

На правах рукописи

Холтобин Денис Петрович

ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

14.01.16 – Фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2013

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Кульчавеня Екатерина Валерьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Корецкая Наталья Михайловна
(Красноярский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО)

доктор медицинских наук, доцент Мордык Анна Владимировна
(Омская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии)

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Защита состоится «_____» _____ 2013 г. в «_____» час. на заседании диссертационного совета Д 208.062.01, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52 тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «_____» _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Туберкулёз внелёгочных локализаций, несмотря на малые абсолютные числа заболевших, играет существенную роль во фтизиатрии (Figueiredo A.A., 2010; Нерсисян А.А., 2010). В настоящее время туберкулёз мочеполовой системы (ТМС) стоит на первом месте в структуре заболеваемости внелёгочным туберкулёзом в странах с высоким уровнем заболеваемости и на третьем месте – в странах, благополучных по туберкулёзу (Kulchavenya E., 2010).

В структуре впервые выявленных форм ТМС преобладают запущенные и осложнённые процессы (Бабенко М.Ф., 2011). Дифференциальный диагноз туберкулёза мочевой системы сложен в силу отсутствия патогномоничных клинических симптомов и характерной рентгенологической картины на ранних этапах (Huang C.T. et al., 2010). Около 50 % больных нефротуберкулёзом (НТ), выявленным посмертно, имели симптомы, но только у 18 % больных диагноз был установлен при жизни (Medlar E.M. et al., 1949).

Туберкулёз мочевого пузыря (ТМП) – одно из самых тяжёлых осложнений НТ, причиняющее пациенту наибольшие страдания, резко снижающее качество его жизни и плохо поддающееся терапии. Инвалидизация при ТМС составляет до 36,4 %, причём в трети случаев причиной этого является туберкулёз мочевого пузыря (Нерсисян А.А., 2010). Если на первых стадиях ТМП может быть излечен консервативно, то 4-я стадия требует хирургического вмешательства – создания искусственного мочевого пузыря. Спастический микроцистис (3-я стадия) является пограничным состоянием, склонным к трансформации в истинный микроцистис (фиброзное сморщивание мочевого пузыря до размеров «напёрстка», по образному выражению K. Aswathaman (2008), означающий инвалидизацию пациента.

В литературе описаны хирургические пособия, применяющиеся при туберкулёзном микроцистисе как паллиативные (Зубань О.Н., 2008), так и радикальные (Mochalova T.P., 1997; Довлатян А.А. 2008; Singh V., 2011). Однако опыт их применения скуден, до сих пор не разработаны показания и

противопоказания к цистэктомии с последующей кишечной пластикой у больных туберкулёзным микроцистисом, не оценена возможность применения у них современных технологий цистэктомии, разработанных для рака мочевого пузыря.

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики и лечения больных туберкулёзом мочевого пузыря.

Задачи

1. Изучить клиническую картину современного туберкулёза мочеполовой системы в эпидемически неблагополучном регионе; выявить дифференциально-диагностические критерии туберкулёза мочевого пузыря.
2. Обосновать и разработать схему этиопатогенетической терапии для больных туберкулёзом мочевого пузыря 3-й стадии, оценить ее эффективность.
3. Установить диагностическую ценность патоморфологического исследования биоптатов при туберкулёзе мочевого пузыря 4-й стадии.
4. Изучить возможность применения методики кишечной пластики мочевого пузыря по Штудеру при туберкулёзе мочевого пузыря 4-й стадии; определить показания и противопоказания к выполнению операции.

Научная новизна. Выявлены клинические свойства, характерные для ТМС в период эпидемического неблагополучия и растущей лекарственной резистентности возбудителя. Установлена гендерно-возрастная неоднородность ТМС, зависящая от формы процесса. Бактериологическая верификация получена у 38 % больных. Определены основные диагностические критерии туберкулёзного цистита, сформулирована диагностическая матрица для врача общей лечебной сети, позволяющая своевременно выявить это заболевание.

