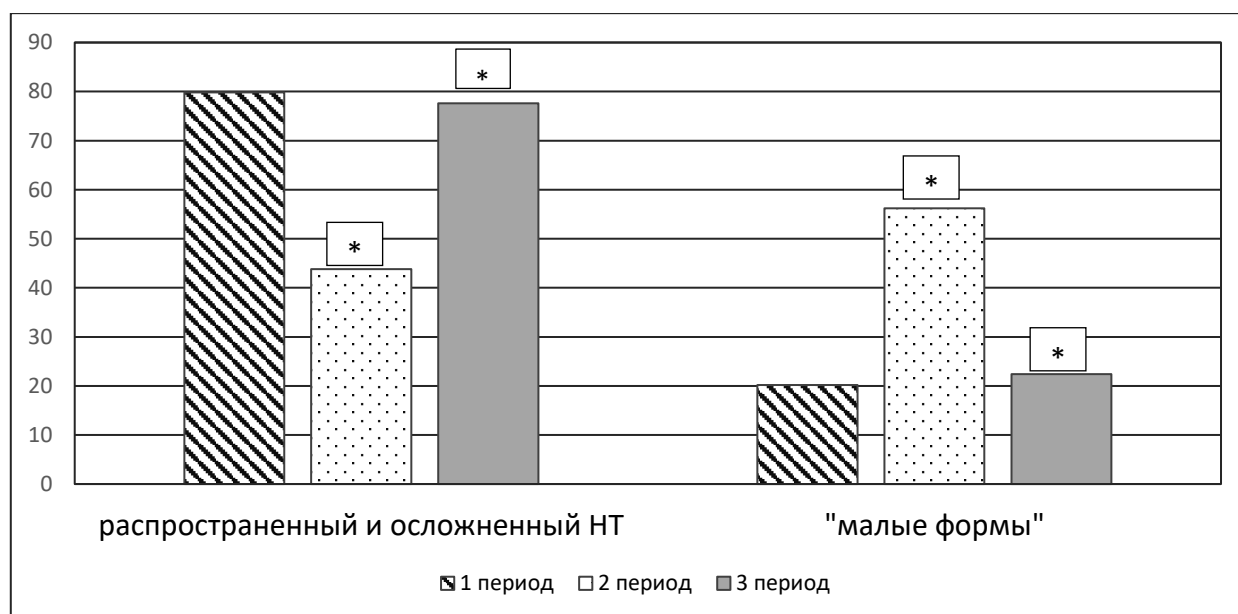
Год	ЦНС	КСТ	МПТ	ТПЛУ	Прочие	Всего
2011	71	281	258	91	113	814
2012	69	272	224	124	58	747
2013	84	256	199	66	127	732
2014	116	273	166	102	69	726
2015	74	278	171	99	77	699
2016	107	283	127	96	64	677
2017	97	224	112	81	36	550
2018	99	254	124	68	37	582
2019	109	265	81	70	38	563
2020	59	222	56	63	59	459
всего	1305	4477	4427	1950	1693	13852

Примечание – Туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

Мы сравнили структуру нефротуберкулеза в трех периодах: 1-й период 1999-2004 гг. (1 155 пациентов), второй период 2005-2014 гг. (2 657 больных), и третий период 2015-2020 гг. (671 больной). Эти точки были определены по следующим соображениям. В 1999-2004 годах эпидемическая ситуация в регионе была напряженной, в ряде хозяйств регистрировали туберкулез крупного рогатого скота, у больных туберкулезом мочеполовой системы в 7-12% случаев этиологическим фактором заболевания был бычий тип возбудителя – *M. bovis*. Во втором периоде все хозяйства, неблагополучные по туберкулезу скота, были санированы, были созданы новые эффективные противотуберкулезные препараты, введена в практику четырехкомпонентная полихимиотерапия. В третьем периоде общая эпидемическая ситуация по туберкулезу улучшалась, но заболеваемость оставалась высокой, отмечался неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, увеличилось число резистентных штаммов *M. tuberculosis*. Бычий вид возбудителя не регистрировался. Анализ показал, что в первом периоде преобладали распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза (922 пациента – 79,8%), в то время как так называемые «малые формы», первые две стадии нефротуберкулеза – туберкулез паренхимы почек и папиллит, – были диагностированы у 233-х больных (20,2%). Во втором периоде ситуация была статистически значимо более благоприятна: доля распространенных и осложненных форм туберкулеза почек уменьшилась до 43,8% (1 124 пациента), «малые формы» диагностировали у 1443-х больных (56,2%) ($\chi^2=418,1$, $df=1$, $p<0,0001$, по сравнению с первым периодом). В третьем периоде, на современном этапе, ситуация вернулась к таковой в конце прошлого – начале нынешнего века: распространенные и осложненные формы нефротуберкулеза были диагностированы у 531-го пациента

(77,6%), а доля «малых форм» по сравнению с предыдущим периодом уменьшилась вдвое, до 22,4% ($\chi^2=0,1$, $df=1$, $p=0,72$ по сравнению с первым периодом, и $\chi^2=266,0$, $df=1$, $p<0,0001$ по сравнению со вторым периодом). Наглядно динамика структуры туберкулеза почек представлена на диаграмме 2.

В настоящее время полностью отсутствует активное выявление урогенитального туберкулеза, в третьем периоде туберкулез паренхимы почек не был диагностирован ни в одном случае. Выявление пациентов идет по обращаемости, с длительным анамнезом, получение многократных курсов антибактериального лечения. Выявляют пациентов преимущественно через патоморфологическое исследование операционного материала. Таким образом, резкое снижение доли больных УГТ отнюдь не означает исчезновение туберкулеза этой локализации, а лишь констатирует трагичные дефекты своевременной диагностики и низкую настороженность врачей общей лечебной сети в отношении УГТ (Абдылаева Г.М. и соавт., 2017; Кожомкулов Д.К. и соавт., 2017; Петрухин Н.Н. и соавт., 2018; Кульчавеня Е.В., 2019).



Примечание – НТ – нефротуберкулез; * – различие статистически значимо между периодами.

Диаграмма 2 – Динамика структуры туберкулеза почек

На структуру ВЛТ существенно влияет отсутствие унифицированной классификации и совместный учет как ВИЧ-инфицированных, так и ВИЧ-негативных пациентов. В Российской Федерации принято выделять туберкулез органов дыхания и внелегочный, а ВОЗ рекомендует относить к внелегочным все локализации, кроме собственно паренхимы легочной ткани. Мы полагаем недопустимым разъединять органы единой бронхолегочной системы, и считаем логичным расценивать плевру, бронхи, гортань как органы, относящиеся к туберкулезу органов дыхания. Такой разный подход кардинально меняет пропорцию ВЛТ, что демонстрирует таблица 2.

Таблица 2 – Спектр заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в 2018 г., n=582

Форма	Всего (по классиф. РФ)		По классиф. ВОЗ (включая плевриты)	
	абс.	%	абс.	%
Туб. ЦНС	99	17,0	99	10,8
Туб. МПО	91	15,6	91	9,9
Туб. ЖПО	33	5,7	33	3,6
УГТ сумм.	124	21,3	124	13,5
КСТ	254	43,6	254	27,7
ТПЛУ	68	11,7	68	7,4
Прочие	37	6,4	37	4,1
Плеврит	–	–	334	36,5
	абс.	%	абс.	%
Всего	582	100	916	100

Таблица 2 наглядно демонстрирует диспропорцию при применении разных классификаций. Так, если по классификации ВОЗ доля УГТ в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза составляет 13,5%, то по версии классификации, принятой в РФ, эта доля более чем в полтора раза выше – 21,3%.

1.2 Характеристика рецидивов туберкулеза мочеполовой системы

В 2019 г. в СФО и ДФО было диагностировано 563 больных изолированными формами внелегочного туберкулеза. Из всей когорты больных УГТ только трое были дети, все – иммунокомпетентные. Рецидив заболевания зарегистрирован у 99 больных внелёгочным туберкулезом (17,6%). В его структуре УГТ занимал 8,1%, все пациенты были ВИЧ-негативными (таблица 3).

