

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шевченко Сергей Юрьевич

**СКРИНИНГ И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА
МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Екатерина Валерьевна Кульчавеня

Новосибирск 2017 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мире, в России и в Сибири.....	15
1.2 Трудности диагностики мочевого туберкулеза.....	26
1.3 Клинические проявления туберкулеза мочеполовой системы.....	30
1.4 Современные возможности диагностики мочевого туберкулеза.....	31
1.5 Ошибки в диагностике мочевого туберкулеза.....	36
1.6 Кожные и провокационные пробы в диагностике мочевого туберкулеза.....	37
1.7 Социальное значение туберкулеза внелегочных локализаций.....	39
1.8 Ко-инфекция ВИЧ при внелегочных формах туберкулеза.....	41
1.9 Резюме.....	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	47
ГЛАВА 3 СТРУКТУРА И УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕЛЕГочНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ПОЛОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ МОЧЕПОЛОВОМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СРОКИ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ЭПИДЕМИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ (СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ).....	58
3.1 Заболеваемость внелегочным туберкулезом и ее структура в Сибирском федеральном округе и Дальневосточном федеральном округе с 2005 по 2015 годы.....	58
3.2 Структура заболеваемости, клиническая и половозрастная характеристика больных мочевого туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах.....	66
3.2.1 Определение и классификация мочевого туберкулеза.....	66
3.2.2 Структура мочевого туберкулеза.....	67

3.2.3 Структура нефротуберкулеза.....	69
3.2.4 Структура полового туберкулеза.....	74
3.2.5 Генерализованный мочеполовой туберкулез.....	76
3.2.6 Половая структура урогенитального туберкулеза.....	76
3.2.7 Диагностика и хирургическое лечение мочеполового туберкулеза.....	78
3.3 Структура заболеваемости изолированными внелегочными формами туберкулеза в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции в Новосибирской области с 2015 по 2016 годы.....	92
3.4 Резюме.....	98
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ, МАСКИРУЮЩИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ ТУБЕРКУЛЕЗ. НЕОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЙ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА.....	
4.1 Структура инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на амбулаторном приеме поликлиники.....	100
4.2 Неоптимальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой ситемы как причина поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря.....	109
4.3 Пути выявления туберкулеза предстательной железы.....	114
4.4 Экстракорпоральное ударно-волновое воздействие в диагностике инфильтративного туберкулеза предстательной железы.....	116
4.5 Резюме.....	119
ГЛАВА 5 ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НАСТОРОЖЕННОСТИ (INDEX SUSPICION) В ОТНОШЕНИИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У СПЕЦИАЛИСТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ.....	
5.1 Уровень знаний особенностей клинической картины, ранней диагностики мочеполового туберкулеза врачами разных специальностей	121

(урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры).....	121
5.2 Выбор эмпирической антимикробной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевой системы врачами разных специальностей.....	125
5.2.1 Выбор препаратов для эмпирической антимикробной терапии больных острым циститом.....	126
5.2.2 Выбор препаратов для эмпирической антимикробной терапии больных хроническим циститом.....	127
5.2.3 Выбор препаратов для эмпирической антимикробной терапии больных пиелонефритом.....	129
ГЛАВА 6 ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИАСКИНТЕСТА В КАЧЕСТВЕ СКРИНИНГОВОГО МЕТОДА В ОТНОШЕНИИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА.....	141
6.1 Чувствительность и специфичность диаскинтеста у больных активным мочеполовым туберкулезом, сравнение результатов с подкожной провокационной туберкулиновой пробой Коха.....	141
ГЛАВА 7 АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ.....	152
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	156
ВЫВОДЫ.....	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	167
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	192
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЁЗ».....	198
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ВОПРОСЫ АНКЕТЫ НА ТЕМУ «ВЫБОР	

ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ».....	204
--	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Мочеполовой туберкулез (МПТ) остается во многом нерешенной проблемой. В настоящее время не известна истинная эпидемическая ситуация по МПТ. Его доля в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза колеблется от 8 до 48 %. Анализ половозрастной структуры МПТ также демонстрирует нестабильность в отличие от туберкулеза органов дыхания (ТОД), скрининг и ранняя диагностика которого налажены хорошо [20]. В России среди впервые выявленных больных МПТ характерно преобладание осложнённых, запущенных форм, что говорит о дефектах диагностики. В 35–60 % случаев туберкулез мочеполовой системы был установлен на поздних стадиях, хотя многие пациенты длительное время находились под наблюдением поликлиник общей лечебной сети [87].

МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, а бактериологическое подтверждение диагноза в настоящее время не превышает 40 % [20; 71; 161]. Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы (ИВЗ МПС) – одна из наиболее частых «масок» мочеполового туберкулеза. Недостаточные знания и низкий уровень настороженности (*index suspicion*) в отношении МПТ у врачей общей лечебной сети, а как следствие – неоптимальная терапия урогенитальных инфекций (широкое использование антимикробных препаратов, обладающих туберкулостатическим действием), препятствует бактериологической и патоморфологической верификации туберкулеза мочеполовой системы, затрудняя раннюю диагностику данного заболевания.

Диагностика МПТ основана на идентификации возбудителя, обнаружении деструкции паренхимы почек или предстательной железы на рентгенограммах и/или характерной патоморфологической картины при исследовании биоптата или операционного материала, а также комплексе клинико-лабораторных и анамнестических данных, включая проведение провокационных проб [25]. Как

подтверждение, так и исключение урогенитального туберкулеза (необходимое при ряде урологических операций) представляет собой трудную задачу, требующую длительного стационарного обследования.

Для скрининга лиц, инфицированных/больных туберкулезом, применяют внутрикожную туберкулиновую пробу Манту и диаскинтест (ДСТ). Диаскинтест позволяет дифференцировать поствакцинную аллергию и латентный туберкулез, имеет высокую чувствительность и специфичность, широко используется во фтизиатрии и фтизиопедиатрии [10]. Однако его эффективность в отношении больных МПТ не определена. Поиск в системах e.library, pubmed по сопоставлению результатов ДСТ с традиционными пробами у больных МПТ не обнаружил ни одной работы.

Таким образом, скрининг и своевременное распознавание урогенитального туберкулеза представляет сложную клиническую и организационную задачу, и является не только важной медицинской, но и социально-экономической проблемой.

Степень разработанности темы исследования

Мочеполовой туберкулез характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномоничных симптомов, что существенно затрудняет его распознавание [20; 71; 161].

В настоящее время имеется ряд работ, посвященных вопросам изучения ранней диагностики МПТ.

Нерсесян А. А. в докторской диссертации [42] показал, что информативность экскреторной урографии и ультразвукового исследования (УЗИ) при туберкулезе почек составляет 80,3 %. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяет с достоверностью 93,3 % оценить анатомо-функциональное состояние верхних мочевых путей при туберкулезе органов мочевой системы и визуализировать сосудистое русло почки. Это, в свою очередь, позволяет установить правильный топический диагноз, оценить функциональные резервы пораженного органа и выработать оптимальную

тактику ведения больного. Структурные изменения, зафиксированные при мультиспиральной компьютерной томографии, в 100 % случаев совпадают с данными патоморфологического исследования. Однако лучевые методы диагностики информативны только при сформировавшейся деструкции/полости; МСКТ в ряде регионов ограничено доступна и не входит в алгоритм рутинной диагностики на амбулаторном этапе.

Леявин К. Б. [32] установил, что пункционная биопсия при узловых образованиях предстательной железы обладает высокой информативностью в диагностике туберкулеза предстательной железы (ТПЖ) в случае дополнения морфологического исследования посевом смывов с пункционной иглы и биоптата на специальные питательные среды. Но интервенционные методы имеют ограниченное применение; в мире ежегодно регистрируют до 1 млн серьезных осложнений, в том числе летальных, от биопсии предстательной железы.

Уртенев Р. Х. [74] показал высокую эффективность разработанного комплекса организационных мероприятий, в том числе рационального выделения групп риска по развитию МПТ, в учреждениях общей лечебной сети Ставропольского края, внедренных с 2006 года для обеспечения своевременного выявления МПТ. Усовершенствование системы привело к повышению показателя заболеваемости МПТ с 2007 года, что авторы связывают с отражением истинной эпидемиологической ситуации в крае, а также к изменению структуры клинических форм туберкулеза почек – выявлению заболевания на ранних стадиях.

Русановская Г. Ф. [64] проанализировала современное состояние ранней диагностики туберкулеза у женщин репродуктивного периода в Нижегородской области. Автор выделила четыре основных группы факторов, определяющих повышенный риск заболевания половым туберкулезом; рекомендует шире применять маммографическое обследование.

Согласно действующему приказу № 932н от 15 ноября 2012 года Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»,

при подозрении на туберкулез внелегочной локализации в медицинских организациях проводится обследование, включающее общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи); инструментальные методы (рентгенологическое, томографическое, ультразвуковое или специальное, с учетом пораженного органа); осмотр врачом-специалистом в зависимости от локализации предполагаемого очага туберкулеза; исследование биологического материала (моча, ликвор, пунктат, гной, отделяемое свищей, выпот) на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методами микроскопии и посева, а также морфологические исследования: цитологические и гистологические.

Однако информативность бактериологического исследования мочи, тем более после курса неоптимальной антибактериальной терапии по поводу ИВЗ МПС, под маской которой протекает МПТ, низка. Для проведения патоморфологического исследования необходимы интервенционные вмешательства, что не позволяет рассматривать данный метод как скрининговый.

Остается не изученной проблема оценки настороженности врачей общей лечебной сети в отношении МПТ. Не известна истинная структура заболеваемости, клиническая и половозрастная характеристика больных МПТ. Эффективность применения аллергена туберкулезного рекомбинантного как скринингового метода в отношении больных МПТ не определена.

Цель исследования

Определить причины позднего выявления мочевого туберкулеза и разработать методологию его своевременной диагностики.

Задачи исследования

1. Изучить уровень и структуру заболеваемости внелегочным туберкулезом, зависимость структуры от ВИЧ-инфицирования; определить сроки диагностики мочевого туберкулеза в эпидемически неблагополучных регионах.

2. Изучить особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, маскирующих мочеполовой туберкулез.

3. Определить уровень настороженности (index suspicion) в отношении мочевого туберкулеза у специалистов различного профиля.

4. Определить возможность использования диаскинтеста в качестве скринингового метода в отношении мочевого туберкулеза.

5. Разработать методику диагностики инфильтративного туберкулеза предстательной железы посредством локального экстракорпорального ударно-волнового воздействия и оценить ее эффективность.

6. Разработать алгоритм ранней диагностики мочевого туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы.

Научная новизна

Впервые в дополнение к данным стандартных отчетных форм проведен учет и анализ таких параметров структуры МПТ в Сибирском (СФО) и Дальневосточном (ДФО) федеральных округах, как половая характеристика МПТ, клинические формы нефротуберкулеза (НТ) и туберкулеза гениталий. Определены средние сроки диагностики МПТ, выявлены объективные и субъективные причины несвоевременного распознавания уротуберкулеза. На примере Новосибирской области (НСО) впервые установлено влияние ВИЧ инфекции на структуру заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ).

Верифицирована связь между низкой настороженностью врачей общей лечебной сети в отношении МПТ с применением неоптимальной этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы (ИВЗ МПС) и несвоевременной диагностикой МПТ.