Обоснованно показана необходимость включения в комплекс этиопатогенетического лечения больных ТМП 3-й стадии троспия хлорида, что позволяет предотвратить формирование микроцистиса (патент РФ № 2372910 от 2008 г.). На основании сопоставления клинических проявлений и патоморфологических находок при ТМП установлено, что по мере прогрессирования туберкулёз мочевого пузыря утрачивает признаки

специфического воспаления; патоморфологическая верификация туберкулёза мочевого пузыря в стадии микроцистита получена в 11,8 % случаев.

Показана возможность выполнения и высокая эффективность методики формирования искусственного мочевого пузыря из кишечного сегмента по Штудеру у больных ТМП 4-й стадии. Определены показания и противопоказания к реконструктивно-восстановительным операциям при микроцистите.

Положения, выносимые на защиту

1. Для современного течения туберкулёза мочевой системы характерно торпидное течение с полиморфной (вариабельной) симптоматикой. В клиническом проявлении туберкулёза мочевого пузыря преобладает учащённое мочеиспускание, боль при наполнении мочевого пузыря, тотальная макрогематурия. Наличие упорной дизурии у больного урогенитальным туберкулёзом может трактоваться как туберкулёз мочевого пузыря, несмотря на отсутствие микобактериурии и специфических патоморфологических изменений в биоптате.

2. Стандартная химиотерапия больных туберкулёзом мочевого пузыря вследствие избыточного фиброзирования при заживлении туберкулёзного воспаления не эффективна у 55,6 % больных; у 14,8 % больных формируется микроцистит. Применение модифицированной этиопатогенетической терапии позволяет предотвратить сморщивание мочевого пузыря и повышает частоту выздоровления до 82,8 %.

3. Патоморфологическая картина туберкулёза мочевого пузыря 4-й стадии характеризуется фиброзом и массивным воспалением без признаков специфичности с преобладанием лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрации.

4. Больным туберкулёзом мочевого пузыря 4-й стадии показана цистэктомия с последующим формированием искусственного мочевого пузыря из сегмента кишки при снижении ёмкости мочевого пузыря до 100 мл, или, при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), – до 150 мл.

Стандартная для рака мочевого пузыря методика кишечной пластики по Штудеру эффективна при туберкулёзе мочевого пузыря 4-й стадии.

Практическая значимость работы. Сформулирована диагностическая матрица, основанная как на субъективных (жалобы пациента), так и на объективных критериях, которая позволяет повысить эффективность своевременного распознавания туберкулёзного цистита.

Предложен модифицированный метод этиопатогенетического лечения больных туберкулёзным циститом 3-й стадии, позволяющий предотвратить сморщивание мочевого пузыря, и двукратно повысить частоту излечения.

Сформулированы показания и противопоказания к хирургическому лечению больных туберкулёзом мочевого пузыря 4-й стадии, подробно описана техника их выполнения, даны рекомендации по предоперационной подготовке и послеоперационному ведению.

Апробация работы. Материалы диссертационного исследования доложены на Учёном Совете Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза (2010, 2011, 2012), на междисциплинарной конференции «Особенности лечения урогенитальных инфекций в зоне эпидемии туберкулёза» (Иркутск, 2011), на 10-й юбилейной научно-практической конференции урологов Сибири (Белокуриха, 2011), на научно-практической конференции «Модернизация фтизиатрии» (Екатеринбург, 2011), на конгрессе European Respiratory Society (Амстердам, 2011), на конгрессе Société Internationale d'Urologie (Берлин, 2011), на 1 конгрессе урологов Сибири (Кемерово, 2012), на XII съезде Российского общества урологов (Москва, 2012).

Внедрение результатов исследования. Методика лечения больных ТМП 3-й стадии внедрена в урогенитальной клинике Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза, в Новосибирском областном противотуберкулёзном диспансере (ОПТД), в Омском областном противотуберкулёзном диспансере (ОПТД); включена в цикл лекций на факультете последипломного образования врачей Новосибирского государственного медицинского университета и Омской государственной

медицинской академии. Хирургическая коррекция микроцистиса внедрена в урогенитальной клинике Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 9 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, 9 – в зарубежной печати, монография и 3 главы в монографии.

Структура и объём диссертации. Материал диссертации изложен на 150 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 14 таблицей и 31 рисунками. Список литературы включает 208 источников, в том числе 135 зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза; выполнено на базе урогенитального отделения Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза и Новосибирского областного противотуберкулёзного диспансера.