Таблица 3 – Структура рецидивов внелегочного туберкулеза в СФО И ДФО в 2019 г., n=99

Форма	ВИЧ негативные		Инфицированные ВИЧ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туб. ЦНС	3	5,7	17	37,0	20	20,2
УГТ	8	15,1	0	0	8	8,1
КСТ	24	45,3	20	43,5	44	44,4
ТПЛУ	11	20,7	6	13,0	17	17,2
Прочие формы	7	13,2	3	6,5	10	10,1
Всего	53	53,5	46	46,5	99	100

Примечание: Туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

Детальная характеристика рецидивов УГТ представлена на примере контингентов Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера. Из 140 состоящих на учете у фтизиоуролога пациентов у 127-и УГТ был впервые выявлен, а у 13 (9,3%) диагностирован рецидив. Таким образом, в Новосибирской области частота рецидивов УГТ несколько выше, чем с СФО и ДФО (8,1%). Среди больных с рецидивом женщин было почти в два раза меньше (5 чел. – 38,5%), в то время как доля мужчин составила 61,5% (8 пациентов). Средний возраст рецидивных больных был 53,7 года (колебания от 30 до 73 лет), причем распределение оказалось равномерным: молодых пациентов (30-50 лет) было 6 человек (46,1%), старшего возраста (51-80 лет) – 7 человек (53,9%).

Рецидивом считается повторное заболевание туберкулезом независимо от его локализации. У наших пациентов первый эпизод туберкулеза чаще всего возникал в органах дыхания (5 человек – 38,5%) и в почках (4 человека – 30,8%). Один пациент исходно перенес туберкулез глаз, был успешно излечен, а через пять лет у него развился генерализованный урогенитальный туберкулез.

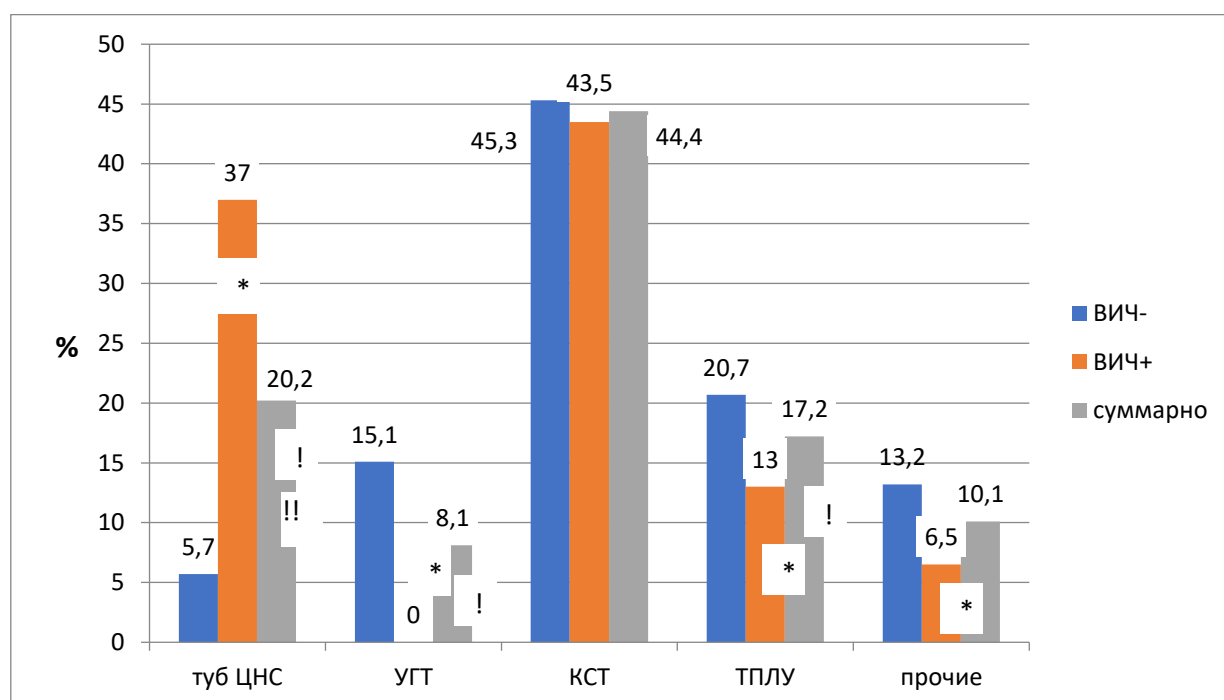
Генерализованный урогенитальный туберкулез (одновременное поражение почек, мочевыводящей системы и половых органов мужчин) и туберкулез простаты были впервые диагностированы и одного и двоих пациентов соответственно. Таким образом, суммарно первичный очаг туберкулеза располагался в органах мочеполовой системы у семи пациентов (53,9%), что говорит в пользу теории реактивации дормантных очагов.

Первичный эпизод туберкулеза сопровождался бактериовыделением у пяти пациентов (38,5%): у двоих *M. tuberculosis* была обнаружена в мокроте, у двоих – в моче, у одного пациента – в эякуляте (чувствительные штаммы). У больных рецидивным УГТ микобактериурия зафиксирована в трех случаях (23,1%), причем у одного пациента была выявлена лекарственная устойчивость МБТ к стрептомицину и изониазиду. Средний срок рецидива после успешного излечения туберкулеза составил 9,1 года (колебания от трех до 26-и лет). У пациентов, первично больных туберкулезом легких, рецидив УГТ развивался в среднем через 5,6 лет (колебания 3-10 лет). У перенесших и успешно излеченных от УГТ рецидив развивался в среднем через 12,3 года (колебания 3-26 лет). Структура рецидивного УГТ представлена в таблице 4 и показана на диаграмме 3.

Почки оказались наиболее подвержены: изолированно или в сочетании с другими органами мочеполовой системы суммарно они были вовлечены в рецидивный инфекционно-воспалительный процесс в 69,2% случаев; с чуть меньшей частотой развивается туберкулез простаты – 61,5%.

Таблица 4 – Структура рецидивов УГТ, n=13

Локализация туберкулеза	Число больных	Доля среди всех рецидивов УГТ
Изолированный нефротуберкулез	5	38,5%
Нефротуберкулез + туберкулез простаты	2	15,4%
Нефротуберкулез + туберкулез простаты + туберкулез придатка яичка	2	15,4%
Туберкулез предстательной железы	4	30,7%
Итого	13	100%



* – $p < 0,05$ при сравнении ВИЧ- и ВИЧ+;
 ! – $p < 0,05$ при сравнении ВИЧ- и суммарных данных;
 !! – $p < 0,05$ при сравнении ВИЧ+ и суммарных данных.

Диаграмма 3 – Сравнение структуры рецидивов туберкулеза внелегочных локализаций в СФО И ДФО в зависимости от статуса ВИЧ-инфицирования в 2019 г. n=99

Подавляющее большинство (61,5%) больных рецидивом туберкулеза мочеполовой системы – мужчины. Следовательно, пол можно считать предиктором повторного заболевания. ВИЧ-инфекция регистрировалась в единичных случаях у больных с рецидивным изолированным УГТ.

1.3 Влияние ко-инфекции с вирусом иммунодефицита человека на спектр локализаций внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке

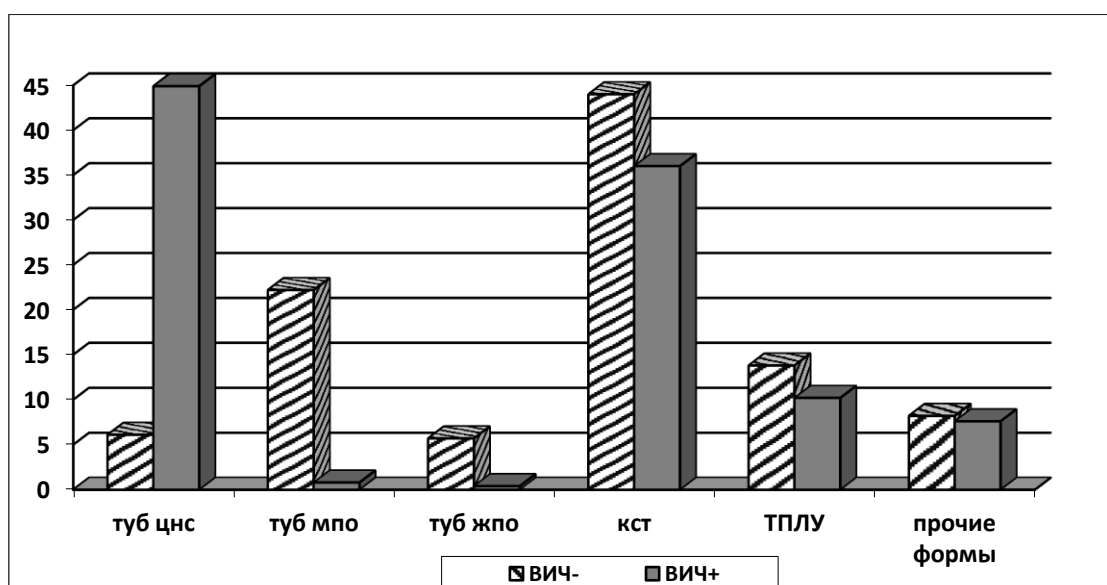
Подробно влияние ВИЧ-коинфекции на структуру внелегочного туберкулеза мы проанализировали в когорте больных изолированными формами за два года: 2016 и 2017. Всего в разработку вошли данные по 1 227-и больным изолированными формами внелегочного туберкулеза, у которых был определен статус ВИЧ-инфицирования.