Впервые показана эффективность использования ДСТ в качестве скринингового метода при выявлении МПТ у взрослых, сопоставлены результаты чувствительности и специфичности ДСТ с провокационной пробой Коха с подкожным введением 50 туберкулезных единиц (ТЕ).

Впервые предложен новый метод диагностики инфильтративной формы туберкулеза предстательной железы (ТПЖ) и показана его эффективность (патент РФ №2617202).

Впервые разработан алгоритм ранней диагностики МПТ у больных с ИВЗ МПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Детальный анализ структуры заболеваемости ВЛТ и МПТ, изучение клинических форм НТ и туберкулеза половых органов позволил выявить объективные и субъективные причины несвоевременного распознавания уротуберкулеза в СФО и ДФО. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики МПТ у больных ИВЗ МПС, дающий возможность своевременного выявления данной патологии. Разработан новый эффективный метод диагностики инфильтративной формы ТПЖ, позволяющий выявить скрытые формы течения данного заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу разработки скрининга и раннего выявления туберкулеза мочеполовой системы. Гипотеза исследования: повышение уровня настороженности (*index suspicion*) врачей общей лечебной сети в отношении МПТ, применение оптимальных схем терапии ИВЗ МПС позволят заподозрить урогенитальный туберкулез на ранней стадии, когда возможно излечение консервативными методами. Оценка информативности методов ранней диагностики МПТ позволит сформулировать методические рекомендации для врачей по ведению пациентов, имеющих факторы высокой вероятности МПТ, и, тем самым, совершенствовать существующую систему скрининга и раннего выявления больных урогенитальным туберкулезом. В работе использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение), специальные (клинические, лабораторные, бактериологические, рентгенологические), математические методы (статистические). Исследование проводилось на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза и городской поликлиники № 26.

Все статистические расчеты выполнены в программе Statistica 8. Критерий χ^2 применен для сопоставления соотношений пациентов с теми или иными диагнозами, установления уровня заболеваемости разных полов, соотношений между положительными и отрицательными реакциями пробы Коха и ДСТ у разных групп больных, а также для обработки результатов опросов. Анализ временных изменений в уровне заболеваемости проведен на основе регрессионного анализа (General linear models, Simple regression), а также на основе использования χ^2 критерия. Различия считали существенными при $P < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Темп снижения заболеваемости внелегочным туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах существенно отстает от среднего по Российской Федерации. В последние годы структура заболеваемости внелегочным туберкулезом и клиническая структура мочевого туберкулеза значительно изменились, что создает дополнительные сложности дифференциальной диагностики.

2. Применение локального ударно-волнового воздействия (УВВ) в комплексной диагностике пациентов с подозрением на инфильтративную форму туберкулеза предстательной железы позволяет идентифицировать микобактерию туберкулеза (МБТ) в 71,4 %.

3. Низкая настороженность (index suspicion) среди врачей общей лечебной сети приводит к неоптимальному лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, что затрудняет своевременную диагностику мочевого туберкулеза.

4. Алгоритм ранней диагностики мочевого туберкулеза с использованием диаскинтеста в качестве скрининга позволяет оптимизировать маршрутизацию процесса.

Степень достоверности

Достоверность результатов определяется достаточным объемом изучаемых выборок, применением принципов, методов доказательной медицины, информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам.

Апробация результатов работы

Материалы диссертационного исследования доложены на: заседаниях Ученого Совета Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2013) и Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2016); на 2-ом Конгрессе урологов Сибири с международным участием (Томск, 2013); на Международной конференции «Урогенитальные инфекции и туберкулез» (Новосибирск, 2013); на 3-м Конгрессе урологов Сибири «Вопросы амбулаторной и эндоскопической урологии» (Новосибирск, 2014); на Региональной конференции «Гендерные особенности дизурии» (Новосибирск, 2014); на 3-й Межрегиональной конференции молодых ученых, организованной Новосибирским научно-исследовательским институтом туберкулеза, посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2015); на научно-практической междисциплинарной региональной конференции с международным участием «Туберкулез и другие урогенитальные инфекции как причина сексуальной дисфункции» (Новосибирск, 2015); на Заседании Дискуссионного клуба экспертов «Дифференциальная диагностика циститов» (Новосибирск, 2016); на 5-й Межрегиональной конференции молодых ученых, организованной Новосибирским научно-исследовательским институтом туберкулеза и посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и сотрудников ФБОУ

«Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201355230.

Внедрение результатов работы в практику

Метод диагностики инфильтративного ТПЖ внедрен в туберкулезное отделение для больных урогенитальным туберкулезом Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза. Алгоритм ранней диагностики МПТ используется в работе Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера (НОПТД), в Клиническом противотуберкулезном диспансере города Омска. Данные диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и научную работу кафедры туберкулеза факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 19 работах, из них 14 статей в журналах, включенных в перечень ВАК для публикаций основных материалов диссертации, получен патент на изобретение «Способ диагностики туберкулеза предстательной железы» (патент РФ № 2617202).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала, приложений. Список литературы представлен 231 источником, из которых 142 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты

проиллюстрированы 61 рисунком и 12 таблицами.

Личный вклад автора

Автор осуществил сбор первичной документации, сформировал базы данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил материалы для публикации и внедрения результатов в практику, сформулировал основные положения, выводы и подготовил диссертационную работу.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мире, в России и в Сибири

Отчёты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывают неизменный рост заболеваемости туберкулёзом, смертности и коморбидности с ВИЧ инфекцией [138]. В 2015 г. в мире заболело 10,4 млн человек, умерло от туберкулёза 1,4 млн человек, из них 0,4 млн были ВИЧ-инфицированы [138]. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в целом дотошно анализируется в регионах и экспертами ВОЗ, однако эпидемиологические показатели по ВЛТ остаются алогично парадоксальными [20; 25; 162; 163; 167], что объясняется как сложностью диагностики и нехваткой специалистов, так и разночтением основных понятий и классификаций [26–28].

Поэтому эпидемиологические показатели по ВЛТ имеют ограниченную достоверность [164]. Это связано с действующей системой диспансерного учета, предусматривающей регистрацию только по одной локализации туберкулеза, в первую очередь легочной, даже в случаях распространенных и генерализованных форм. Больной очаговым туберкулёзом легких и поликавернозным нефротуберкулёзом, осложненным микроцистисом, будет учитываться как больной туберкулёзом легких, хотя внелегочная локализация более серьезна и потенциально летальна [31; 45; 46].

Во-вторых, сказывается недостаток подготовленных кадров и ограниченные возможности лучевых и лабораторных методов диагностики в ряде регионов России [51]. Не только в России, но и в иностранной литературе подчеркивают важность проблемы ВЛТ, трудность диагностики, использование преимущественно суррогатных методов диагностики [157]. Верификация диагноза сложна, поскольку ВЛТ, как правило, олигобацилярен, бактериовыделение непостоянное, патоморфологическая картина изменчива

[159]. Асимптомная бактериурия также может препятствовать идентификации МБТ [3].

Внелегочный туберкулез может развиваться после травмы, которая является пусковым крючком при наличии латентной инфекции – еще в 1826 г. Лаеннек описал «бородавки прозектора» [61; 167]. Описаны 33 случая туберкулеза кожи, развившейся после акупунктуры в частной клинике Китая. В биоптатах изъязвлений была идентифицирована микобактерия типа «Пекин» [182].

До сих пор не ясно, что является провоцирующим фактором развития туберкулеза в том или ином органе. Фактором риска развития ВЛТ считается прием ингибиторов Tumor Necrosis Factor (TNF)- α по поводу ревматоидного артрита [91]. В группе повышенного риска находятся мигранты и пожилые люди, а также получавшие иммунотерапию по поводу поверхностного рака мочевого пузыря вакциной bacilli Calmette-Guérin (BCG) [170; 179]. Повышена вероятность развития ВЛТ, по мнению ряда авторов, при наличии следующих факторов: ВИЧ - инфекция, женский пол, онкозаболевания, прием кортикостероидов [187; 231]. Считают, что на долю ВЛТ приходится до 40 % среди всех форм туберкулеза, причем заболеванию более подвержены молодые женщины [97; 102; 175; 187]. ВЛТ чаще развивается у чернокожих, иммунокомпromетированных лиц. Больные после трансплантации органов также относятся к группе повышенного риска развития ВЛТ [192].

Наиболее частые локализации – лимфаденит, плеврит и туберкулез костей и суставов. Диагностика прочих форм ВЛТ, включая урогенитальный, несет дополнительные трудности из-за неспецифичности симптомов и низкой чувствительности диагностических тестов, включая культуральный и молекулярно-генетический [97; 102; 175].

Мультивариантный анализ показал, что ВЛТ чаще выявляли у женщин; курение, употребление алкоголя, контакт с больным туберкулезом органов дыхания и предшествующая BCG-вакцинация не были статистически связаны с заболеваемостью внелегочным туберкулезом [128].

Повышенный интерес к ВЛТ появился в связи с ростом заболеваемости [174]. В Японии наиболее часто диагностировали туберкулез плевры и лимфатических узлов [130]. Вместе с тем в Северной Америке мочеполовой туберкулез – редкое заболевание: за пять лет выявлено всего три случая [135].

МПТ обычно развивается в возрасте 20–40 лет, и не превышает 5 % среди всех форм внелегочного туберкулеза у детей. Тем не менее, при выявлении какого-либо образования в почке при наличии прочих факторов риска следует иметь в виду и нефротуберкулез [200].

Изучали случаи подтвержденного туберкулеза в Тайване за период с 2006 по 2011 гг. Из 14561 заболевшего у 1512 (10,3 %) был диагностирован ВЛТ, большая часть которого охватывала туберкулез плевры (63 %). Спектр ВЛТ существенно различался в зависимости от пола, возраста, проживания в городе или в сельской местности. Считают, что много случаев ВЛТ остаются невыявленными [144].

В 2012 г. на долю урогенитального туберкулеза в США приходилось всего 5 % среди всех внелегочных форм. Авторы подчеркивают, что почти всегда диагностика опаздывала на долгие годы [93; 101; 137].

Среди всех локализаций туберкулеза у иммунокомпрометированных лиц 15–20 % составляет ВЛТ, причем урогенитальный туберкулез стоит по частоте выявления на третьем месте [181]. Та же пропорция была найдена и другими авторами, которые подчеркивают, что рецидивирующий цистит с неэффективностью стандартного лечения – достаточное основание для того, чтобы заподозрить туберкулез [196].

Доля ВЛТ в США в период с 1992 по 2000 гг. колебалась от 25 до 41 %. Объясняют преимущественно иммуносупрессией, поскольку до 70 % ВИЧ-инфицированных имеют внелегочный туберкулез. В период эры синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) количество больных ВЛТ остается практически неизменным. Диагностика трудна, выделения *M. tuberculosis* редки. Структура ВЛТ была следующая: 43 % – туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ), 23 % – туберкулез плевры, 8 % – туберкулез

центральной нервной системы (ЦНС), 7 % – туберкулез костей и суставов (КСТ), 7 % – мочеполовой туберкулез и 12 % – прочие формы. У 171 пациента наблюдали сочетание туберкулеза органов дыхания и внелегочных локализаций, ВЛТ чаще болели мужчины (59 %), чуть менее половины (45 %) – чернокожие, каждый третий (31 %) был мигрант [127].