Объект исследования – больные ТМС люди (211 пациентов), а также пациенты с неспецифическими урологическими заболеваниями (207 больных).

Для решения первой задачи проведено ретроспективное когортное исследование. Были проанализированы амбулаторные карты 131 больного, находящегося на диспансерном учёте в Новосибирском ОПТД в 2009 – 2011 гг. по поводу ТМС. Для выявления дифференциально-диагностической ценности разных видов нарушения мочеиспускания провели сравнительный анализ структуры дизурии у 35 больных нефротуберкулёзом и у 35 больных острым неспецифическим циститом.

Для решения второй задачи было выполнено рандомизированное проспективное контролируемое открытое исследование, в которое включили 56 впервые выявленных больных ТМС, осложнённым туберкулёзом мочевого пузыря 3-й стадии. Основная группа (29 больных) получала разработанную нами модифицированную этиопатогенетическую терапию (МЭПТ), защищённую патентом России (№ 2372910 от 2008 г.), включающую приём изониазида, рифампицина, пиразинамида, ПАСК и офлоксацина в сочетании с тропия хлоридом. Группа сравнения (27 больных) получала стандартное лечение по приказу № 109 МЗ РФ от 2003 г. Эффективность определяли в две критические точки: через три месяца от начала лечения (после окончания приёма тропия хлорида) и по завершении всего курса терапии, когда оценивали исходы ТМП (излечение, развитие посттуберкулёзной цисталгии, формирование микроцистиса).

Для решения 3-й задачи провели сравнительный анализ цистоскопической и патоморфологической картины у 190 больных, госпитализированных в урогенитальную клинику Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза для дифференциальной диагностики и/или лечения урогенитального туберкулёза.

Для решения 4-й задачи были включены 24 пациента с ТМП 4-й стадии, 21 из них были оперированы. Женщинам выполняли цистэктомию, мужчинам – цистэктомию и цистпростатэктомию. Формирование искусственного мочевого пузыря производили из сегмента подвздошной кишки по методу Штудера с выполнением уретерально-кишечных анастомозов по Несбиту или Уоллесу. У оперированных больных проведен сравнительный анализ патоморфологической картины операционного материала и биоптатов мочевого пузыря, полученных до операции.

Методы исследования больных. При анализе амбулаторных карт и ретроспективном изучении историй болезни учитывали пол, возраст пациента, характер клинического проявления заболевания, наличие бактериовыделения, длительность заболевания.

Обследование пациентов из второго блока исследования включало стандартные клинические анализы мочи и крови, бактериологические тесты, лучевые методы диагностики, цистоскопию. Биоптаты мочевого пузыря направляли на патоморфологическое исследование, посев на микобактерию туберкулёза (МБТ), исследование на МБТ методом полимеразной цепной реакции. Уродинамические показатели анализировали при помощи урофлоуметрии.

Статистический метод. Статистический анализ данных выполнялся путем визуального анализа частот выявления того или иного диагноза и (или) симптомов для групп пациентов разного пола и возраста, представленных в категоризованных графиках и круговых диаграммах. Оценивание статистической значимости пропорций и различий на основе Т-теста ($p < 0,05$) осуществляли в программе STATISTICA. Учитывая, что исследование проводилось на выборках малого размера и в большинстве случаев распределение в них не являлось нормальным, для осуществления статистического анализа также был использован непараметрический тест χ^2 . Когда число наблюдений было невелико, использовали точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая и гендерно-возрастная характеристика больных туберкулёзом мочеполовой системы на современном этапе. Из 131 больного ТМС из контингентов Новосибирского ОПТД у 88 (67,2 %) был диагностирован изолированный нефротуберкулёз, у 33 (25,2 %) – туберкулёз мужских половых органов, еще у 10 (7,6 %) мужчин было сочетание полового туберкулёза с НТ. Таким образом, НТ был выявлен у 75 % пациентов, причём доля запущенного процесса составила 54,0 %. В целом в структуре ТМС преобладали мужчины – 61,8 % ($p < 0,05$), однако изолированным НТ несколько чаще болели женщины – 56,8 % ($p > 0,05$). У лиц младшего возраста диагностировали преимущественно малые формы НТ. Напротив, среди больных с распространёнными деструктивными формами НТ преобладали

лица старше 40 лет ($p < 0,05$), что отражает патогенез туберкулёза почек – медленное прогрессирующее течение заболевания.