В 2016 г. в СФО и ДФО было выявлено 677 больных туберкулезом внелегочных локализаций без поражения органов дыхания. У 441 пациента (65,1%) тесты на ВИЧ-инфекцию были отрицательны, а 236 больных (35,9%) оказались ВИЧ-инфицированы. В 2017 г. было диагностировано 550 случаев изолированного ВЛТ, из них 368 больных (66,9%) были иммунокомпетентны, а 182 (33,1%) – ВИЧ-инфицированы. Таким образом, только третья часть больных изолированным ВЛТ оказалась иммуноскомпрометирована, а у двух третей больных тест на ВИЧ-инфекцию был негативным, причем достоверной динамики в пропорции за два года отмечено не было ($p > 0,05$).

Структура заболеваемости ВЛТ в зависимости от ВИЧ-инфицирования различалась драматически. В структуре заболеваемости ВЛТ больных, свободных от ВИЧ-инфекции, на первом месте стоял костно-суставной туберкулез (44,0% в 2016 г. и 44,8% в 2017 г.), на втором – урогенитальный туберкулез суммарно (27,9% в 2016 г. и 29,1% в 2017 г.); на третьем месте – ТПЛУ: 13,8% в 2016 г. и 15,3% в 2017 г. Различия по трем ведущим локализациям в динамике незначительны, $p > 0,05$, а между собой – достоверны, $p < 0,05$.

Совсем другая картина обнаружена у ВИЧ-инфицированных. С большим отрывом лидировал туберкулез ЦНС: 44,9% в 2016 г. и 42,3% в 2017 г. На втором месте стоял туберкулез костей и суставов: 36,0% в 2016 г. и 32,4% в 2017 г. Третье место сохранил за собой ТПЛУ, причем в той же пропорции, что и в группе лиц без ВИЧ-инфекции: 10,2% в 2016 г. и 13,8% в 2017 г. УГТ у ВИЧ-инфицированных диагностировали редко: в 1,2% случаев в 2016 г. и в 2,7% случаев – в 2017 г.

Сравнивая частоту той или иной локализации ВЛТ в структуре заболеваемости в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов в 2016 г., обнаружили, что достоверно различаются только КСТ и УГТ (как урологический туберкулез, так и туберкулез женских половых органов), по остальным локализациям различия незначимы (диаграмма 4).



Примечание – Туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; Туб. МПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов; Туб. ЖПО - туберкулез женских половых органов; УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

Диаграмма 4 – Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов, 2016 г., n=677

Среди больных туберкулезом мочевых и мужских половых органов ВИЧ-инфицированных было существенно меньше, чем иммунокомпетентных пациентов ($\chi^2=23,9$, $df=1$, $p<0,0001$). Аналогичная ситуация прослеживается в отношении туберкулеза женских половых органов ($\chi^2=14,3$, $df=1$, $p=0,0002$). Среди всех больных туберкулезом мочеполовой системы суммарно ВИЧ-инфицированных также было значительно меньше, чем ВИЧ-негативных пациентов ($\chi^2=42,1$, $df=1$, $p<0,0001$).

Таким образом, структура заболеваемости ВЛТ существенно отличается в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-позитивных пациентов преобладал туберкулез центральной нервной системы (43,8%), на втором месте стоял туберкулез костей и суставов (34,5%), третье место занимал туберкулез периферических лимфатических узлов (11,7%). Обращает на себя внимание крайне невысокий процент больных изолированным урогенитальным туберкулезом среди ВИЧ-позитивных (1,9%). Полагаем необходимым внести изменения в систему учета больных ВЛТ, выделив ВИЧ-инфицированных в отдельную группу. ВИЧ-инфекция регистрировалась в единичных случаях у больных как с впервые выявленным, так и с рецидивным изолированным УГТ.

2 МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

2.1 Сравнительный анализ хирургического лечения туберкулёза почек открытым и лапароскопическим доступами

Проведён анализ историй болезни 93-х пациентов, последовательно поступивших в Новосибирский НИИ туберкулёза, которым выполнили органоуносящие и органосохраняющие операции на почках. 51-му пациенту были выполнены открытые операции, а 42-м – лапароскопические. Проанализированы и сопоставлены результаты лечения и частота осложнений в обеих группах. Все пациенты на момент госпитализации имели установленный диагноз и завершили курс интенсивной противотуберкулёзной химиотерапии по поводу УГТ. Возраст пациентов колебался от 23 до 75 лет, в среднем составив $50,9 \pm 6,7$ лет. Распределение по полу почти равномерное, с некоторым преобладанием женщин (соответственно 45 мужчин и 48 женщин). Поражение левой почки было в 41 случае, справа – 52 случая. При осложненном и распространенном нефротуберкулезе органоуносящие операции ($n=74$, 79,6%) преобладали над органосохраняющими ($n=19$, 20,4%), различие статистически значимое ($p < 0,05$).

Показанием к выполнению нефрэктомии служил поликавернозный туберкулёз почки с отсутствием функции в 74 случаях, при этом в 11 случаях поликавернозный туберкулёз осложнялся туберкулёзом мочевого пузыря 4-й стадии. В 9-и случаях нефрэктомию выполнили одномоментно с цистэктомией (в 4-х случаях открытым доступом, в 5-и случаях выполнили лапароскопическую нефрэктомию, при этом макропрепарат извлекали через нижнесрединный доступ. Этап цистэктомии / цистпростатэктомии у мужчин выполняли открыто). При кавернозном туберкулезе выполнялась органосберегающая операция. Открытая резекция почки выполнена в 9 (17,7%), лапароскопическая резекция в 10 (24,0%) Структура операций представлена в таблице 5.

Люмботомия была выполнена в 44 случаях. Срединная лапаротомия была использована для выполнения нефрэктомии ($n=2$), нефруретерцистэктомии ($n=2$), нефруретерцистпростатэктомии ($n=3$). Также срединную лапаротомию использовали в случае конверсии лапароскопической операции. Конверсия в открытую операцию предпринималась при возникновении интраоперационных осложнений или при отсутствии прогресса в выполнении операции. При этом в зависимости от объема планируемого вмешательства срединную лапаротомию выполняли верхне-срединно при нефрэктомии (2), в остальных случаях (2) выполняли тотальную срединную лапаротомию. Всего конверсия была выполнена в 4 случаях из 42 лапароскопических (9,5%).

Таблица 5 – Структура операций при нефротуберкулезе при открытом и лапароскопическом доступах, n=93

Вид операции	Количество
Открытые операции:	51 (54,8%)
Нефрэктомия (люмботомным доступом)	36 (70,6%)
Лапаротомия, нефруретерэктомия	2 (3,9%)
Кавернэктомия / Резекция почки	9 (17,7%)
Нефруретерцистэктомия	4 (7,8%)
Лапароскопические операции	42 (45,2%)
Лапароскопическая нефрэктомия	24 (57,0%)
Лапароскопическая нефрэктомия с ручной ассистенцией	1 (2,4%)
Лапароскопическая резекция почки	10 (24,0%)
Лапароскопическая нефрэктомия с цистэктомией	5 (11,8%)
Лапароскопическая нефрэктомия с операцией Брикера (без удаления мочевого пузыря)	2 (4,8%)
Итого:	93 (100%)

Были фиксированы и оценены интраоперационные осложнения открытых и лапароскопических операций, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура осложнений при открытом и лапароскопическом доступах

Осложнение	Открытый доступ, n=51	Лапароскопический доступ, n=42
<i>Интраоперационные</i>		
Кровотечение	2	1
Травма смежных органов	0	1
Истечение казеозного содержимого каверны	3	3
<i>В раннем послеоперационном периоде</i>		
Кровотечение	1	0
Нагноение послеоперационной раны, эвентрация	1	0
Парез кишечника	3	0
Сепсис, прогрессирование почечной недостаточности, смерть	1	0
<i>Отдаленный послеоперационный период</i>		
Послеоперационная вентральная грыжа	3	0
Спаечная болезнь брюшной полости	2	0
<i>Всего</i>	16 (31,4%)	5 (11,9%)*
Примечание – * – p<0,05.		