В 1993–2006 гг. в США среди 253299 заболевших туберкулезом у 18,7 % были диагностированы внелегочные формы в следующей пропорции: туберкулез лимфатических узлов – 40,4 %, плеврит – 19,8 %, КСТ – 11,3 %, урогенитальный – 6,5 %, менингит – 5,4 %, туберкулез брюшины – 4,9 %, и прочие формы – 11,8 %. Чаще болели женщины, мигранты; одинаково часто – ВИЧ-инфицированные и иммунокомпетентные [122].

В США ретроспективно проанализированы 320 случаев ВЛТ, выявленных в 1995–2007 гг. в одном из городских госпиталей США. Выявлено, что 67 % пациентов были мужчины, 82 % пациентов – афроамериканцы, 76 % – рождены в США. Средний возраст пациентов составил 40 лет (от 18 до 89). Наиболее часто диагностировали лимфоузелистый туберкулез (28 %), диссеминированный (23 %) и туберкулезный менингит (22 %). Почти половина больных (48,1 %) были ВИЧ-инфицированы, у 40 % обнаружен туберкулез легких; 14,7 % умерли в течение года после того, как был установлен диагноз внелегочный туберкулез [206].

В Испании среди 2161 заболевших туберкулезом внелегочные формы диагностированы у 705 человек. Поскольку снижение заболеваемости ВЛТ проходило более медленными темпами, чем туберкулезом органов дыхания, доля ВЛТ увеличилась с 30,6 % в 1991–1996 гг. до 37,6 % в 2003–2008 гг. (преимущественно за счет лимфоузелистого, который составил 27 %) [128].

В Англии и Уэльсе доля ВЛТ составила 48 % в 1999 г., а в 2006 г. – 53 %; рост произошел преимущественно за счет мигрантов [158].

В Корее на долю ВЛТ в 2013 г. пришлось 20 %, в то время как в 2005–2007 гг. таких пациентов было на треть меньше (14 %) [169].

В Эфиопии туберкулез лимфатических узлов является по частоте вторым после туберкулеза легких; заболевают преимущественно молодые люди (48,4 % – моложе 20 лет), и велика этиологическая роль *M. bovis* [147] – хотя не вполне понятна контаминация инфекции.

В Австралии за период с 1991 по 2011 гг. был выявлен 841 больной туберкулезом; у 20 из них (2,4 %) обнаружили абдоминальную локализацию заболевания. Диагноз верифицирован патоморфологически (90 %) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 44 % [218].

Описана динамика эпидемической ситуации по ВЛТ в Нидерландах с 1993 по 2001 гг. Среди 13258 пациентов 5042 (38,0 %) имели внелегочные локализации заболевания. Соотношение мужчины: женщины было 1:1,5; средний возраст мужчин 39,0 лет; женщины, в среднем, были несколько старше (40,2 года). Более половины (57,1 %) пациентов не были датчанами. За период с 1993 по 2001 гг. общее число больных ВЛТ не датчан неуклонно увеличивалось, в то время как число заболевших коренных жителей уменьшалось. Структура заболеваемости ВЛТ оказалась следующая: лимфаденит – 38,9 %, плеврит – 20,5 %, КСТ – 9,2 %, МПТ – 4,5 %; бактериологическая верификация была у 36,7 % пациентов [128].

При оценке демографической характеристики ВЛТ в Германии в период с 1996 по 2006 гг., доля которого составила 21,6 %, было установлено преобладание женщин, детей и подростков, а также уроженцев Азии и Африки. Тем не менее, более половины (58,7 %) больных ВЛТ были рождены в Германии [114].

До конца 2000 г. в Германии классифицировали туберкулез органов дыхания как «респираторный», включающий наряду с легкими плевру и бронхопульмональные лимфатические узлы. В последующем Германия, присоединившись к Европейскому консенсусу и последовав рекомендациям ВОЗ, стала подразделять туберкулез на «легочный», когда поражена только паренхима легких, и «внелегочный», когда вовлечены все прочие органы и системы. Такой переход кардинальным образом изменил статистические показатели по туберкулезу.

Проанализировали особенности ВЛТ в европейских странах в 2002–2011 гг. Внелегочный туберкулез по классификации ВОЗ определяли как любую локализацию кроме собственно паренхимы легких, включая плевру, внутригрудные лимфоузлы, органные и диссеминированный туберкулез. Допускалось обозначение внелегочной локализации как «не классифицированная». Диссеминированный туберкулез подразумевал одновременное поражение двух и более органов, милиарный туберкулез, и любую локализацию, при которой *M. tuberculosis* выделена из крови. Сочетанный легочный и внелегочный туберкулез учитывался только как легочный.

В результате этого анализа оказалось, что доля ВЛТ составила в целом 19,6 %, чаще заболевали женщины и дети; в 37,9 % случаев – мигранты, число больных среди которых за изучаемый период удвоилось; 21,9 % больных были ВИЧ-инфицированы. В спектре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза превалировал туберкулез плевры (36,7 %). Внутригрудные лимфоузлы были поражены у 10,4 % пациентов, а периферические – у 20,1 %. МПТ занимал 6,9 %; КСТ – 5,1 % [199]. Сравнительная структура ВЛТ по Европейским странам дана в таблице [103].

Таблица 1 – Основные формы внелегочного туберкулёза в 11 странах Евросоюза, 2011 год

Страна	Формы внелегочного туберкулёза									
	ЛЖТ абс. (%)	ТБП абс. (%)	МПТ абс. (%)	КСТ абс. (%)	СТБ абс. (%)	ЖКТ- ТБ абс. (%)	ТБМ абс. (%)	ДСТ абс. (%)	ЦНСТБ абс. (%)	Прочие формы абс. (%)
Австрия	65 (48)	20 (15)	16 (12)	8 (6)	3 (2)	8 (6)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	11 (8)
Чехия	34 (44)	16 (21)	6 (8)	2 (3)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	12 (15)
Германия	431 (47)	147 (16)	90 (10)	67 (7)	34 (4)	43 (5)	22 (2)	13 (1)	9 (1)	70 (8)

Продолжение таблицы 1

Страна	Формы внелегочного туберкулёза									
	ЛЖТ абс. (%)	ТБП абс. (%)	МПТ абс. (%)	КСТ абс. (%)	СТБ абс (%)	ЖКТ- ТБ абс. (%)	ТБМ абс (%)	ДСТ абс (%)	ЦНСТБ абс (%)	Прочие формы абс (%)
Мальта	6 (55)	1 (9)	1 (9)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (9)
Нидерланды	225 (51)	64 (15)	19 (4)	11 (2)	26 (6)	33 (7)	3 (1)	0 (0)	7 (2)	53 (12)
Польша	149 (25)	214 (36)	68 (11)	40 (7)	35 (6)	12 (2)	10 (2)	16 (3)	2 (0)	53 (9)
Румыния	535 (19)	1606 (58)	117 (4)	89 (3)	129 (5)	65 (2)	129 (5)	0 (0)	3 (0)	108 (4)
Словакия	20 (32)	18 (29)	7 (11)	0 (0)	13 (21)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Словения	10 (37)	11 (41)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Швеция	139 (61)	15 (7)	2 (1)	11 (5)	19 (8)	20 (9)	5 (2)	0 (0)	3 (1)	14 (6)
Великобритания ^o	2,360 (49)	492 (10)	130 (3)	181 (4)	320 (7)	349 (7)	150 (3)	89 (2)	61 (1)	647 (14)
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ЛЖТ – лимфожелезистый туберкулез; 2. ТБП – туберкулез плевры; 3. МПТ – мочеполовой туберкулез; 4. КСТ – костно-суставной туберкулез; 5. СТБ – спинальный туберкулез; 6. ЖКТТБ – туберкулез желудочно-кишечного тракта; 7. ТБМ – туберкулезный менингит; 8. ДСТ – диссеминированный туберкулез; 9. ЦНС-ТБ – туберкулез центральной нервной системы; 10. Данные по Великобритании предоставлены ВОЗ. На 4313 случаев заболевания приходилось 4779 форм внелегочного туберкулеза. 										

В структуре общей заболеваемости туберкулезом на долю внелегочных форм пришлось 7,7 %. Среди всех локализаций преобладал туберкулез плевры (47,4 %), КСТ был диагностирован в 19,2 % случаев; частота всех остальных локализаций не достигала в каждом случае 10 %. Мочеполовой туберкулез составил 4,5 % [118].

Проанализировали статистические отчеты по заболеваемости туберкулезом в Испании за период с 2007 по 2012 гг. – 28,5 % среди всех заболевших туберкулезом имели внелегочные локализации, 56,3 % из них были мужчины, половина – рожденных вне Испании. Возрастная группа 15–44 лет оказалась самой многочисленной – 29,6 %. У половины больных был определен ВИЧ статус – позитивных оказалось 7,2 %. Бактериологическое подтверждение получено у 40,9 % больных [109].

В Бразилии доля ВЛТ составила 13,4 %; в структуре преобладал туберкулез плевры (42 %) и лимфоузлов (25 %). Мочеполовой туберкулез был диагностирован в 3 %, КСТ – в 5 % [120].

В 2005 г. в Турции среди всех 20535 больных туберкулезом 27 % имели внелегочные локализации, в том числе: МПТ – 4,5 %; ТПЛУ – 26 %; абдоминальный туберкулез – 5,5 %; плеврит – 37 %. Туберкулез костей и суставов и центральной нервной системы диагностируют в этом регионе редко [231].

По данным других источников заболеваемость ВЛТ в Турции также растет, и авторы не могут объяснить это явление: в 2001–2007 гг. внелегочные локализации диагностированы у 25,9 % всех больных туберкулезом. Наиболее часто это был мочеполовой туберкулез (27,2 %) и менингит (19,4 %); прочие локализации занимали в структуре от 9,7 % до 10,7 % [113].

В Индии из 1267 больных туберкулезом у 528 (41,7 %) были найдены внелегочные формы заболевания. Более половины (51,0 %) больных ВЛТ были взрослые. Ведущей формой явился туберкулез плевры, который был диагностирован у 28,0 % больных; туберкулез лимфатических узлов выявлен у 24,8 % пациентов. Абдоминальный туберкулез в структуре внелегочных форм занимал 9,7 %; туберкулез ЦНС – 12,5 %; КСТ – 12,3 %. Туберкулез органов мочеполовой системы вошел в графу «прочее», которая суммарно составила 12,7 % [126].

В Саудовской Аравии отмечают рост доли ВЛТ в структуре общей заболеваемости туберкулезом с 29,3 % в 2006 г. до 31,8 % в 2011 г. В 2009–2011 гг. было диагностировано 381 больных ВЛТ, среди них более

половины (57,5 %) – мужского пола. Заболевали преимущественно молодые люди: в возрасте 16–29 лет – 37,5 %; 30–44 лет – 33,9 %. ВИЧ-инфицированных было всего 2,1 %. В структуре ВЛТ преобладало поражение лимфатических узлов (44,6 %), на втором месте по частоте стоял туберкулез желудочно-кишечного тракта (17,3 %). Реже диагностировали туберкулез ЦНС (11,8 %), туберкулез плевры (9,7 %), КСТ (7,1 %). На долю мочевого туберкулеза пришлось всего 1,1 %, остальные 8,4 % остались не идентифицированы [124].

Среди 4500 урологических пациентов, получивших лечение в стационаре Weil Emil Hospital Будапешта, за пять лет у 140 (3,1 %) был диагностирован урогенитальный туберкулез. Почти у всех первые симптомы появились не позднее чем за шесть месяцев до госпитализации; 24,2 % пациентов нуждались в хирургическом пособии [99].