В общей когорте больных ТМС у 12,2 % пациентов отмечено бессимптомное течение (среди больных изолированным НТ таковых было 15,9 %). Каждый третий пациент с НТ предъявлял жалобы на боль в поясничной области и учащённое болезненное мочеиспускание (соответственно 35,2 % и 39,8 %), у 17 % присутствовали симптомы интоксикации, у 9,1 % – почечная колика, у 7,9 % – макрогематурия. Микобактериурия при изолированном НТ выявлена в 31,8 %. Туберкулёзный орхоэпидидимит развился остро у 35,7 % больных, гемоспермия отмечена у 7,1 %, дизурия – у 35,7 %. Основные жалобы при туберкулёзе простаты – боль в промежности (31,6 %), учащённое болезненное мочеиспускание (также 31,6 %), гемоспермия (26,3 %), МБТ в секрете простаты / эякуляте у больных половым туберкулёзом мужчин обнаружена в 10,5 % случаев.

При анализе структуры дизурических явлений при неспецифическом цистите (НЦ) у 35 больных и 35 больных ТМП установлены достоверные различия. Острое начало заболевания характерно для НЦ (100 %) и редко (5,7 %) встречается при ТМП ($p < 0,001$). Постоянную боль в области мочевого пузыря отмечали 20,0 % больных НЦ и 94,3 % больных ТМП ($p < 0,01$). Макрогематурию чаще регистрировали при ТМП (31,4 %), чем при НЦ (5,7 %), $p < 0,05$. Напротив, терминальная гематурия была нехарактерна для ТМП и присутствовала у половины больных НЦ (51,4 %), $p < 0,001$. Все больные НЦ отмечали императивные позывы и никто – при ТМП ($p < 0,001$).

Консервативная терапия больных туберкулёзом мочевого пузыря. Эффективность МЭПТ оценивали у 29 больных ТМП 3-й стадии (основная группа), сопоставив её с таковой у 27 идентичных больных, получавших стандартное лечение (группа сравнения). Через 3 месяца (первая критическая точка) в основной группе наступила негативация мочи у всех пациентов, частота мочеиспускания уменьшилась в 4,3 раза, объём мочевого пузыря увеличился в 4,7 раза. В группе сравнения у 1 пациентки сохранялась

микобактериурия, отмечалась достоверно худшая динамика со стороны как субъективных, так и объективных показателей.

По завершении курса терапии (вторая критическая точка) излечение было достигнуто в группе сравнения у 44,4 %, у 40,8 % развилась цисталгия, а у 14,8 % сформировалось фиброзное сморщивание мочевого пузыря, потребовавшее органоуносящей операции с последующим реконструктивно-восстановительным пособием. В основной группе на фоне оптимального подбора противотуберкулёзных препаратов с адаптированным к зоне поражения методом доставки в сочетании с патогенетически обоснованным приёмом м-холинолитиков частота излечения достигла 82,8 %. Ни у одного больного не сформировался микроцистис. Тем не менее, даже такая комплексная терапия всё же привела у 17,2 % больных к развитию синдрома болезненного мочевого пузыря (посттуберкулёзной цисталгии).

Хирургическое лечение больных туберкулёзом мочевого пузыря 4-й стадии. Поздняя диагностика ТМП, когда консервативная терапия заведомо неэффективна, обусловлена в значительной степени отсутствием характерной цистоскопической картины, а также изменением патоморфологической картины. Для подтверждения этой гипотезы мы провели сравнительный анализ цистоскопической и патоморфологической картины у 190 больных, госпитализированных в урогенитальную клинику Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза для дифференциальной диагностики и/или лечения ТМС. Цистоскопическая картина отражена в таблице.