Из таблицы следует, что при выполнении открытых операций на почках в 2-х случаях (4,0%) развились осложнения в ходе операции или в раннем послеоперационном периоде, в том числе одно фатальное (пациент после нефруретерцитэктомии, формирования кондуита из сигмовидной кишки, хронической болезни почек 4 ст.); в отдалённом послеоперационном периоде у одного пациента (2,0%) сформировалась спаечная болезнь. При выполнении нефрэктомии по поводу нефротуберкулёза возможно истечение жидкого содержимого казеозных полостей при нарушении целостности. Мы наблюдали данное интраоперационное осложнение, которое, по сути, осложнением не является, у 3-х пациентов во время лапароскопической нефрэктомии и у 5-и во время открытой операции. Содержимое было эвакуировано, в послеоперационном периоде продолжена противотуберкулёзная химиотерапия. Ни в одном случае не наблюдалось осложнение в виде туберкулёза брюшной полости или диссеминированного туберкулёза. Структура осложнений при открытом и лапароскопическом доступах сопоставлена в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, при операциях, выполненных лапароскопически, частота осложнений была в 2,64 раза ниже (OR=3,83; 95% CI 1,12-10,22).

При лапароскопических операциях технические трудности, обусловленные течением заболевания, привели к послеоперационным осложнениям у двух пациентов (4,8%). Таким образом, лапароскопическая нефрэктомия не является более опасной операцией при нефротуберкулёзе, чем операция, выполненная открытым доступом.

После лапароскопических операций пациент быстрее активизируется, что предотвращает развитие таких осложнений, как парез кишечника, тромбозы, в том числе тромбоэмболия лёгочной артерии. Сравнение послеоперационного периода представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Сопоставление характеристик послеоперационного периода при разных доступах к операции на почке при урогенитальном туберкулёзе

Критерии	Открытые операции	Лапароскопические операции
Активизация пациента, часы после операции	38,7±8,6	2,4±0,6*
Потребность в наркотических анальгетиках, часы	22,0±3,4	1,7±0,3*
Начало приёма жидкости per os, часы после операции	18,4±2,1	2,3±0,2*
Начало приёма пищи, часы после операции	19,8±3,7	4,1±0,5*
Примечание – * – $p < 0,05$.		

Как следует из таблицы 7, при операциях, выполненных лапароскопически, продолжительность потребности в наркотических анальгетиках была в 13 раз меньше,

чем при открытой хирургии. Больного возможно активизировать в среднем через $2,4 \pm 0,6$ час. после лапароскопической операции, и через $38,7 \pm 8,6$ час. – после открытой.

Таким образом, лапароскопические операции на почке при УГТ имеют несомненные преимущества.

2.2 Особенности патологической морфологии деструктивного процесса в почке у больных распространенным и осложненным УГТ

Туберкулез почек развивается на фоне гематогенной диссеминации, другие элементы которой к моменту формирования нефротуберкулеза могут сохранять активность или зарубцеваться. Процесс диссеминации может протекать скрыто и клинически не распознаваться – тогда складывается впечатление о первичном поражении почек.

Туберкулез почек начинается с формирования бугорков в кортикальном слое паренхимы и перигломерулярной зоне. Во время второй волны бактериемии микобактерии, проходя с кровью через сосуды почки, проникают в паренхиму и оседают в периглобулярной области, вызывая приток макрофагов. Из скопления макрофагов развивается гранулема с клеткой Пирогова-Ланганса в центре, окруженная лимфоцитами и фибробластами.

При высокой реактивности макроорганизма туберкулезный бугорок прорастает фиброзной тканью, в противном случае в его центре формируется казеозный некроз. Распространяясь на окружающие ткани, некроз достигает сосочка почки, или, гораздо реже, окружается плотной трехслойной капсулой, формируя субкортикальную каверну, не сообщающуюся с чашечно-лоханочной системой.

Полностью сформировавшаяся туберкулезная гранулема представляет собой многослойную структуру. Центр гранулемы имеет казеозную природу и богат липидами, которые, как считается, происходят из липидов, присутствующих в пенистых макрофагах. Казеоз окружен слоем макрофагов, включающим пенистые макрофаги, многоядерные гигантские клетки и эпителиоидные макрофаги. *M. tuberculosis* может персистировать в этих клетках. Гранулему окружает фиброзная капсула из коллагена и других белков внеклеточного матрикса. Лимфоциты, как правило, располагаются на периферии гранулемы за пределами внешнего фиброзного слоя. Типичная патоморфологическая картина кавернозного туберкулеза почки показана на рисунке 1.

Патоморфологическое исследование операционного материала подтвердило особенности репарации туберкулезного воспаления: формирование трехслойной каверны с пиогенной капсулой и фиброзным наружным слоем. В стадии прогрессирования нефротуберкулеза стенка почечной каверны имеет типичное трехслойное строение: внутренний слой представлен казеозным некрозом, средний слой состоит из специфических и неспецифических грануляций; наружный слой представлен фиброзной тканью. По мере затухания активности в стенке каверны развиваются следующие изменения: внутренний казеозный слой истончается, уплотняется, начинает отторгаться. Фрагменты казеоза в стенке каверны могут быть инкрустированы солями кальция.

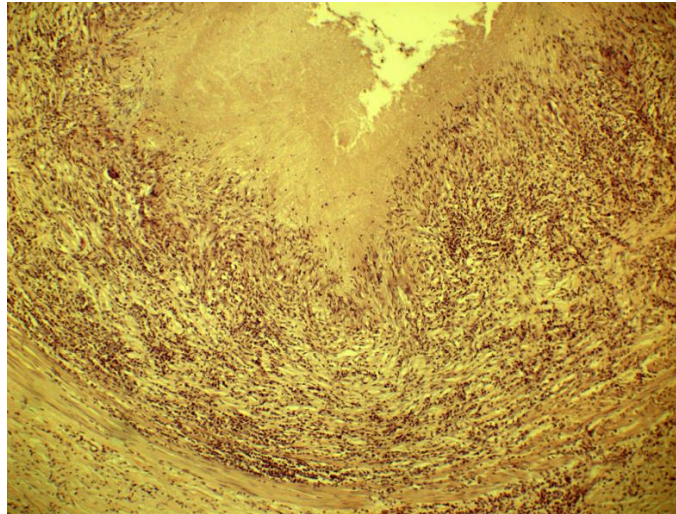


Рисунок 1 – Туберкулез почки. Центральный распад казеоза с формированием полости (каверна). Ув. $\times 100$. Окраска по ван Гизону

В фазе заживления каверны казеозный слой остается в виде узкой полоски, слой грануляций также истончен. Патоморфологическая картина отличалась полиморфизмом. Визуализировались полости, заполненные казеозом, окруженные валом эпителиоидных клеток и незрелой специфической грануляционной тканью, с более зрелой соединительной тканью (формирующаяся капсула) на периферии. Некоторые клубочки были полностью замещены фиброзной тканью, наблюдалась атрофия канальцевого аппарата. Окружающая ткань почки была склерозирована, с выраженной мононуклеарной инфильтрацией. Вместе с тем было обнаружено выраженное интерстициальное продуктивное воспаление с пери- и интрагломерулярным фиброзом значительного количества клубочков, фиброзом стромы и части клубочков.

Таким образом, патоморфологическое исследование операционного материала подтвердило невозможность консервативного излечения больных туберкулезом почек. Нарушение пассажа мочи может быть вызвано не только рубцовой стриктурой мочеточника, но и обтурацией его просвета казеозными массами. Независимо от причины, нарушение оттока мочи из почки ведет к угнетению ее функции и прогрессированию туберкулезного воспаления.

2.3 Место минимально-инвазивных вмешательств при хирургическом лечении туберкулеза мочевого пузыря

В настоящее время при туберкулезе мочевого пузыря нет единых подходов к его лечению. Операции могут различаться по объему удаляемых органов (сохранение мочевого пузыря при аугментационной цистопластики, частичное его сохранение при супратригональной цистэктомии у мужчин и женщин, с сохранением или удалением простаты у мужчин).

Настоящее исследование основано на результатах анализа операций по поводу туберкулеза мочевого пузыря 4-й стадии, выполненных в урогенитальном отделении

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России 51-му пациенту. Мужчин было 20 (39,2%) человек, женщин – 31 (60,8%). Показанием для выполнения операции у всех больных были выраженные симптомы нижних мочевых путей, снижение объема мочевого пузыря менее 150 мл, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, верифицируемого при цистографии. Наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса при цистографии было зафиксировано в 20-и (62,5%) случаях.

До выполнения радикальной реконструктивной операции на мочевом пузыре пациентам были произведены различные дренирующие паллиативные операции: чрескожная пункционная нефростомия была выполнена 11-и (21,6%) пациентам, стентирование мочеточника – одному больному (2,0%) и эпицистостома была установлена у пяти (9,8%) пациентов. Кроме того, на момент операции у 6-и (30%) из 20-и пациентов мужского пола были диагностированы стриктуры уретры различной локализации и протяженности, а у 5-и (16,1%) из 31 женщины сформировались урогенитальные свищи. У 5-и (9,6%) из 51-го оперированного пациента были обнаружены камни лоханки почки или камни мочеточника, потребовавшие одномоментного удаления во время операции.