Лихорадку неясного генеза в Китае относят преимущественно на счет ВЛТ. Из 54 больных внелегочными формами туберкулеза у двоих был туберкулез лимфатических узлов, у 4 – КСТ, у 8 – туберкулезный серозит, у 2 – диссеминированный туберкулез, остальные пациенты остались неклассифицированными [229].

В Индии описывают 117 случаев урогенитального туберкулеза, выявленные за 13 лет. Наиболее подвержены заболеванию молодые люди 20–30 лет, преимущественно женщины. Почки были вовлечены у подавляющего числа пациентов (64,9 %); туберкулез мочеточника развился у 27,3 %; туберкулез мочевого пузыря – у 17,1 %; предстательной железы – у 3,4 %; туберкулезный эпидидимит диагностирован у 5,19 % больных [136].

В Индии на мочеполовой туберкулез приходится 10–14 % среди всех внелегочных форм. Туберкулез предстательной железы обычно выявляют случайно, при патоморфологическом исследовании операционного материала после трансуретральной резекции [139].

В России к внелегочным процессам относятся специфические поражения органов и систем, не включающие органы дыхания, в том числе туберкулез верхних дыхательных путей, бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических

узлов [45], что обуславливает несопоставимость статистических данных отечественных и зарубежных исследователей.

Основную долю в структуре ВЛТ в РФ на протяжении многих лет занимают большие КСТ и МПТ, составляющие 35,7 % и 25,5 % от всех случаев ВЛТ соответственно [70].

Туберкулезный спондилит в целом по России увеличился с 23 % в 2006 г. до 33 % в 2010 г. [219], данная тенденция отмечена и в Сибири [18; 19].

Регистрируемая заболеваемость ВЛТ по России в целом уменьшилась с 2005 по 2012 гг. с 3,0 до 2,2; распространенность – с 13,2 до 8,4 на 100 тыс. населения [46].

В Башкортостане в 2014 г. доля больных ВЛТ в общей структуре заболеваемости составила 4,7 % [52]. Наиболее часто диагностируемой формой у детей был ТПЛУ (35,3 %), в то время как у подростков внелегочные формы туберкулеза не были выявлены ни в одном случае. В 2010 году в структуре заболеваемости ВЛТ половина случаев (51,3 %) приходилась на КСТ, туберкулез женских половых органов был диагностирован у 18 %, ТПЛУ – у 14,9 %, уротуберкулез – у 10,8 % и прочие формы – в 4,1 % случаев [88].

В Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере города Уфы проанализированы документы 128 больных МПТ, находившихся на обследовании и лечении с 2011 по 2014 гг. в возрасте от 14 до 83 лет. Среди них было 59 (46,1 %) мужчин и 69 (53,9 %) женщин. Средний возраст женщин составил 57,7 лет, мужчин – 51,4 года. В половине случаев МПТ диагностировали интраоперационно. Контакт с туберкулезной инфекцией имели 14,8 % больных. Доля генерализованных форм с вовлечением органов дыхания и опорно-двигательного аппарата увеличилась с 2,3 % в 1996 г. до 34,5 % в 2014 г. Туберкулез мочевыводящих путей в 1996 г. был диагностирован у 35,5 % больных нефротуберкулезом, а в 2014 г. его частота удвоилась (67,3 %). Бактериологическая верификация была получена у 13,6 % больных, у каждого третьего имелась лекарственная устойчивость возбудителя как минимум к одному противотуберкулезному препарату. Подавляющее большинство больных МПТ

были диагностированы по обращаемости, что определило высокую частоту (71,9 %) тяжелых процессов [52].

В Ставропольском крае при сравнении двух периодов – с 2001 по 2006 гг. и с 2007 по 2012 гг., отмечен достоверный рост заболеваемости мочеполовым туберкулезом (с 1,51 до 2,14 на 100 тыс. населения). В первом периоде (2001–2006 гг.) из 245 больных у 157 были диагностированы деструктивные формы нефротуберкулеза; средняя ежегодная доля кавернозного НТ составила 16,8 % против 9,3 % во втором периоде (2007–2012 гг.) отмечен рост частоты туберкулеза мужских половых органов – с 5,0 % до 13,7 % [37].

Туберкулез – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности молодых женщин, особенно в эпидемически неблагополучных регионах. Доказана генетическая предрасположенность к туберкулезу женских половых органов [148]. Внелегочный туберкулез чаще, чем туберкулез легких, диагностируют у женщин; реже подтверждают бактериологически [107]. Анализ половозрастной структуры больных туберкулезом за 1999–2011 гг. выявил рост заболеваемости среди женского населения с 37,9 до 42,3 на 100 тыс. женского населения. Пик заболеваемости у женщин приходится на фертильный возраст – 25–34 года [51]. Заболеваемость урогенитальным туберкулезом среди женщин в три раза выше, по сравнению с заболеваемостью среди мужчин, что авторы объясняют отсутствием регистрации туберкулеза мочеполовых органов в местах лишения свободы, где преобладают мужчины [46]. Есть и иное мнение – мочеполовой туберкулез чаще развивается у мужчин с преимущественным поражением наружных и внутренних половых органов [140].

Если раньше беременность у женщины, больной ТОД, считали «терапевтическим методом» за счет коллапса легких, то в последнее время беременность рассматривают как отягчающий фактор, поскольку гормональные и иммунологические изменения во время беременности приводят к снижению провоспалительной активности Т-хелперов [7].

Кульчавеня Е. В. с соавт. в 2009 г. [21] отмечали новые тенденции в структуре ВЛТ в Сибири и на Дальнем востоке – нарастание частоты

заболеваемости туберкулёзом костей и суставов с преобладанием молодых мужчин и пожилых женщин. Резкий всплеск заболеваемости туберкулёзом гениталий женщин был обусловлен появлением квалифицированного фтизиогинеколога в одном из регионов, что подчёркивает актуальность тезиса о большом пласте недовыявленных случаев ВЛТ. Большой процент детей, больных внелегочным туберкулёзом, по мнению авторов, отражал напряжённость эпидемической ситуации в территориях [21; 72].

Проанализированы статистические отчеты 21 субъекта РФ (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа) за 13 лет – с 1999 по 2011 гг. – для оценки динамики заболеваемости внелёгочным туберкулёзом и её структуры. Отмечено сокращение абсолютного числа больных ВЛТ с 973 до 878, но число сочетанных форм увеличилось в 6 раз и достигло 25,9 %. В 2 раза увеличилась заболеваемость туберкулёзом ЦНС, на треть увеличилась заболеваемость КСТ. Отмечен спад заболеваемости МПТ с 42,9 % до 33,7 % и ТПЛУ с 16,7 % до 11,0 % [21; 24].

1.2 Трудности диагностики мочеполового туберкулеза

Отсутствие скрининга и надежных методов ранней диагностики мочеполового туберкулеза приводит к позднему выявлению запущенных и осложненных случаев [41; 54; 60; 94; 98; 104]. Так, описаны случаи множественных периуретральных абсцессов с фистулами, как осложнение туберкулеза мочеполовой системы и пример поздней диагностики [189]. Описаны множественные туберкулезные абсцессы в пересаженной почке, головном мозге, забрюшинном пространстве и семенных пузырьках [117]; случай головки полового члена, протекавший под маской гангрены или рака [173; 177; 178; 204; 209]. Представлен редкий случай уrogenитального туберкулеза, осложненного уретро-скротальной фистулой [151]. Безболезненная язва на головке полового члена, возникшая без видимых причин у 45-летнего мужчины с благополучным анамнезом оказалась туберкулезной [217].

Во Франции за период с 1963 по 1973 гг. было диагностировано 52 случая урогенитального туберкулеза, причем у четверых заболевание выявили в столь запущенной форме, что они умерли вскоре после диагностики, 24 пациента подверглись оргауноносящим операциям [230]. У пяти пациентов, ранее перенесших туберкулез, появились жалобы на боль и дизурию, была выявлена деструкция почечной ткани на экскреторных урограммах. Однако до получения бактериологического подтверждения диагноза уротуберкулеза противотуберкулезную химиотерапию не начинали [208].

Туберкулез предстательной железы – не частое заболевание, особенно у лиц без ВИЧ-инфекции. Так, 33-летний мужчина из Индии обратился по поводу неясной лихорадки. Полное обследование выявило абсцесс простаты, который был вскрыт промежностным доступом [168].

Очаги обызвествления в пораженной туберкулезом почке могут быть ошибочно приняты за мочекаменную болезнь, выполнение экстракорпоральной литотрипсии таким пациентам приводит к генерализации туберкулезной инфекции [116].

В результате поздней диагностики среди впервые выявленных фтизиоурологических больных частота нуждающихся в операции достигает 30–80 %, при этом наиболее частым оперативным вмешательством является нефрэктомия (50–80 %) [43]. Описывают 21 больного абдоминальным туберкулезом. Диагноз был установлен в среднем через 13 месяцев после первых симптомов, 76 % были оперированы [146].

У больных со стерильной пиурией реакция Манту, как правило, положительная, 75 % больных урогенитальным туберкулезом имеют рентгенологические признаки перенесенного ранее туберкулеза легких. У 88 % больных мочеполовым туберкулезом положительная реакция Манту, у 63 – видны патологические изменения на урограммах, у 16–44 % больных визуализируются обызвествления в области проекции почек [125]. В некоторых странах старый классический симптом МПТ – стерильная пиурия еще работает

[216], в других, за счет высокой распространенности сопутствующего пиелонефрита – уже нет [22; 30].

В структуре ВЛТ ведущее место занимает НТ, доля которого ежегодно составляет 30–32,5 % среди впервые выявленных больных внелегочным туберкулезом [51].

Изучили особенности течения НТ у 62 больных с сопутствующим ТОД и 29 пациентов с изолированным НТ. Туберкулез почек 1-й стадии был выявлен у каждого третьего пациента, 2-я стадия была диагностирована у 46,1 % больных, НТ 3-й стадии найден у 22,7 % пациентов. Бактериологическая верификация диагноза была получена у 10,3 % больных изолированным НТ и у 58,0 % – сочетанным (при этом в мокроте *M. tuberculosis* была идентифицирована лишь у 37,1 % больных) [51].

С 1989 по 1999 гг. авторы наблюдали 57 больных урогенитальным туберкулезом – 32 мужчины и 25 женщин в возрасте от 18 до 72 лет. Наиболее частым симптомом была дизурия (47,3 %). Лихорадка, симптомы интоксикации и потеря веса присутствовали у каждого десятого пациента (11 %). У 16 % больных диагностирован генитальный туберкулез. У 14 % пациентов развилась хроническая почечная недостаточность. Только в 5,2 % диагноз был подтвержден бактериологически, во всех остальных случаях – патоморфологически. Патологические изменения на урограммах визуализировались в 80 % наблюдений, у 40,3 % больных отсутствовала функция одной из почек, 75 % больных были оперированы [227].

Ведущей формой в структуре уротуберкулёза является туберкулёз почек (75 %). Изолированным НТ чаще болели женщины – 56,8 %. Закономерное преобладание среди больных с распространенными деструктивными формами НТ лиц старше 40 лет отражает патогенез туберкулёза почек – медленное прогрессирующее течение заболевания. У 15,9 % пациентов отмечено бессимптомное течение НТ, каждый третий предъявлял жалобы на боль в поясничной области и учащённое болезненное мочеиспускание (соответственно 35,2 % и 39,8 %) [30; 31].