Несмотря на то, что выявлены достоверные различия в цистоскопических характеристиках при неспецифической патологии и туберкулёзе, признаков, безусловно специфичных для ТМП, не установлено. При исследовании биоптатов мочевого пузыря обнаружена полиморфность патоморфологической картины и отсутствие специфических изменений; лишь в 11,8 % были обнаружены многоядерные клетки Пирогова-Лангханса; в большинстве случаев присутствовали лимфоцитарная инфильтрация и фиброз.

Таблица – Результаты цистоскопии у больных с дизурией, n = 190

Результаты цистоскопии	Неспецифическая патология (n = 172)		Туберкулёз мочевого пузыря (n = 18)	
	Абс.	%	Абс.	%
Снижен объём мочевого пузыря	27	15,7	18	100**
Буллёзный отёк	46	26,7	8	44,4**
Очаговая гиперемия	57	33,1	7	38,9
Диффузная гиперемия	32	18,6	5	27,8*
Контактные геморрагии	41	23,8	15	83,3**
Язвы слизистой	2	1,2	2	11,1**
Трабекулярность	78	45,3	12	66,7*
Деформация устьев	3	1,7	17	94,4**
Патологические образования на слизистой	9	5,2	0	0**

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$. Сумма % превышает 100 в каждой графе, так как одновременно учитывалось несколько признаков.

С 2007 по 2011 гг. в урогенитальную клинику Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза были госпитализированы 24 пациента с ТМП 4-й стадии, из них 21 больной был оперирован. Объем органосохраняющих операций был следующий: субтригональная цистэктомия – 12, супратригональная цистэктомия – 1, простая цистэктомия – 1, цистпростатэктомия – 5, радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией – 2. Длительность операции составила в среднем 285 минут, со средней кровопотерей 762 мл. Одновременно с цистэктомией 4 больным выполнена нефруретерэктомия. Патоморфологическое исследование операционного материала показало наличие трехслойных каверн с сохранением пиогенного слоя в почке при отсутствии признаков туберкулёзного воспаления в мочевом пузыре. У одной пациентки в нижней трети мочеточника, сопряжённой с мочевым пузырём, были найдены признаки активного туберкулёзного воспаления, а в мочевом пузыре, тем не менее, таковые отсутствовали.

Хороший результат хирургического лечения ТМП 4-й стадии был

достигнут у 17 (80,9 %) пациентов. Удовлетворительный результат был у 3 (14,2 %) больных. Плохой результат отмечен у 1 (4,7 %) пациента; у него развилось прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН), несмотря на отсутствие признаков ретенции мочевых путей и ПМР, при удовлетворительной ёмкости мочевого пузыря и наличии спонтанного мочеиспускания. Прогрессирование ХПН мы связываем с проведением антиретровирусной терапии по поводу ВИЧ-инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина урогенитального туберкулёза неоднородна, гендерно-возрастная характеристика и структура жалоб зависят от формы процесса. В общей когорте больных ТМС у 12,2 % отмечено бессимптомное течение (среди больных изолированным НТ – у 15,9 %). Ведущей жалобой является боль в поясничной области (35,2 %), нарушение мочеиспускания (39,8 %). Микобактериурия выявлена у 31,8 % больных. Наиболее частой маской мочевого туберкулёза является рецидивирующий цистит.

2. В отличие от неспецифического цистита, для которого характерно острое начало, учащённое мочеиспускание, странгурия, терминальная гематурия, кратковременность симптомов, при ТМП расстройства мочеиспускания длительные, преобладающими симптомами являются поллакиурия, прогрессирующее снижение ёмкости мочевого пузыря, умеренной интенсивности боль, не связанная с актом мочеиспускания.

3. Патоморфологическая верификация ТМП возможна лишь в 11,8 % случаев; отсутствие гистологических признаков специфического воспаления в биоптате или операционном материале не исключает диагноз.

4. Модифицированная этиопатогенетическая терапия больных ТМП 3-й стадии повышает эффективность лечения по сравнению со стандартной методикой на 38,4 % и позволяет предотвратить сморщивание мочевого пузыря.

5. Показаниями к цистэктомии с последующим формированием искусственного мочевого пузыря из сегмента кишки являются: ёмкость

мочевого пузыря 100 мл и менее, резистентность к терапии антимускариновыми препаратами; ёмкость мочевого пузыря 150 мл и менее при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. Противопоказанием к хирургическому вмешательству является терминальная стадия ХПН и декомпенсация интеркуррентных заболеваний.