Пациенты различались по объему поражения туберкулезом мочевой системы. У 20-и (39,2%) из 51-го оперированного пациента туберкулез мочевого пузыря осложнял поликавернозный нефротуберкулез. При этом у 8-и (15,7%) пациентов нефрэктомия была выполнена до операции на мочевом пузыре, а 12-и (23,5%) пациентам потребовалось удаление почки одномоментно с удалением мочевого пузыря и отведением мочи. Не было статистической разницы в стороне поражения, поликавернозный туберкулез правой почки диагностирован в 9-и случаях, левой - в 11-и случаях. Структура выполненных операций в зависимости от пола пациента представлена в таблицах 8, 9; женщинам выполнена 31 операция (60,8%), а мужчинам – 20 (39,2%).

Таблица 8 – Структура выполненных операций у женщин, n=31

Операции	Абс.	%
Цистэктомия	20	64,5%
Радикальная цистэктомия	1	3,2%
Супратригональная резекция мочевого пузыря	1	3,2%
Нефруретерцистэктомия	2	6,5%
Лапароскопическая нефруретерцистэктомия	3	9,7%
Лапароскопическая цистэктомия	1	3,2%
Лапароскопическая супратригональная резекция мочевого пузыря, аугментационная илеоцистопластика	1	3,2%
Лапароскопия, конверсия, удаление кишечного резервуара, илеоцистопластика по Штудеру	1	3,2%
Лапароскопическая операция Брикера	1	3,2%
Итого:	31	100%

Большинству мужчин одновременно с пузырем удаляли и простату в связи с высоким риском реактивации туберкулеза и малигнизации.

Таблица 9 – Структура выполненных операций у мужчин, n=20

Операции	Абс.	%
Цистпростатэктомия	9	45%
Нефруретерцистпростатэктомия	3	15%
Аугментационная илеоцистопластика	1	5%
Радикальная цистэктомия	2	10%
Нервсберегающая цистпростатэктомия	1	5%
Лапароскопическая нервсберегающая нефруретерцистпростатэктомия	1	5%
Лапароскопическая нефруретерэктомия, операция Брикера	2	10%
Операция Брикера	1	5%
Лапароскопическая нефруретерцистпростатэктомия	1	5%
Итого	20	100

Большинству наших пациентов был сформирован ортотопический искусственный мочевой пузырь в разных вариантах исполнения. Преобладающей была методика формирования мочевого пузыря по Штудеру. Была отслежена эвакуаторная и накопительная функция мочевого пузыря после операции в зависимости от объема удаленного мочевого пузыря и от пола; данные представлены в таблицах 10, 11.

Таблица 10 – Динамика эвакуаторной и накопительной функции мочевого пузыря у оперированных женщин, n=31

Операции	Количество	Недержание мочи	Частое мочеиспускание	Нарушение эвакуации
Цистэктомия	20	1	0	1
Радикальная цистэктомия	1	0	0	0
Супратригональная резекция мочевого пузыря	1	0	1 (100%)	1
Нефруретерцистэктомия	2	0	0	1
Лапароскопическая нефруретерцистэктомия	3	0	0	0
Лапароскопическая цистэктомия	1	0	0	0

Продолжение таблицы 10

Операции	Количество	Недержание мочи	Частое мочеиспускание	Нарушение эвакуации
Лапароскопическая супратригональная резекция мочевого пузыря, аугментационная илеоцистопластика	1	0	0	1 (100%)
Лапароскопия, конверсия, удаление кишечного резервуара, илеоцистопластика по Штудеру	1	0	0	0
Лапароскопическая операция Брикера	1	–	–	–

Таблица 11 – Динамика эвакуаторной и накопительной функции мочевого пузыря у оперированных мужчин, n=20

Операции	Количество	Недержание мочи	Частое мочеиспускание	Нарушение эвакуации
Цистпростатэктомия	9	0	0	1
Нефруретерцистпростатэктомия	3	0	0	0
Аугментационная илеоцистопластика	1	0	1	1
Радикальная цистэктомия	2	0	0	0
Нервсберегающая цистпростатэктомия	1	0	0	0
Лапароскопическая нервсберегающая нефруретерцистпростатэктомия	1	0	0	0
Лапароскопическая нефруретерэктомия, оп. Брикера	2	–	–	–
Операция Брикера	1	–	–	–
Лапароскопическая нефруретерцистпростатэктомия	1	0	0	0

Гиперконтиненция с формированием хронической задержки мочи возникла у 4-х из 30 женщин со сформированным артифициальным мочевым пузырем. Во всех случаях выполнения супратригональной резекции мочевого пузыря была гиперконтиненция. В одном случае она была устранена путем выполнения сакровагинопексии, в другом случае тазовые пролапс был слабо выраженным,

и не было показаний для коррекции его. При ревизии был обнаружен значительно растянутый резервуар, однако резекция его не производилась из-за отсутствия понимания возможности положительного результата. Пациентке была рекомендовано интермиттирующая самокатетеризация.

Кроме хронической задержки мочи у пациентов были следующие осложнения. У одного мужчины после удаления резервуаростомы и мочеточниковых катетеров появились симптомы перитонита. Выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, повторное дренирование резервуара. Через 14 дней после повторного удаления резервуаростомы вновь появилась картина перитонита, выполнена повторная релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, после которой наступило выздоровление.

У одного мужчины развилась стриктура луковичного отдела уретры вплоть до облитерации. По экстренным показаниям была выполнена внутренняя оптическая уретротомия. Однако после удаления катетера возник рецидив стриктуры и была выполнена анастомотическая уретропластика с долгосрочным положительным результатом. В одном случае через 2 года после цистпростатэктомии, илеоцистопластики у пациента с единственной правой почкой появился гидронефроз с клиническими проявлениями в виде обострения пиелонефрита. При обследовании определено расширение лоханки, контраст по мочеточнику не поступал. Выполнена люмботомия, пиелопластика, при этом отмечалось затрудненное проведение мочеточникового стент-катетера по мочеточнику. Через 2 дня у пациента появилось каловое отделяемое по катетеру Фолея. Пациент был взят в операционную, выполнена лапаротомия, обнаружена протяженная стриктура мочеточника единственной правой почки, мочеточниковый стент катетер был проведен через купол слепой кишки в резервуар. Выполнено ушивание кишки, и кишечная пластика мочеточника, при этом использовался приводящий сегмент АМП по Штудеру. Что демонстрирует дополнительные преимущества данного способа формирования искусственного мочевого пузыря.

Структура осложнений и повторных операций после радикального лечения туберкулеза мочевого пузыря отражена в таблице 12. В целом осложнения, требующие выполнения операции, возникли у 21,3% пациентов.

У 17-и (36,2%) из 47 оперированных пациентов туберкулез мочевого пузыря сочетался с поликавернозным нефротуберкулезом. При этом пяти (10,6%) пациентам нефрэктомия была выполнена до операции на мочевом пузыре, а 12-и (25,6%) пациентам потребовалось удаление почки одновременно с удалением мочевого пузыря и/или отведением мочи. Из 12-и пациентов, нуждающихся в выполнении нефрэктомии, семи (58,3%) пациентам оперативное лечение было выполнено лапароскопически. Пяти пациентам (41,7%) было выполнено лапароскопическое удаление пораженной почки с удалением мочевого пузыря и формированием искусственного мочевого пузыря.

Таблица 12 – Структура осложнений после хирургического лечения туберкулеза мочевого пузыря

Осложнение	Исправляющая операция	Количество
Стриктура мочеточниково-кишечного анастомоза	Лапаротомия, повторное анастомозирование	3
Частичная несостоятельность уретро-резервуарного анастомоза	Чрескожная пункционная нефростомия	1
Протяженная стриктура мочеточника единственной правой почки	Пиелопластика	1
	Кишечная пластика мочеточника (при помощи недетубуляризованного приводящего сегмента искусственного мочевого пузыря по Штудеру)	1
Мочевой перитонит	Релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости	1 больной (операции)
Стриктура уретры	Внутренняя оптическая уретротомия	1
	Пластика уретры	1
Хроническая задержка мочи	Сакровагинопексия	1
	Лапаротомия, ревизия	1
	Цистпростатэктомия после аугментационной илеоцистопластики	1
Итого		13 операций у 10 больных

У всех пациентов до операции была проведена оценка качества жизни по шкале SF36. У всех отмечалось снижение качества жизни по всем анализируемым параметрам. Повторно анкету заполнило 37 из 51-го оперированного пациента, прибывших на контрольное обследование через 1 год. У всех отмечены статистически значимые улучшения по всем доменам и сумме баллов в целом, результаты демонстрирует таблица 13.