Радиоизотопные методы исследования подтвердили гипотезу о более сильном нарушении микроциркуляции почек у больных НТ в сочетании с ТОД (81,1 %), чем при изолированном НТ, когда кровоснабжение нарушено у каждого четвертого пациента (24,5 %) [51].

Туберкулез почек может быть частью генерализованной диссеминации, а может развиваться как самостоятельное заболевание. Основные лабораторные находки – стерильная пиурия и микрогематурия [110; 215].

Нефротуберкулез следует заподозрить у больного циститом, не отвечающего на стандартную терапию и в случае стерильной пиурии [22; 30]. Диагностика ВЛТ особенно трудна из-за сложности бактериологической и патоморфологической верификации. Провели стандартное гистологическое исследование аутопсийного материала 262 умерших больных, умерших от генерализованного туберкулеза. У 66 % пациентов присутствовало поражение органов мочеполовой системы. В 40 % случаев найдено милиарное тотальное обсеменение в одной почке, в 12 % – папиллит, кавернозный нефротуберкулез обнаружен у 1 % умерших больных. В последнем случае патоморфологическое исследование материала показало гидропическую дистрофию эпителия извитых канальцев, межуточный отек, очаги нефросклероза и казеозного некроза, микротромбообразование, гломерулонефрит и лимфоцитарную инфильтрацию. Полагают важным в развитии патологии почек не только основное заболевание и ВИЧ-инфекцию, но и нефротоксическое действие противотуберкулезных препаратов [6].

Исходы нефротуберкулеза – грубая фибротизация и кальцификация, нарушающие функцию почек, а развитие хронической почечной недостаточности делает невозможным клиническое излечение основного заболевания [191; 225]. Нефротуберкулез обычно поражает канальцы почки, но не исключено и развитие гломерулонефрита, что ухудшает прогноз. Мочеполовой туберкулез развивается у 10–15 % больных ТОД вследствие лимфогематогенной диссеминации. Основные симптомы – стерильная пиурия, дизурия, неэффективность стандартной антибактериальной терапии по поводу хронических инфекций мочевыводящих

путей, под маской которых протекает заболевание, обструктивная нефропатия или интерстициальный нефрит. Клубочки поражаются обычно при развитии амилоидоза или гломерулонефрита как интеркуррентного заболевания [190].

1.3 Клинические проявления туберкулеза мочеполовой системы

Разнообразие клинических проявлений обуславливает необходимость высокой настороженности, особенно в эпидемически неблагоприятных регионах [161; 166; 166; 203]. Изучили истории 79 больных МПТ, поступивших в семь клиник Турции за период с 1995 по 2013 гг. [226]. Считаем подобный анализ неправомочным, так как за это время неоднократно менялась клиническая картина и возможности лабораторной диагностики заболевания. От появления первых симптомов до диагностики МПТ в среднем проходило около 10 месяцев. Основные клинические проявления: гематурия (79,7 %); стерильная пиурия (67,1 %); дизурия (51,9 %); слабость (51,9 %); лихорадка (43 %); напряжение в костовертебральной области (38 %) [226].

Симптомы урогенитального туберкулеза (боль, дизурия) зафиксированы у 30 % больных. Нефротуберкулез, обычно односторонний, редко осложняется почечной недостаточностью [231]. Острое начало НТ у детей наблюдалось в 35,3 % случаях, среди подростков – в 28,6 %. Давность заболевания до 1 года – у 41,2 % и 42,9 %, от 1 до 3 лет – у 23,5 % и 28,6 % детей и подростков соответственно. При изучении анамнеза болезни первоначально все больные дети и подростки лечились по поводу неспецифических заболеваний мочевой системы [38].

Основные жалобы больных урогенитальным туберкулезом – боль в поясничной области (83,3 %), гематурия (33,3 %), поллакиурия (33,3 %) и резь при мочеиспускании (16,7 %). У 50 % больных была повышенная температура тела и у 33,3 % – астения. Микобактериурия найдена в половине случаев [105].

Мочеполовой туберкулез преимущественно развивался в возрасте 40–60 лет (45,6 %). Наиболее общей жалобой была дизурия, боль в поясничной области

и гематурия. Половина пациентов имели в анамнезе туберкулез легких. У каждого пятого заболевание осложнилось туберкулезом мочевого пузыря с формированием микроцистита [142].

Были проанализированы истории болезни 495 больных НТ, из которых 268 заболели в 1980–1990 гг. (1-я группа) и 227 больных заболели в 2000–2005 гг. (2-я группа) для оценки симптомов. Частота дизурии не изменилась (57,1 % и 54,3 %), но боль в области почек достоверно чаще встречалась во 2-й группе (58,9 % и 72,8 % соответственно). Частота почечной колики снизилась с 16,1 % до 12,3 %; гематурии, напротив, возросла – с 30,4 % до 48,1 %. Пиурия сохранила лидирующие позиции среди лабораторных проявлений (91,7 % – 91,4 %). Вдвое сократилась частота бактериологической верификации – с 84,5 % в 1-й группе до 44,0 % во 2-й. Бессимптомное течение встречалось редко (8,9 % и 6,2 %). В 1-й группе 34,5 % больных заболели туберкулезом почек остро, а во 2-й группе таковых было всего 4,9 % [71; 154].

В Индии описывают 117 случаев урогенитального туберкулеза, выявленные за 13 лет. В клинической симптоматике преобладала дизурия (66,5 %), в половине случаев (47,6 %) обнаружена гематурия [136].

1.4 Современные возможности диагностики мочеполового туберкулеза

Мочеполовой туберкулез характеризуется редким и непостоянным бактериовыделением, поэтому «золотой стандарт» – бактериологическая верификация диагноза, во многих случаях недостижим. Сравнивали информативность патоморфологического исследования, микроскопии мазка, окрашенного по Циль-Нильсену, посева на среду Lowenstein-Jensen, автоматизированной системы ВАСТЕС и ПЦР в диагностике туберкулеза половых органов у бесплодных женщин. Из 546 образцов эндометрия туберкулезные изменения были найдены гистологически у 13, рост *M. tuberculosis* был получен у 10, скопически возбудитель был обнаружен в одном случае. Метод

ВАСТЕС и ПЦР-диагностика выполнялись 90 пациенткам, из них положительный результат ПЦР был отмечен у 20, и ВАСТЕС – у 8 больных [197].

Ко-инфекция с другими внутриклеточными микроорганизмами, такими, как *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* привносят дополнительные сложности как в диагностику, так и в лечение больных туберкулезом половых органов [106].

Патоморфологическая верификация была получена в 63,1 % случаев среди тех, кто подвергся биопсии, и в 100 % – при исследовании операционного материала после нефрэктомии. *Mycobacterium tuberculosis* была выделена из мочи у 63,3 % больных [226].

Генетический полиморфизм приводит к разнообразию ответов макроорганизма на *M. tuberculosis*, что привносит дополнительные трудности в диагностике [148]. Возможности распознавания МПТ на любой стадии существенно повышаются, если наряду с экскреторной урографией применять МСКТ [143].

Описано 125 видов нетуберкулезных микобактерий, некоторые могут вызывать внелегочное поражение, преимущественно кожи, подкожной клетчатки, лимфоузлов. Наиболее часто выделяют *M. fortuitum* – 27,4 % и *M. abscessus* – 14,4 % [186].

Сообщают о туберкулезе мочевого пузыря, подтвержденном методом ПЦР (обнаружение ДНК *M. tuberculosis* в резецированных тканях) и патоморфологически. Подчеркивают важность высокой настороженности в отношении туберкулеза [220].

M. bovis была причиной туберкулеза в Калифорнии в 3,4 % в 2003 г. и в 5,4 % – в 2011 г. *M. bovis* чаще вызывала заболевание у детей, чаще – внелегочное поражение, чаще – у иммигрантов из Мексики [132].

Кислотоустойчивые микобактерии были обнаружены в моче у 47,98 % больных МПТ [142]. Микобактериурия при изолированном НТ выявлена в 31,8 % [71], а в исследовании других авторов микобактериурия была подтверждена у 77,9 % больных урогенитальным туберкулезом [113].

Провели 4-летний проспективный молекулярно-эпидемиологический анализ внелегочного туберкулеза в Техасе. Всего 1878 пациентов заболело туберкулезом за эти годы, у 588 из них (28,6 %) диагностировали внелегочные формы; у 382 – бактериологически подтвержденные, в том числе 332 – методом полимеразной цепной реакции; 24 % больных были ВИЧ-инфицированы; у 69 % была положительная проба Манту. Рост МБТ получен в 71 % случаев, методом ПЦР возбудитель был идентифицирован у 62 % пациентов [127].

В 11 европейских странах у 33,7 % пациентов с ВЛТ обнаружили *M. tuberculosis*, причем только у 1,3 % возбудитель имел лекарственную устойчивость [199]. В Саудовской Аравии у 51,2 % пациентов с ВЛТ методом простой микроскопии окрашенного по Циль-Нильсену мазка были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии [124].

В другом исследовании у 41,6 % пациентов с МПТ возбудитель были идентифицированы методом простой микроскопии, в 55,4 % получен рост *M. Tuberculosis* в моче, у 67,7 % был положительный результат ПЦР диагностики. Изменения на обзорной рентгенограмме легких обнаружены у четверти всех больных (25,6 %), реакция Манту была положительна у 61,2 % [136]. *M. tuberculosis* в моче обнаружили методом ПЦР диагностики у 81,3 % больных МПТ, кислотоустойчивые бактерии путем простой микроскопии были выявлены в моче у 56,3 % больных впервые выявленным уротуберкулезом. У всех оперированных также было получено патоморфологическое подтверждение диагноза [115].

Инфертильность может быть манифестирующим симптомом урогенитального туберкулеза у мужчин и женщин [40; 49; 50; 86]. У 100 бесплодных мужчин провели ПЦР диагностику эякулята на *M. tuberculosis* и у 7 % результат оказался положительный [205].

Исследования в Индии показали, что ПЦР мочи на *M. Tuberculosis* имеет высокую чувствительность (95,5 %) и специфичность (98,1 %). Нужно быть осторожным в интерпретации патоморфологической картины, поскольку гранулематоз предстательной железы может быть обусловлен инфицированием

Treponema pallidum, некоторыми вирусами и грибами [139]. Однако японские данные свидетельствуют, что чувствительность ПЦР диагностики при внелегочном туберкулезе невысока, хотя отрицательный результат не исключает туберкулез [130].

Внелегочный туберкулез – нередкое и недооцененное заболевание, диагностика которого обычно запаздывает [41; 151]. Новые биомаркеры и тесты могут улучшить ситуацию [102].

Анализировали 177 образцов мочи (в том числе 110 от ВИЧ-инфицированных пациентов). У 17 была выявлена *M. tuberculosis*, и у 30 – нетуберкулезные микобактерии [152], описан случай туберкулеза женских половых органов, который был верифицирован ПЦР [133].

Lipoarabinomannan (LAM) – компонент микобактериальной стенки, его идентификация в моче является суррогатным методом диагностики урогенитального туберкулеза. Эта методика показала чувствительность 81 % и специфичность – 100 % [149].