6. Цистэктомия с последующей илеоцистопластикой по Штудеру восстанавливает физиологическую ёмкость искусственного мочевого пузыря и адекватное самостоятельное мочеиспускание у 80,9 % больных ТМП 4-й стадии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика ТМП в учреждениях общей лечебной сети должна основываться на тщательном изучении эпидемического анамнеза, проведении оптимальной терапии больным с нарушением мочеиспускания, выполнении рекомендуемого комплекса дифференциально-диагностических манипуляций.

2. При ТМП 3-й стадии показано назначение тропия хлорида по 7,5 – 15 мг в день в течение 3 месяцев. Отсутствие эффекта свидетельствует о переходе заболевания в 4-ю стадию и является показанием к хирургическому вмешательству.

3. Показаниями к цистэктомии с последующим формированием искусственного мочевого пузыря из сегмента кишки являются: ёмкость мочевого пузыря 100 мл и менее, резистентность к терапии антимускариновыми препаратами, ёмкость мочевого пузыря 150 мл и менее при наличии ПМР. Хирургическое вмешательство противопоказано при терминальной стадии ХПН и декомпенсация интеркуррентных заболеваний. Цистэктомия при ТМП должна быть максимально радикальной с удалением всех фиброзно-измененных тканей, у мужчин сопровождаться удалением предстательной железы. Искусственный мочевой пузырь должен быть ортотопическим; его формирование при ТМП особенностей не имеет и выполняется по стандартной методике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Холтобин Д.П.**, Кульчавеня Е.В. Хирургическое лечение больных туберкулёзом мочевого пузыря: **монография** // Германия: Palmarium Academium Publishing, 2013. – 61с.
2. Кульчавеня Е.В. Туберкулёз мочевого пузыря / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, **Д.П. Холтобин** // Болезни мочевого пузыря : **монография** // под ред. Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2012. – С.68-86.
3. Кульчавеня Е.В. BCG-терапия при раке мочевого пузыря: плюсы и минусы / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Болезни мочевого пузыря : **монография** // под ред. Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2012. – С.125-141.
4. Кульчавеня Е.В. Влияние микобактерии туберкулёза разных видов на мочевой пузырь / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // Болезни мочевого пузыря : **монография** // под ред. Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2012. – С.142-148.
5. Кульчавеня Е.В. Динамика эпидемической ситуации по внелёгочному туберкулёзу в Сибири и на Дальнем Востоке / Е.В. Кульчавеня, И.И. Жукова, Е.В. Брижатюк, О.В. Буланова, В.Т. Хомяков, **Д.П. Холтобин** // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** – 2011. – № 2. – С. 143- 147.
6. Кульчавеня Е.В. Туберкулёз мочевого пузыря: консервативное и хирургическое лечение / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин**, Е.В. Брижатюк // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2011. – № 2. – С. 83-86.
7. Кульчавеня Е.В. Сравнительное изучение эффективности 2-, 3- и 4-стаканного тестов у больных хроническим простатитом / Е.В. Кульчавеня, А.П. Азизов, Е.В. Брижатюк, А.А. Бреусов, **Д.П. Холтобин** // **Урология.** –2011. – № 6. – С.57-61.
8. Кульчавеня Е.В. Лечение больных туберкулёзом мочеполовой системы /Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, С.П. Фатеев, В.М. Куксин, М.Н. Щербань, **Д.П. Холтобин** // **Туберкулёз и болезни лёгких.** – 2010. –

№ 11.– С. 52-56.

9. Кульчавеня Е.В. BCG-терапия при раке мочевого пузыря – плюсы и минусы / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // **Урология**. – 2012. - №3. – С.62-66.

10. **Холтобин Д.П.** Два наблюдения сморщивания мочевого пузыря под воздействием микобактерий туберкулёза разного вида / **Д.П. Холтобин**, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, П.Н. Филимонов // **Урология**. – 2012. – №3. – С.44-47.