Таблица 13 – Качество жизни у больных туберкулезом мочевого пузыря по адаптированной анкете MOS SF-36 исходно и через год после выполнения реконструктивной операции

Домен	Исходно n=51	Через год после операции n=37	Р
Общее восприятие здоровья	1,6±0,47	4,1±0,63	<0,01
Межличностные взаимоотношения	2,1±0,97	4,4±0,69	<0,01
Физическая активность	2,4±0,29	3,9±0,87	<0,05
Социальная активность	1,1±0,70	4,6±0,98	<0,001
Сексуальная функция	1,8±0,14	3,7±0,63	<0,05
Сумма баллов	9,0±0,98	20,7±0,57	<0,01

2.4 Способ гетеротопического отведения мочи больным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с отягощенным соматическим состоянием

Формирование ортотопического мочевого пузыря обеспечивает хорошие функциональные результаты, однако есть ограничения и противопоказания для выполнения данного вмешательства. Необходимо оценивать наличие исходной почечной функции, наличие сегмента кишки, пригодного для формирования мочевого пузыря, сохранности сфинктера уретры у мужчин и женщин, возможность осуществлять произвольное мочеиспускание через уретру. Среди оперированных нами больных у 5 (9,8%) пациентов были противопоказания к формированию ортотопического мочевого пузыря.

У 3-х из 20 оперированных мужчин до операции были выявлены туберкулезные облитерации уретры, у всех были установлены эпицистостомы, еще у 2-х была компенсированная стриктура уретры. У 2-х пациентов облитерации локализовались в простатическом отделе уретры и были удалены во время выполнения цистпростатэктомии, это не помешало выполнить последующую илеоцистопластику. У одного пациента было тотальное поражение уретры, был облитерирован простатический отдел уретры, мембранозный, луковичный и пенильный отдел. Этому молодому пациенту была противопоказано формирование ортотопического искусственного мочевого пузыря, ему была выполнена лапароскопическая нефруретерэктомия с формированием уретерокутанеостомы по Брикеру. Удаление мочевого пузыря не производилось, что с одной стороны позволило сохранить эректильную функцию пациенту, с другой уменьшило объем оперативного вмешательства. Недостатком данного подхода является необходимость сохранения эпицистостомы, по которой отделяется скудное содержимое. Скудное отделяемое возникает из-за эксфолиации эпителия слизистой мочевого пузыря и при отсутствии дренирования может приводить к инфицированию с формированием пиоцистиса – патологического состояния, обозначающего наличие гноя в полости

недренируемого мочевого пузыря, которое может реализоваться в системное воспаление, вплоть до сепсиса.

Два (16,7%) пациента имели противопоказания для выполнения ортотопического мочевого пузыря.

У одной пациентки была ХБП 4 ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации по Коккрафту-Голту 25 мл/мин. При данном уровне скорости клубочковой фильтрации существует риск выраженных метаболических осложнений при формировании искусственного мочевого пузыря, связанного с реабсорбцией слизистой подвздошной кишки электролитов.

У другого пациента была облитерация простатического, мембранозного, луковичного и пенильного отделов уретры, поликавернозный туберкулез левой почки, что делало невозможным реконструкции уретры с последующим формированием мочевого пузыря. Пациент был с предварительно установленной в сморщенный мочевой пузырь цистостомой.

Единственно возможным вариантом помощи данным пациентам было удаление пораженного органа с отведением мочи в изолированный сегмент подвздошной кишки. Удаление почки (нефруретерэктомия) данным пациентам была выполнена лапароскопически.

Нами разработан способ гетеротопического отведения мочи у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (Патент на изобретение RU 2759324 C1). Данный способ предполагает коагуляцию воспаленной слизистой сморщенного мочевого пузыря лазерным излучением, что профилаксирует рецидив и нагноение в послеоперационном периоде. При этом обеспечивают отведение мочи в изолированный сегмент кишки, дистальный конец которой выведен на переднюю брюшную стенку, причем операцию выполняют малотравматичным щадящим лапароскопическим доступом, что позволяет быстро активизировать пациента, снижает потребность в послеоперационной анальгезии. Цель создания данного резервуара – изоляция мочевой системы от внешней среды, предотвращение инфицирования почек, предотвращения прогрессирующего фибрирования мочеточников, формирования стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов и прогрессирующего снижения функции почки. Современные средства ухода за стомой позволяют обеспечить высокое качество жизни стомированных больных, их высокую социальную и трудовую адаптацию. Предлагаемая хирургическая техника показана при суб- и декомпенсированных соматических заболеваниях, при почечной недостаточности, при синдроме короткой кишки, наличии неустраняемого препятствия на уровне уретры, неполноценности сфинктера уретры.

2.5 Малоинвазивное комбинированное хирургическое лечение туберкулеза предстательной железы

Лечение туберкулёза предстательной железы (ТПЖ) представляет собой трудную задачу, поскольку в паренхиме даже здорового органа трудно достичь

адекватной концентрации антибактериальных препаратов, а в случае формирования каверн простаты их фиброзные стенки практически полностью препятствуют проникновению противотуберкулезных препаратов в очаг деструкции.

Известны способы лечения ТПЖ ректальными суппозиториями и лечебными микроклизмами (Ягафарова Р.К., Гамазков Р.В., 2005). Данные способы позволяют повысить концентрацию противотуберкулезных препаратов в очаге туберкулезного воспаления в предстательной железе – но только в стадии инфильтративного туберкулеза, до формирования каверн. Известен также способ лечения ТПЖ инстилляциями аутокрови (Кульчавеня Е.В. и соавт., 2009), направленный на стимуляцию локального иммунитета, но он также эффективен только в начальной стадии заболевания.

Нарушение оттока казеоза, гнойно-некротического детрита из каверн предстательной железы приводит к абсцедированию, что может иметь фатальные последствия для пациента. Даже в случае относительно благоприятного течения болезни, когда казеоз внутри каверны предстательной железы имбибируется солями кальция, есть риск малигнизации вследствие хронического воспаления и постоянного раздражения ткани предстательной железы обызвестившимся казеозом (Aziz E.M. et al., 2016).

Мы разработали способ комбинированного хирургического лечения туберкулеза предстательной железы (ТПЖ) с помощью высокоэнергетического лазера; способ защищен патентом РФ (Патент на изобретение RU 2695601 C1). Суть способа заключается в том, что на фоне полихимиотерапии проводят вскрытие каверны посредством трансуретральной электрорезекции с последующей коагуляцией стенки каверны излучением высокоэнергетического диодного лазера с длиной волны 940 нм и мощностью 150 Вт. Такой подход позволяет очистить каверну предстательной железы от гнойно-некротического детрита и прервать патологический инфекционно-воспалительный процесс в ее стенке за счет коагуляции лазерным излучением.

Данным способом пролечено восемь больных в возрасте от 48-и до 56-и лет (в среднем $52,4 \pm 3,7$). При поступлении пациенты предъявляли следующие жалобы: боль в промежности – 8 больных (100%), гемоспермия – 6 человек (75,0%), учащенное мочеиспускание – 7 пациентов (87,5%), болезненное мочеиспускание – 6 больных (75,0%). Ни в одном случае не было бессимптомного течения ТПЖ. Средняя сумма баллов по шкале ЭЛУТ, подробно описанной в главе 2, составила Средняя сумма баллов по шкале ЭЛУТ уменьшилась более чем вдвое: с $25,1 \pm 2,3$ до $11,3 \pm 1,9$.

Изолированный туберкулез простаты был диагностирован у 2-х больных (25,0%), еще у двоих также диагностирован туберкулезный эпидидимит. У троих (37,5%) обнаружен нефротуберкулез, еще у троих – туберкулез органов дыхания.

Больные до установления верного диагноза наблюдались с диагнозами: хронический простатит – 6 больных (75,0%), бесплодие – 3 пациента (37,5%), половые инфекции – 4 человека (50,0%), хронический уретрит – двое (25,0%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы – 5 пациентов (62,5%).