Среди 1113 биоптатов от урологических пациентов в 25 (2,2 %) был обнаружен туберкулез, 36 % из них ранее болели туберкулезом, 12 % были асимптомны. Мазок по Цилю-Нильсену был положителен в 72 %, рост *M. tuberculosis* в 42,8 % случаев. Метод ПЦР детекции был проведен всего у двух пациентов, у обоих результат был положителен [172].

Из 178 больных с подозрением на внелегочный туберкулез лишь у 4 в моче была обнаружена ДНК *M. tuberculosis*. Авторы уверены, что стандартные методы диагностики малоэффективны при внелегочных локализациях [171].

После расшифровки в 1998 г. генома *M. tuberculosis* [111] появилась возможность использовать отдельные специфичные для этой бактерии белки для диагностики туберкулеза [119; 142; 148; 153; 180; 198; 202; 210; 212; 213; 228]. Interferon-gamma release assay (IGRA) тесты (QuantiFERON-TBGold, TB.SPOT.test) – современные методы выявления латентной туберкулезной инфекции, положительные результаты которых ассоциированы с процессом активного размножения *M. tuberculosis*. TB.SPOT.test основан на количественной оценке

сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами, которые присутствуют в нуклеотидной последовательности *M. tuberculosis*, но при этом отсутствуют у всех штаммов BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий [66].

T-SPOT.TB имеет высокую специфичность в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулеза у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом [67].

ИНФ- γ – цитокин, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами [214]. Он является одним из ключевых факторов протективного иммунитета при туберкулезе, его выработка становится возможной при взаимодействии Т-лимфоцитов с антигеном. В качестве специфических индукторов в этих тестах используют антигены *M. tuberculosis*, которые отсутствуют у микобактерий вакцинного штамма *M. bovis* (BCG) и большинства нетуберкулезных микобактерий окружающей среды. Вследствие этого предварительная BCG–вакцинация не оказывает значительного влияния на результаты квантиферонового теста [9].

Хронический гемодиализ повышает риск развития туберкулеза, важно его своевременное выявление. Quantiferon тест был положителен у 36 %, а туберкулиновый – у 17 % пациентов, причем не выявили зависимости от предшествующей вакцинации BCG или перенесенного ранее туберкулеза [108]. Опасаясь развития туберкулеза у больных на диализе по поводу хронической почечной недостаточности, проводили мониторинг IGRA. Заболевших туберкулезом по этому тесту не выявили, более того, отметили его реверсию у 8,6 % пациентов [201].

Информативность IGRA в диагностике урогенитального туберкулеза была оценена на примере 57 пациентов, IGRA был положителен у 30 (52,6 %). Микроскопически кислотоустойчивые микобактерии в моче были обнаружены у 8,8 %, рост получен у 12,2 %. Методом ПЦР ДНК возбудителя была найдена у 15,8 % больных. Только 7 пациентов из числа больных с верифицированным диагнозом урогенитальный туберкулез имели положительный тест IGRA. В ряде

случаев ПЦР-негативные пациенты имели подтверждение со стороны иммунологического и бактериологического исследования [131].

1.5 Ошибки в диагностике мочевого туберкулеза

Туберкулез мочеполовой системы по праву считается «Великим имитатором» (мистификатором), ибо клиническая картина его успешно скрывает целый ряд других урологических заболеваний [41; 90; 100; 112; 141] и верный диагноз нередко устанавливают уже на стадии развития осложнений [221]. Клиническая картина урогенитального туберкулеза отличается полиморфизмом. Дифференциальный диагноз проводится, в первую очередь, с онкологическими заболеваниями и не нужно спешить с выполнением хирургического вмешательства [150; 188].

У пациента, обратившегося с жалобами на увеличение в размерах мошонки и бесплодие, был диагностирован генерализованный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [96].

Болезненные язвы были обнаружены на половых губах девочки подростка из тесного семейного контакта по туберкулезу. Генитальный туберкулез был верифицирован патоморфологически и методом ПЦР [183].

Пациентка – 74-летняя женщина заболела остро за три дня до обращения. Поступила с лихорадкой и жалобами на боль в области левой почки, ультразвуковое исследование показало наличие гигантской кисты левой почки. Киста была иссечена лапароскопически, в ее стенке найдены туберкулезные изменения, в аспирированной жидкости обнаружена *M. tuberculosis* [193].

Нередко МПТ осложняется обструкцией мочевыводящих путей, описан случай первичной диагностики туберкулеза почки и мочеточника у 30-летней первобеременной женщины. Авторы настаивают на обязательном включении МПТ в дифференциально-диагностический ряд у беременных с обструктивной уропатией, особенно у мигрантов и иммунокомпрометированных женщин [211].

У 45-летней женщины на фоне частых рецидивов безболевого макрогематурии развилось недержание мочи. При обследовании обнаружена стерильная пиурия, биопсия мочевого пузыря подтвердила туберкулез [225]. Диагностика урогенитального туберкулеза обычно запаздывает. В описываемом случае туберкулез был заподозрен по плотной кольцевидной тени в области проекции почек [194].

В связи с трудностью, а порой и невозможностью получить бактериологическое подтверждение, диагноз основывается на комплексе клиничко-лабораторных данных [31; 92; 160; 165; 168].

1.6 Кожные и провокационные пробы в диагностике мочевого туберкулеза

Классическим скрининговым тестом на туберкулез является реакция на внутрикожное введение туберкулина, предложенный Mantoux. Но специфичность пробы Манту невысока, поскольку очищенный туберкулин Линниковой (ППД-Л) является смесью более чем 200 антигенов, полученных из *M. tuberculosis* и *M. bovis*, которые также находятся и в нетуберкулезных микобактериях. В качестве альтернативы был предложен диаскинтест (ДСТ), представляющий собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *E. coli*. Этот препарат вошел в комплекс диагностики туберкулеза по приказу МЗ РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 190». Дети с активными формами туберкулеза имели положительные реакции на ДСТ в 95,3 %, подростки – в 96,3 % [2].

Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест) показал большую чувствительность по сравнению с туберкулином при плановом обследовании на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией: положительная и гипергэргическая реакции регистрировались в 4,8 раз чаще, чем аналогичные реакции на туберкулин [86].

У пациентов с активными формами первичного туберкулеза преобладала нормергическая чувствительность к туберкулину. Результаты пробы с ДСТ показали увеличение числа положительных нормергических реакций и уменьшение отрицательных результатов вдвое (с 22,2 до 11,1 %) на фоне химиопрофилактики [53]. Логического объяснения этому феномену авторы не предоставляют. Наиболее часто конверсию проб с ДСТ наблюдали после проведения профилактического лечения у детей с сомнительной (95,5 %) и гиперэргической (82,6 %) чувствительностью [14].

Отмечена положительная корреляция между размерами папулы по пробе Манту и ДСТ [34; 35]. Вместе с тем применение ДСТ повысило эффективность диагностики в данном исследовании всего на 0,12 %.

В ответ на введение ДСТ гиперэргическая реакция отмечена у 61,9 % детей, больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, а при туберкулиновом тесте с разведением такой ответ получен у 73 %. Авторы заключают, что кожный тест с 0,01 ТЕ ППД-Л диагностически более значим, чем ДСТ и рекомендуют применять их оба [63].

Проведение внутрикожной пробы с ДСТ позволило подтвердить активную туберкулезную инфекцию, требующую превентивного лечения только у 36,6 % детей с положительной и сомнительной реакцией Манту [36]. При использовании ДСТ как скринингового метода обследования на туберкулез уменьшается число детей, нуждающихся в дальнейшем обследовании [35].

При туберкулезном экссудативном плеврите чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 79,3 %, с ДСТ – 60,3 %. При нетуберкулезных заболеваниях плевры специфичность пробы Манту составила 49,7 %, пробы с ДСТ – 78,4 %. У здоровых лиц специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л была 14,3 %, а ДСТ оказалась 80,9 % [68]. Чувствительность ДСТ сопоставима с таковой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а его специфичность выше, чем у туберкулина: у 690 больных, поступивших с целью дифференциальной диагностики, чувствительность диаскинтеста составила 66,0 %, а специфичность – 72,0 %. Отметим парадоксально гиперэргическую реакцию у 41,3 %

онкологических больных [8]. Учитывая высокую диагностическую информативность ДСТ (81,2 %), можно предполагать риск гиподиагностики активного туберкулеза у детей с положительными результатами теста при отсутствии в комплексе обследования мультиспиральной компьютерной томографии [17].

Больных ВИЧ-инфекцией к категории высокого риска развития туберкулеза следует относить при положительной или сомнительной пробе ДСТ, а также при отрицательных результатах пробы у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [82]. Диаскинтест был положителен у 64 % больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Анэргия обнаружена у пациентов со значительным иммунодефицитом ($CD4 < 350$ кл/мкл) [57].

1.7 Социальное значение туберкулеза внелегочных локализаций

В умах людей укоренился стереотип: туберкулез – это болезнь легких и заболевают им преимущественно социально ущемленные люди. Поэтому известие о диагнозе пациент встречает с неприятием, граничащим с агрессией, недоверчиво воспринимает диагноз мочеполовой туберкулез. Недостаточная информированность населения, особенно мигрантов, снижает приверженность пациентов к лечению [4; 12; 47; 70].

Опрашивали студентов высших и средних специальных учебных заведений Ставрополя. Только 66,1 % знают о путях передачи туберкулеза. Информацию о необходимости проходить флюорографию имели 69,0 % студентов ВУЗов и 52,9 % – студентов техникумов. На тест из четырех простейших вопросов по туберкулезу с предложенными вариантами ответов полностью неправильно ответили 20,1 % юношей и 14,0 % девушек. При этом 35,8 % респондентов считали себя достаточно компетентными, чтобы самостоятельно принимать решения в отношении своего здоровья [4].

Сравнивали качество жизни по опроснику SF-36 у 32 больных туберкулезом предстательной железы и 34 больных хроническим простатитом. По всем пунктам

больные туберкулезом предстательной железы набрали достоверно меньшее количество баллов [81].

У 78,6 % женщин репродуктивного возраста, страдающих туберкулезом различных локализаций и имеющих отклонения в анализах мочи и/или дизурические явления, имеют место сопутствующие урологические заболевания, среди которых преобладают (49,3 %) инфекции мочевых путей. Частота сочетания с нефротуберкулезом была одинакова у пациенток с туберкулезом легких и внелегочной локализацией – по 1,3 % [15].

Ранее считалось, что туберкулез не передается через плаценту, и внутриутробное заражение невозможно. В последнее время встречаются работы, опровергающие это утверждение. У 10-месячного ребенка с серьезной деформацией позвоночника и формированием паравертебрального абсцесса был диагностирован спинальный туберкулез. После этого было выполнено тщательное обследование его матери, которая много лет наблюдалась по поводу рецидивирующей урогенитальной инфекции, и у нее получен рост *M. tuberculosis* в моче [185].

Туберкулез мочеполовой системы поддерживает хроническое воспаление, может вызвать обструкцию мочевыводящих путей и провоцирует развитие рака [11; 27; 76–78].