11. **Холтобин Д. П.** Ятрогенный туберкулёз мочевого пузыря / **Д. П. Холтобин**, Е.В. Кульчавеня // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2012. – № 6. Электронный ресурс: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=867).

12. Кульчавеня Е. В. Структура уротуберкулёза в Новосибирской области / Е.В. Кульчавеня, **Д.П. Холтобин** // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2012. – № 6. Электронный ресурс: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=884).

13. Кульчавеня Е.В. Маски урогенитального туберкулёза / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, **Д.П. Холтобин**, А.В. Осадчий, В.Т. Хомяков, А.А. Баранчукова // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулёзной службы в Российской Федерации: Материалы I Конгр. Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». – СПб, 2012. – С.30.

14. Кульчавеня Е.В. Клинический патоморфоз нефротуберкулёза / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, **Д.П. Холтобин**, А.В. Осадчий, В.Т. Хомяков // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулёзной службы в Российской Федерации: Материалы I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». – СПб, 2012. – С.28.

15. **Холтобин Д.П.** Результаты морфологического исследования операционного материала у больных с нефротуберкулёзом, осложнённым туберкулёзом мочевого пузыря / **Д.П. Холтобин**, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, И.М. Лазарев // Материалы пленума Российского общества урологов. – Краснодар, 2010. – С. 220-221.

16. **Холтобин Д.П.** Илеоцистопластика у больных туберкулёзом мочевого пузыря / **Д.П.Холтобин**, Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков, И.М. Лазарев // Современные аспекты урологии, онкоурологии : сборник тез. IX межрег.науч-практ. конф. урологов Сибири. – Красноярск, 2010.– С. 311-312.
17. **Kholtobin D.** Masks of kidney tuberculosis / **D.Kholtobin**, E.Kulchavenya // ERS annual Congress, Amsterdam, 2011. – 496s. – P.2693.
18. Kulchavenya E. Urogenital tuberculosis in Siberia / E.Kulchavenya, M.Kulchavenya, **D.Kholtobin** // Urology. – 2011. – Vol. 78, suppl 3A. – P224. – UP-01.118.
19. Kulchavenya E, **Kholtobin D**, Filimonov P (2012) Natural and Iatrogenic Bladder Tuberculosis: Two Cases.MycobacDis 2:110.doi:10.4172/2161-1068.1000110
20. Kulchavenya E. Bladder Tuberculosis: How to Prevent Complications / E. Kulchavenya, **D. Kholtobin**, E. Brizhatyuk // Urology. – Vol.80. Suppl. 3A. – Sept.2012. – P.153.
21. Kulchavenya E. Dynamics in Clinical Features of Kidney Tuberculosis / E. Kulchavenya, E. Brizhatyuk, **D. Kholtobin**, A. Osadchiy, V. Khomyakov // Urology. – Vol.80. Suppl. 3A. – Sept. 2012. – P.236.
22. Kulchavenya E. Treatment of Female Post Tuberculous Cystalgia / E. Kulchavenya, E. Brizhatyuk, **D. Kholtobin** // Urology. – Vol.80.Suppl 3A. – Sept.2012. – P.337
23. Kulchavenya E. Why We Miss Urogenital Tuberculosis / E.Kulchavenya, E. Brizhatyuk, **D. Kholtobin**, A. Osadchiy, V. Khomyakov // Urology. – Vol. 80. Suppl. 3A. – Sept. 2012. – P.525.
24. Kulchavenya E. Clinical Features of Male Genital Tuberculosis in Siberia / E. Kulchavenya, **D. Kholtobin** // Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. – 2012. – 9(5). – P.363.
25. Kulchavenya E. Improved diagnostics of chronic inflammatory prostatitis / E. Kulchavenya, A. Azizoff, E.Brizhatyuk, V. Khomyakov, **D. Kholtobin**, A. Breusoff, K.G. Naber // Minerva urologica e nefrologica. –2012.–64.–P.273-278.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МБТ	микобактерия туберкулёза
НЦ	неспецифический цистит
НТ	нефротуберкулёз
ОПТД	областной противотуберкулёзный диспансер
ПМР	пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ТМС	туберкулёз мочеполовой системы
ТМП	туберкулёз мочевого пузыря
ХПН	хроническая почечная недостаточность