Сумма превышает 100%, поскольку часть пациентов наблюдалась одновременно с двумя диагнозами (хронический простатит и бесплодие, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и хронический простатит). Срок от появления первых симптомов до обращения к врачу колебался от 4-х до 18-и месяцев (в среднем $11,7 \pm 4,4$); это время пациенты терпели или принимали лечение по совету фармацевтов или интернета. Время до постановки верного диагноза от первичного обращения к врачу колебалось от 8-и месяцев до 4-х лет (в среднем $31,9 \pm 12,7$ мес.). Пациенты получали самое разнообразное лечение: по несколько курсов антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины, тетрациклины), α -адренрблокаторы, различные растительные препараты (простанорм, простамол-уно, ликопрофит), минерально-витаминные комплексы, простатилен, нестероидные противовоспалительные препараты и другие патогенетические средства. Все пациенты получили как минимум по одному курсу массажа простаты.

При поступлении ни один пациент не имел классический «habitus phthisicus»; напротив, у двоих диагностирован метаболический синдром. Остальные шестеро имели индекс массы тела в пределах нормы. На контакт с больным туберкулезом отчетливо указывали только двое пациентов. Один больной ранее перенес туберкулез легких и был излечен за 7 лет до рецидива, у семерых туберкулез простаты оказался впервые выявленным заболеванием.

В общем анализе крови патологические изменения не выявлены ни в одном случае. У двоих впервые обнаружена умеренная глюкоземия (до 7 ммоль/л), у троих выявлена дислипидемия. У всех пациентов обнаружена лейкоцитурия в 3-й порции мочи и олиоспермия (число лейкоцитов в 1 мл эякулята колебалось от 1,7 млн до 3,2 млн, в среднем $2,5 \pm 0,6$ млн/мл). Эпизоды макрогемоспермии отмечали шестеро пациентов, еще у одного эритроциты были обнаружены при микроскопическом исследовании эякулята.

Пальцевое ректальное исследование выявило умеренные изменения во всех случаях: простата была несколько увеличена, бугристая, уплотнена; бороздка сглажена. Пальпация предстательной железы была болезненна у всех пациентов (интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале от 3-х до 7-и баллов, в среднем $4,7 \pm 1,9$). Выделений из уретры не отмечал ни один больной.

Трансректальное ультразвуковое исследование выявило умеренное увеличение простаты (от 29 до 56 см³, в среднем $37,4 \pm 9,2$ см³). При микробиологическом исследовании обнаружены неспецифические уропатогены у пяти пациентов: *E.coli* – у 2-х, *Enterococcus spp* – у одного, *Staphylococcus spp* – у 2-х. Инфекции, передаваемые половым путем обнаружены у троих: в двух случаях – *Chlamidia tr.*, еще у одного – *Trichomona vaginalis*. Исследование эякулята установило снижение фертильности у 7-и пациентов. *M.tuberculosis* была идентифицирована молекулярно-генетическими методами у троих пациентов; методом посева возбудитель не был выявлен ни в одном случае.

На ретроградной уретрограмме с контрастированием омнипаком обнаружили полости различного размера в обеих долях простаты. Всем пациентам также

выполнили ультразвуковое исследование (УЗИ) почек; в пяти случаях картина была нормальной, а у троих выявлено нарушение эхоплотности и полостные образования, что послужило основанием для выполнения МСКТ почек с болюсным контрастированием. В результате у двоих пациентов диагностирован кавернозный туберкулез почек, а у одного – туберкулезный папиллит, верифицированный впоследствии микобактериурией.

В органах мошонки пальпаторно и при УЗИ у 6-и пациентов патологических изменений не найдено, а у двоих обнаружен увеличенный и уплотненный придаток яичка с одной стороны (в обоих случаях справа).

Таким образом, комплекс проведенного обследования позволил у всех пациентов диагностировать кавернозный туберкулез простаты с различным уровнем коморбидности. Всем пациентам была назначена стандартная противотуберкулезная терапия согласно утвержденным министерством здравоохранения Клиническим рекомендациям.

Поскольку известно, что каверны простаты не закрываются никогда, и остаются даже в случае купирования специфического инфекционно-воспалительного процесса, поддерживая высоким преморбидный фон и создавая предпосылки как для реактивации туберкулеза, так и для развития злокачественной опухоли в стенке каверны, все пациенты через месяц неoadьювантной противотуберкулезной терапии были подвергнуты хирургическому лечению по разработанному нами способу.

Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений; катетер из мочевого пузыря удаляли на вторые сутки. Болезненность мочеиспускания была незначительной, с третьих суток анальгетики не требовались.

В послеоперационном периоде продолжали курс химиотерапии до получения пациентов 120-и доз, после чего больных переводили для долечивания в специализированный противотуберкулезный санаторий или они продолжали лечение амбулаторно под наблюдением фтизиоуролога противотуберкулезного диспансера.

Контрольное обследование проводили перед выпиской, через три месяца после выполнения хирургического вмешательства. Дизурия отсутствовала, восстановилось свободное безболезненное мочеиспускание у всех пациентов. Ретроградной эякуляции не возникло ни у одного. Число лейкоцитов в 1 мл эякулята снизилось до $06 \pm 0,3$ млн, что является нормой. Во всех случаях прекратилось бактериовыделение – как микобактерии, так и неспецифической микрофлоры. Пальпаторно простата определялась маленькой, плотной, безболезненной. По УЗИ ее размер составил в среднем $10,2 \pm 1,9$ см³. Боль к моменту выписки существенно уменьшилась у половины пациентов (интенсивность по визуально-аналоговой шкале от 1 до 3-х баллов, в среднем $2,1 \pm 0,3$), и полностью исчезла у остальных четверых больных. Средняя сумма баллов по шкале ЭЛУТ уменьшилась более чем вдвое: до $11,3 \pm 1,9$.

ВЫВОДЫ

1. Доля урогенитального туберкулеза в структуре внелегочных форм уменьшилась в 7,5 раз, но многократно ($\chi^2=245,9$, $df=1$, $p<0,0001$) возросло число случаев распространенных и осложненных форм заболевания, требующих хирургического вмешательства.
2. Рецидивы урогенитального туберкулеза развиваются с частотой 8,1-9,3%; наиболее подвержены повторному заболеванию почки (изолированно или в сочетании с другими органами мочеполовой системы они были вовлечены в рецидивный инфекционно-воспалительный процесс в 69,2% случаев) и предстательная железа (туберкулез простаты в различном сочетании развивался в 61,5%).
3. Среди больных туберкулезом мочеполовой системы ВИЧ- инфицированных было значительно меньше, чем ВИЧ-негативных пациентов ($\chi^2=42,1$, $df=1$, $p<0,0001$).
4. Патологическая морфология деструктивного процесса в почке у больных распространенным и осложненным УГТ характеризуется развитием избыточного фиброза внешнего слоя каверны и перикавитарных тканей, что делает невозможным консервативное излечение и существенно затрудняет выполнение оперативного пособия.
5. Лапароскопический подход при нефротуберкулезе возможен без конверсии в открытую операцию в 90,5% случаев. При необходимости допустимо комбинированное выполнение хирургического вмешательства, например, лапароскопическая нефруретерцистэктомия и формирование искусственного мочевого пузыря из отрезка кишки открытым способом.
6. Малоинвазивные операции по поводу деструктивного туберкулеза почек являются предпочтительными в сравнении с открытыми, поскольку позволяют снизить потребность в наркотических анальгетиках в 13 раз; больного возможно активизировать в среднем через $2,4\pm 0,6$ час. после лапароскопической операции, и через $38,7\pm 8,6$ час. – после открытой ($p<0,01$). При операциях, выполненных лапароскопически, частота осложнений в 2,64 раза ниже ($OR=3,83$; 95% CI 1,12-10,22).
7. Ортотопический мочевой пузырь у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии увеличивает с 62,1 мл до 226,7 мл ($p<0,01$) через 2 недели после операции; через 6 недель после операции свободное безболезненное мочеиспускание наблюдается у 91,5% больных, объем искусственного мочевого пузыря достигает в среднем $258,3\pm 36,7$. При невозможности сформировать ортотопический искусственный мочевой пузырь лазерная деструкция слизистой мочевого пузыря и создание гетеротопического мочевого резервуара позволяет добиться стабилизации почечных функций и туберкулезного воспаления у всех пациентов.
7. Способ комбинированного хирургического лечения туберкулеза позволяет санировать каверны предстательной железы у всех оперированных пациентов, при этом сопровождается минимальной кровопотерей, не требующей каких-либо дополнительных назначений или манипуляций, коротким периодом