Проанализировали истории 135142 больных всеми формами туберкулеза (мужчин было 69 %) на предмет развития у них рака органов мочеполовой системы в последующем. Средний возраст больных был 57,5 лет. У 1287 был диагностирован МПТ, и у 133855 – туберкулез иных локализаций. У 1,2 % больных урогенитальным туберкулезом в дальнейшем развилась карцинома уротелия, в то время как в группе не урогенитального туберкулеза подобный рак был выявлен в 4 раза реже (0,3 %). Рак почки формировался в два раза чаще у больных, перенесших урогенитальный туберкулез, чем прочих локализаций (0,2 % и 0,1 % соответственно). Регрессивный анализ показал, что возраст, пол, почечная недостаточность, обструктивная уропатия, трансплантация и урогенитальный туберкулез были независимыми факторами риска для развития

карциномы уротелия (шанс: 3,4), причем у женщин риск был выше, чем у мужчин (шансы соответственно 5,26 и 2,96). Вместе с тем корреляции урогенитального туберкулеза с раком почки не обнаружено [223].

Авторы позиционировали тему своего клинического наблюдения как “туберкулезный вазит”, при углубленном изучении оказалось, что у больных был диагностирован туберкулезный эпидидимит, а наряду с ним – вазит или, более привычно, деферентит, воспаление *vas deference* – обычное состояние при данной локализации туберкулеза [207].

Туберкулезом мужских половых органов заболевали преимущественно социально успешные люди, повышенного питания, что в силу сложившихся стереотипов, не позволяло врачу при первом знакомстве заподозрить туберкулез [29; 48].

1.8 Ко-инфекция ВИЧ при внелегочных формах туберкулеза

У ВИЧ-инфицированных беременных женщин чаще выявляют нарушения структуры плаценты, признаки хронической гипоксии плода. Беременные женщины с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулез в 2,5 раза чаще передают ВИЧ новорожденным, чем ВИЧ-инфицированные не больные туберкулезом. Развитие туберкулеза у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией увеличивает материнскую смертность в 2–3 раза, а младенческую – в 3–4 раза [7]. Перинатальное инфицирование ВИЧ приводит к максимальному риску реализации туберкулезного процесса и способствует развитию обширных, нередко фатальных форм туберкулеза у инфицированных *M. tuberculosis* [83].

ВИЧ-инфекция повышает риск заболевания туберкулезом в 20–37 раз. Среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти составляют больные туберкулезом. В 2014 году в России среди всех впервые выявленных больных туберкулезом 15,5 % были ВИЧ-инфицированы [80].

Число новых случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ежегодно увеличивается. За период Регистрации Росстатом (с 1999 г.) оно увеличилось в

21,9 раза, число новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выросло в 45,5 раза. Очевидно, что по мере прогрессирования иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез будет регистрироваться все чаще, поскольку население Российской Федерации высоко инфицировано микобактериями туберкулеза [5; 73].

Вирус иммунодефицита человека адаптирован к поражению человеческих клеток, несущих рецептор CD4, к которому ВИЧ прикрепляется. Этот рецептор экспрессируется на зрелых Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, клетках Лангерганса, дендритных клетках. Большая часть этих клеток участвует в иммунной защите при туберкулезе [56].

Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемический процесс по туберкулезу будет увеличиваться. К 2020 году среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцию могут иметь до 30 % больных в целом по России, а в отдельных субъектах РФ – до 40–50 %. Заболеваемость туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией в 2012 г. была в 35 раз больше, а смертность – в 32 раза выше, чем аналогичные показатели среди иммунокомпетентного населения [46]. В 2012 году туберкулез явился причиной смерти 40,3 % больных СПИДом, в 2007 году летальность достигала 58,4 % [61].

У больных коинфекцией реакция Манту с 2 ТЕ оказалась отрицательной в 91,6 % случаев. Внелегочные формы туберкулеза диагностированы у 15,4 % лиц с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез [62].

При сплошном исследовании 564 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией установлено, что 42,5 % ранее находились в местах лишения свободы. Почти у половины из них (47,1 %) туберкулез развился в период заключения и у 12,5 % – в течение двух лет после освобождения. Не более 60 % освободившихся из заключения больных встают на учет и продолжают лечение, а треть лиц с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез не контролируются медицинскими учреждениями и представляют реальную угрозу распространения обоих заболеваний. У 18,7 % больных первично диагностирован туберкулез,

ВИЧ-инфекция присоединилась позднее, у 57,5 % – обратная последовательность – туберкулез развился на фоне ВИЧ-инфекции [65].

Среди заболевших туберкулезом с ВИЧ-инфекцией детей преобладали пациенты с ее поздними стадиями, большинство (79,6 %) при этом получало высокоактивную антиретровирусную терапию. У детей с ВИЧ-инфекцией превалировал первичный туберкулезный комплекс и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов [85].

На территории с высоким уровнем инфицирования населения микобактериями туберкулеза уровень заболеваемости туберкулезом тесно связан с уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией [59; 88]. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2010 году была в 1,9 раз выше, чем в целом по России (78,1 новых случая на 100 тыс. населения). Среди вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на долю туберкулеза приходится 30,1 %, среди причин смерти – 39,9 % [88].

На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии диагностика туберкулеза представляет значительные трудности [123]. По мере прогрессирования иммунодефицита туберкулез, прогредиентно степени угнетения клеточного иммунитета, приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации [13; 58]. Внелегочный туберкулез диагностируют у 34–72 % больных с глубоким иммунодефицитом. Туберкулинодиагностика ввиду пассивной анергии становится несостоятельной у 80–94 % пациентов. Чувствительность ДСТ также ниже, чем у иммунокомпетентных лиц. Патоморфологическое исследование биоптатов и операционного материала, как правило, не обнаруживает специфических гранул [13; 33; 58; 79].

Больных ВИЧ-инфекцией без подтвержденного диагноза туберкулез к категории высокого риска развития туберкулеза следует относить при положительной или сомнительной пробе ДСТ, а также при отрицательных результатах пробы у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [82].

Обзор 19 исследований (7 случай-контроль и 12 когортных) показали существенную корреляцию между ВИЧ-инфекцией и ВЛТ (суммарно шанс развития заболевания определялся как 1,3; 95 % доверительный интервал). Отягчающим фактором являлось число CD4+ менее 100 клеток в одном микролитре плазмы крови [176].

На фоне растущей заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечается большее распространение ВЛТ, 27 % среди которого составляет урогенитальный [110].

В США доля ВИЧ-инфицированных среди больных ВЛТ старше 45 лет выросла с 21,3 % в 1993–1997 гг. до 36,1 % в 2008–2010 гг. В 1993 году доля иммигрантов среди больных ВЛТ составляла 29,5 %, а в 2010 году – уже 60,1 % [121].

1.9 Резюме

Отчёты ВОЗ показывают неизменный рост заболеваемости туберкулёзом, смертности и коморбидности с ВИЧ-инфекцией. В 2015 году в мире заболело 10,4 млн человек, умерло от туберкулёза 1,4 млн человек, из них 0,4 млн были ВИЧ-инфицированы.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в целом тщательно анализируется в регионах и экспертами ВОЗ, однако эпидемиологические показатели по ВЛТ остаются алогично парадоксальными, что объясняется как сложностью диагностики и нехваткой специалистов, так и различием основных понятий и классификаций.

Низкая заболеваемость внелёгочными формами туберкулёза является не отражением благополучия, а следствием особенностей учёта сочетанных форм, при которых пациент при поражении нескольких органов и систем, тем не менее, считается больным только туберкулёзом лёгких, несмотря на то, что некоторые внелёгочные локализации могут приводить к фатальным последствиям и пренебрегать ими опасно.

Поскольку классификация ВЛТ в Российской Федерации отличается от классификации ВОЗ, согласно которой к внелёгочным локализациям относят туберкулёз любого органа, кроме собственно паренхимы лёгких, сопоставить структуру ВЛТ по отечественным и зарубежным источникам без пересчёта данных не представляется возможным. Но и в рамках одной классификации наблюдаются необъяснимые колебания пропорций в структуре заболеваемости ВЛТ.

Таким образом, истинная эпидемическая ситуация по ВЛТ остаётся неизвестной.

Среди внелёгочных форм туберкулёза долгое время ведущим был МПТ, затем он уступил лидирующие позиции КСТ. Бактериологическая диагностика МПТ трудна, поскольку пациенты обращаются к фтизиоурологу после неоднократных длительных курсов антибактериальной терапии с использованием фторхинолонов и амикацина, ингибирующих рост МБТ. По этой же причине патоморфологическое исследование биоптатов у пациентов с длительным анамнезом чаще показывает только фиброзные изменения, без специфических гранулём.

В общей фтизиатрии отличным скрининговым методом является флюорография органов грудной клетки и кожные пробы с туберкулином и/или аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (диаскинтест), представляющим собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10-ESAT-6, продуцируемых *Escherichia coli*. Однако во фтизиоурологии скринингового метода лучевой диагностики не описано, также не определена диагностическая значимость диаскинтеста при МПТ.

Туберкулез мочевых и половых органов длительно протекает под маской других заболеваний, преимущественно инфекционно-воспалительного характера («цистит», «простатит», «пиелонефрит»). В литературе встречаются сообщения о том, что на долю острого неосложнённого цистита в центральных областях России приходится до трети амбулаторного приёма уролога. Однако в

эпидемически неблагополучном регионе структура урологической нозологии поликлиники не известна.

Поскольку скрининговых методов в диагностике МПТ не существует, важную роль играет высокая насторожённость врачей первичного звена общей лечебной сети (терапевтов, урологов) – специалистов, к которым пациент впервые обращается с жалобами на боль в области почки и/или промежности, нарушение мочеиспускания и т.п. Необходимо выяснить уровень знаний врачей общей лечебной сети по МПТ и степень их насторожённости в отношении туберкулёза.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 86), а также локальным этическим комитетом Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 27).

Исследование осуществляли на базе отделения внелегочных форм туберкулеза Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза и городской поликлиники города Новосибирска № 26

Для решения первой задачи – изучить уровень и структуру заболеваемости внелегочным туберкулезом, клиническую и половую характеристику больных мочеполовым туберкулезом, определить сроки диагностики мочеполового туберкулеза в эпидемически неблагополучных регионах (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа) – выполнены ретроспективные когортные исследования.

1. Для оценки заболеваемости и структуры ВЛТ на территориях с напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу (СФО и ДФО) проанализированы данные специально разработанных таблиц, а также данные статистических отчетов (федеральное статистическое наблюдение, форма № 8) противотуберкулезных диспансеров СФО и ДФО, входящих в зону курации ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, в соответствии с указанием Росздрава РФ от 07.10.2003 года № 1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» за последние 10 лет – с 2006 по 2015 гг.

2. Для изучения структуры заболеваемости, клинической и половозрастной характеристики больных МПТ на территориях с напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу (СФО и ДФО), проанализированы запрашиваемые выписки из амбулаторных карт пациентов фтизиоурологического профиля, а

также данные статистических отчетов (федеральное статистическое наблюдение, форма № 8), противотуберкулезных диспансеров СФО и ДФО, входящих в зону курации ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, в соответствии с указанием Росздрава РФ от 07.10.2003 года № 1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» за 2003, 2008, 2013 и 2015 гг. Всего в разработку вошло 456 выписок. Проведен анализ структуры клинических форм мочеполового туберкулеза, гендерного распределения, времени от появления первых симптомов до верификации диагноза, методов верификации диагноза, доли и объема оперативного лечения.

3. Проведен анализ структуры заболеваемости изолированными формами ВЛТ по классификации Всемирной организации здравоохранения и Российской Федерации в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции, а также структуры заболеваемости ВЛТ с сопутствующим туберкулезом других локализаций в Новосибирской области по данным областного противотуберкулезного диспансера (ОПТД) за два года с 2015 по 2016 гг.