реабилитации: в среднем через $12,7 \pm 3,2$ дня восстановилось самостоятельное безболезненное мочеиспускание. Средняя сумма баллов по шкале ЭЛУТ уменьшилась более чем вдвое: с $25,1 \pm 2,3$ до $11,3 \pm 1,9$ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование в повседневной практике и научных исследованиях шкалы симптомов ЭЛУТ позволяет объективизировать результаты лечения пациентов с урогенитальным туберкулезом.
2. Пациентам с распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом следует выполнять лапароскопические минимально-инвазивные операции. Максимально радикальное удаление пораженного органа обеспечивает наилучшие результаты.
3. Пациентам с нарушенной функцией почек, инфравезикальной обструкцией, высокой степенью коморбидности следует выполнять гетеротопическую инконтинентную деривацию мочи с предварительной лазерной деструкцией слизистой мочевого пузыря.
4. Больным кавернозным туберкулезом предстательной железы следует проводить комбинированное хирургическое лечение: вскрытие каверны посредством трансуретральной электрорезекции с последующей коагуляцией стенки каверны излучением высокоэнергетического диодного лазера с длиной волны 940 нм и мощностью 150 Вт.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Холтобин, Д.П.** Консервативное и оперативное лечение больных туберкулезом мочевого пузыря / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // Урология. – 2013. – № 5. – С. 112-115.
2. **Кульчавеня, Е.В.** Диагностика туберкулеза мочевого пузыря / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Урология. – 2014. – № 6. – С. 37-40.
3. **Холтобин, Д.П.** Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков // Урология. – 2014. – № 5. – С. 26-29.
4. **Кульчавеня, Е.В.** Диагностика туберкулеза мочевого пузыря / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Альманах внелегочного туберкулеза. – Новосибирск: Издательство Сибпринт, 2015. – С. 82-89.
5. **Кульчавеня, Е.В.** Причины позднего выявления туберкулеза мочевого пузыря / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Урология. – 2015. – № 3. – С. 29-32.
6. **Кульчавеня, Е.В.** Современные тенденции эпидемической ситуации по внелегочному туберкулёзу / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, **Д.П. Холтобин** [и др.] // Альманах внелегочного туберкулеза. – Новосибирск: Издательство Сибпринт, 2015. – С. 7-21.

7. Кульчавеня, Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза / Е.В. Кульчавеня, А.А. Баранчукова, Е.В. Брижатюк, О.Н. Зубань, А.В. Мордык, П.Н. Филимонов, Д.П. Холтобин, В.Т. Хомяков, А.Г. Чередниченко. – Москва, 2015. – 24 с.
8. Кульчавеня, Е.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, С.Ю. Шевченко, В.В. Потапов, Я.В. Зулин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 1. – С. 16-18.
9. Холтобин, Д.П. Туберкулёз мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание? / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков // Альманах внелегочного туберкулеза. – Новосибирск: Издательство Сибпринт, 2015. – С. 90-101.
10. Зорина, М.М. Правовые основы проведения ВСГ-терапии для лечения рака мочевого пузыря в условиях муниципальных поликлиник / М.М. Зорина, Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 55-61.
11. Холтобин, Д.П. Рак и туберкулез мочеполовой системы (обзор литературы и клиническое наблюдение) / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков // Урология. – 2016. – № 4. – С. 106-109.
12. Шевченко, С.Ю. Случай тяжелого распространенного внелегочного туберкулеза / С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, В.Т. Хомяков, Е.В. Брижатюк // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 73-76.
13. Холтобин, Д.П. Демографические и клинические особенности урогенитального туберкулеза на современном этапе / Д.П. Холтобин, И.И. Жукова, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, С.Ю. Шевченко, Т.В. Алексеева // Сибирский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 9-15.
14. Холтобин, Д.П. Маски урогенитального туберкулеза как причина диагностических ошибок / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // Урология. – 2017. – № 5. – С. 100-105.
15. Шевченко, С.Ю. Определение уровня настороженности (INDEX SUSPICION) в отношении мочеполового туберкулеза у специалистов различного профиля / С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, Д.П. Холтобин // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 76-81.
16. Шевченко, С.Ю. Эпидемическая ситуация по мочеполовому туберкулезу / С.Ю. Шевченко, Д.П. Холтобин, В.В. Потапов // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 50-59.
17. Кульчавеня, Е.В. Нефротуберкулез и мочекаменная болезнь / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк // Урология. – 2018. – № 1. – С. 48-52.

18. Кульчавеня, Е.В. Парадоксы простатита / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, Е.В. Брижатюк, **Д.П. Холтобин** // Инфекции и воспаления в урологии. – Москва: Медфорум, 2019. – С. 731-757.
19. Патент № 2695601 С1 Российская Федерация, МПЛ (61) А61В 18/20. Способ лечения кавернозного туберкулеза предстательной железы / Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Шевченко С.Ю., **Холтобин Д.П.**; заявитель и патентообладатель ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России : № 2018119443 : заявл. 25.05.2018 : опубл. 24.07.2019. – Бюл. 21.
20. Кульчавеня, Е.В. Рецидивы урогенитального туберкулеза / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, **Д.П. Холтобин**, А.А. Баранчукова // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 19-22.
21. Кульчавеня, Е.В. Характеристика рецидивов туберкулёза мочеполовой системы / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, **Д.П. Холтобин** // Урология. – 2020. – № 5. – С. 15-19.
22. **Холтобин, Д.П.** Новый способ лечения кавернозного туберкулеза предстательной железы / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 355-360.
23. **Холтобин, Д.П.** Сравнительный анализ хирургического лечения туберкулёза почек открытым и лапароскопическим доступами / Д.П. Холтобин // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 112-121.
24. **Холтобин, Д.П.** Хирургическое лечение больных туберкулезом почек / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // IX конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием : тезисы докладов, 23-24 ноября 2020 года, Санкт-Петербург / под ред. П.К. Яблонского. – Санкт-Петербург: Медицинский альянс, 2021. – Т. 9, № S 1. – С. 55-56.
25. Шевченко, С.Ю. Способы оценки эффективности лечения урогенитального туберкулёза / С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Урология. – 2020. – № 4. – С. 10-13.
26. Кульчавеня, Е.В. Гиперактивный мочевого пузыря у сложного пациента: какой препарат выбрать? / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Урология. – 2021. – № 1. – С. 120-125.
27. **Холтобин, Д.П.** Оперативное лечение больного туберкулезом почек, осложненным туберкулезом мочеточника / Д.П. Холтобин, С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня // Урология. – 2021. – № 1. – С. 103-106.
28. **Холтобин, Д.П.** Оперативное лечение больных туберкулезом почек и мочевыводящих путей / Д.П. Холтобин, Е.В. Кульчавеня // Урология. – 2021. – № 3. – С. 162-168.
29. Патент № 2759324 С1 Российская Федерация, МПЛ (61) А61В 17/00, А61Н5/067. Способ хирургического лечения туберкулеза мочевого пузыря 4-й стадии / Кульчавеня Е.В., **Холтобин Д.П.**; заявитель и патентообладатель ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России : № 2020144283 : заявл. 29.12.2020 : опубл. 11.11.2021. – Бюл. 32.

30. Kulchavenya, E. Bladder tuberculosis / E. Kulchavenya, **D. Kholto bin** // Urogenital Tuberculosis: Epidemiology, Diagnosis, Therapy / E. Kulchavenya. – Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London, 2014 – 137 p. – ISBN 978-2-319-04836-9. – doi: 10.1007/978-3-319-04837-6.
31. Kulchavenya, E. Endoscopy, bacteriology or histology -how to confirm bladder tuberculosis / E. Kulchavenya, **D. Kholto bin** // European Urology Supplements. – 2014. – Vol. 13, № S1. – P. e677.
32. Kulchavenya, E. Endoscopy, bacteriology or histology -how to diagnose bladder tuberculosis? / E. Kulchavenya, **D. Kholto bin** // Urology. – 2014. – Vol. 84, № 4, Suppl. – P. 117.
33. Kulchavenya, E. Diseases masking and delaying the diagnosis of urogenital tuberculosis / E. Kulchavenya, **D. Kholto bin** // Ther. Adv. Urol. – 2015. – № 6. – P. 331-338.
34. Kulchavenya, E. Prostate tuberculosis as predisposition for prostate cancer / E. Kulchavenya, **D. Kholto bin** // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 1.
35. Kulchavenya, E. Challenges in urogenital tuberculosis / E. Kulchavenya, **D. Kholto bin**, S. Shevchenko // World J. Urol. – 2020. – № 1. – P. 89-94.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВЛТ	– внелегочный туберкулез
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДФО	– Дальневосточный федеральный округ
КСТ	– костно-суставной туберкулез
МБТ	– микобактерия туберкулеза
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПТТ	– противотуберкулезная терапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СФО	– Сибирский федеральный округ
ТМП	– туберкулез мочевого пузыря
ТНК	– туберкулезная нефункционирующая почка
ТПЛУ	– туберкулез периферических лимфатических узлов.
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование простаты
УГТ	– уrogenитальный туберкулез
ЦНС	– центральная нервная система
ЭЛУТ	– эффективность лечения уrogenитального туберкулеза