Для решения второй задачи – изучить особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, маскирующих мочеполовой туберкулез проведены ретроспективные исследования.

1. Проанализирована структура инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на амбулаторном приеме поликлиники.

Объектом исследования были больные, обратившиеся за медицинской помощью в ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26» города Новосибирска с января 2014 по март 2015 гг.

Городская поликлиника № 26 расположена в Ленинском районе г. Новосибирска. Общая численность обслуживаемого населения на момент исследования составляла 78113 человек.

В исследование включены пациенты, которым был установлен диагноз урогенитальной инфекции (острая и хроническая формы цистита, пиелонефрита,

простатита, воспалительные заболевания головки полового члена и органов мошонки).

Инфекции, передаваемые половым путем, острое или обострение воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы являлись критериями исключения.

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов и данных предоставленных отделом статистики поликлиники – специально созданного реестра больных, которым был установлен, согласно международной классификации болезней X (МКБ), диагноз урологического профиля за указанный период времени. Реестр формировался на основе информации статистических талонов, заполненных врачами поликлиники на приеме при каждом закрытии случая. Сопутствующие урологические заболевания не включались в данное исследование. Таким образом, была отображена структура заболеваемости с учетом основной причины обращения пациента в поликлинику.

За 15 месяцев работы было зарегистрировано 6753 обращений урологического профиля. Из них 3194 случая (47,3 %) – по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы.

Больные с урогенитальными инфекциями были распределены по следующим нозологическим формам: 1 – с установленным диагнозом пиелонефрит (n = 2117): 1а – острый пиелонефрит (n = 51), 1б – хронический пиелонефрит (n = 2066); 2 – с установленным диагнозом цистит (n = 828): 2а – острый цистит (n = 200), 2б – хронический цистит (n = 628); 3 – с установленным диагнозом простатит (n = 173): 3а – острый простатит (n = 4), 3б – хронический простатит (n = 169); 4 – больные с воспалительными заболеваниями головки полового члена, органов мошонки (n = 76): 4а – орхит/эпидидимит (n = 41), 4б – баланопостит (n = 35).

В группе 1 проведен статистический анализ половозрастного распределения больных, в остальных группах подробно рассмотрена возрастная структура пациентов.

Дополнительно проанализированы 85 амбулаторных карт больных острым и хроническим в стадии обострения циститом, получавших лечение в ГБУЗ НСО "Городская поликлиника № 26" на предмет оптимальности эмпирической терапии.

Оптимальной терапией мы считали комплекс этиопатогенетических препаратов с выбором антибиотиков, не влияющих на МБТ, и к которым сохранена приемлемая частота чувствительности штаммов уропатогенов в регионе.

Неоптимальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы означала использование антибиотиков, обладающих туберкулостатическим действием, что препятствует бактериологической и патоморфологической верификации туберкулеза мочеполовой системы, затрудняя раннюю диагностику.

2. Проведено ретроспективное когортное исследование с целью определения причин поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря. Объектом исследования стали больные с верифицированным диагнозом туберкулез мочевой системы, осложненным туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии, поступивших в ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ для выполнения реконструктивных операций.

Проанализированы истории заболевания 26 больных. У всех пациентов были изучены сроки от первого возникновения дизурии до установления диагноза уротуберкулез, спектр диагнозов, которые выставляли на этом этапе, характер терапии и количество полученных курсов лечения, а также их исходы.

3. Выполнено ретроспективное когортное исследование с целью выявления путей диагностики туберкулеза предстательной железы. Проведен анализ амбулаторных карт больных, состоящих на учете в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере по поводу туберкулеза предстательной железы – 72 пациента. Подробно рассмотрены ведущие причины установки диагноза данного заболевания у каждого больного.

Для решения третьей задачи – определить уровень настороженности (index suspicion) в отношении МПТ у специалистов различного профиля выполнены проспективные популяционные исследования.

1. С целью определения уровня знаний врачами разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) особенностей клинической картины и ранней диагностики МПТ, проведено анкетирование посредством специально разработанных опросников (см. приложение 1). Респондентам необходимо было ответить на 33 вопроса по теме МПТ.

В анкетировании приняли участие 265 человек. Среди них 251 врач опрошены очно, это специалисты, проходившие тематическое усовершенствование на кафедре туберкулеза факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «НГМУ» МЗ РФ. Зачное тестирование прошли 14 врачей на сайте uroweb.ru по специально разработанной программе.

Респонденты были распределены в пять групп: 1-я группа – врачи, участвующие в электронном голосовании (14 человек); 2-я группа – урологи (73 человека); 3-я группа – гинекологи (54 человека); 4-я группа – терапевты (42 человека); 5-я группа – фтизиатры (68 человек).

2. С целью определения предпочтений специалистов в выборе эмпирической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы проведено анкетирование при помощи специально разработанных опросников врачей-урологов, гинекологов и фтизиатров лечебных учреждений Новосибирской области и города Новосибирска, а также интернов, ординаторов ГБОУ ВПО «НГМУ» МЗ РФ (см. приложение 2). Всего в анкетировании принял участие 401 специалист.

Специалистам предлагали выбрать из перечня антимикробных препаратов подходящие, на его взгляд, для эмпирической терапии инфекций мочевой системы (острый цистит, хронический цистит, пиелонефрит).

Респонденты были распределены в две группы: 1-я (n = 103) – практикующие врачи, имеющие прямое отношение к урогенитальным инфекциям (урологи, гинекологи) и туберкулезу (фтизиатры); 2-я (n = 298) – специалисты

имеющие «свежую» теоретическую базу, но с относительно небольшим опытом работы в практическом здравоохранении (интерны, ординаторы ГБОУ ВПО «НГМУ» МЗ РФ).

Для решения четвертой задачи – определить возможность использования диаскинтеста в качестве скринингового метода для дифференциальной диагностики мочевого туберкулеза выполнено проспективное открытое когортное исследование, в которое было включено 197 пациентов, находившихся в отделении внелегочных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ в период с 2014 по 2016 гг.

Распределение по полу: женщины – 51,8 % (n = 102), мужчины 48,2 % (n = 95). Средний возраст пациентов составил $(46,7 \pm 1,26)$ лет.

Критерии включения – пациенты с подозрением на мочеполовой туберкулез, направленные из противотуберкулезных диспансеров для комплексного обследования и уточнения диагноза.

Критерии исключения – указанные больные, которым в процессе обследования не выполняли провокационные пробы – диаскинтест и/ или пробу Коха.

Диагностическую провокационную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест) выполняли на догоспитальном этапе в условиях противотуберкулезных диспансеров. Заключение пробы соответствовало стандартным критериям оценки теста согласно инструкции производителя.

В отделении пациентам проводили комплексное фтизиоурологическое обследование, на основании которого диагноз МПТ подтверждали либо исключали.

Данное обследование включало в себя общеклинические тесты: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование мочи (общий анализ мочи, исследование мочи по Нечипоренко); посевы на неспецифическую флору мочи и дериватов половых желез с определением чувствительности выявленных возбудителей к антимикробным препаратам; исследование на *M. tuberculosis* (метод полимеразной цепной реакции, люминесцентная микроскопия, посевы на

жидкие и плотные питательные среды, бактериологические исследования с применением автоматизированных систем Bactec и GeneXpert). Мужчинам дополнительно выполняли исследование секрета предстательной железы, эякулята, женщинам – посев менструальной крови. Лучевые методы диагностики включали в себя ультразвуковое исследование, рентгенологические методы (уретрография, микционная цистография, экскреторная урография и/или мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием). По показаниям выполняли биопсию мочевого пузыря, предстательной железы с патоморфологическим и бактериологическим исследованием биоптатов.

При отсутствии достоверных данных за специфическое воспаление мочеполовой системы по исходным исследованиям больным выполняли провокационную пробу Коха с подкожным введением 50 туберкулезных единиц (ТЕ). Туберкулин вводили подкожно в область верхней трети плеча. Исходно и в течение 48 часов после инъекции осуществляли термометрию через каждые два часа, дважды повторяли общий анализ крови и пробу Нечипоренко, а также выполняли бактериологическое исследование мочи, у мужчин дополнительно – секрет предстательной железы и эякулят. Результат оценивали по общей, уколочной и очаговой реакциям. Общая реакция проявляется симптомами ухудшения общего самочувствия, усилением дизурии. Температурную реакцию считали положительной, если температура тела повышалась на $0,5^{\circ}\text{C}$ по сравнению с максимальной до подкожного введения туберкулина. Изменения в гемограмме при положительной пробе характеризуются нарастанием или появлением лейкоцитоза, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), падением абсолютного числа лимфоцитов. Уколочная реакция проявляется наличием гиперемии и инфильтрата в месте введения туберкулина. Очаговая реакция характеризуется увеличением или появлением лейкоцитов, эритроцитов в моче, секрете предстательной железы, эякуляте.

Пробу оценивали как положительную при наличии общей, уколочной и очаговой реакций. Отрицательный результат считали при отсутствии изменений

со стороны вышеперечисленных реакций. Сочетания положительной очаговой реакции при отрицательных общей и уколочной, либо наоборот, расценивали как сомнительный результат пробы.

Показаниями для выполнения пробы Коха являются дифференциальная диагностика и определение степени активности МПТ.

Общий анализ крови выполняли по стандартным общепринятым методикам на гематологическом анализаторе ХТ-4000i (Япония) с помощью набора реагентов Sysmex (Япония). Общий анализ мочи выполняли с помощью мочеви станции IQ-2000 (США) с использованием реагентов: IRIS DIAGNOSTIC (США) и ARKRAY Factory (Япония). Биохимический анализ крови выполняли на биохимическом анализаторе OLYMPUS 480 (США) с помощью наборов Бекман Культор (США).

Микробиологическое исследование мочи, у мужчин – секрета простаты, эякулята, а у женщин – менструальной крови осуществляли согласно инструкции по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечению туберкулеза, являющейся приложением № 11 к приказу № 109 от 21.03.2003 г. Нативные питательные среды приготавливали непосредственно в лаборатории. Микроскопические исследования включали в себя выполнение световой и люминесцентной микроскопии (ЛМС). Культуральная диагностика туберкулеза включала посев диагностического материала на плотные и жидкие (с применением автоматизированной системы культивирования ВАСТЕС MGIT 960 и автоматизированного теста амплификации нуклеиновой кислоты – GeneXpertMbt/Rif) питательные среды, исследование видовой идентификации микобактерий и постановка тестов лекарственной чувствительности.

Молекулярно-генетическую диагностику идентификации микобактерий осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции методиками real-time, flash, электрофорезом и гибридизацией на чипах. Использовали тест-системы Hain, Lifescience (Германия).

Для выделения неспецифической микрофлоры из патологического диагностического материала использовали нативные и коммерческие среды, микроскопическое исследование. Определение устойчивости к антибактериальным препаратам осуществляли на плотных средах с применением диско-диффузного метода.

Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, определения объема остаточной мочи, исследование органов брюшной полости проводилось аппаратах В.-К. Medical Pro Focus (Дания). Мужчинам выполняли трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы, исследование органов мошонки, женщинам – трансвагинальное исследование органов малого таза.

Рентгенологические методы диагностики включали в себя выполнение обзорной рентгенографии органов грудной клетки, обзорной и экскреторной урографии, микционной цистографии, ретроградной пиелографии, при отсутствии контрастирования мочевых путей на урограммах, уретрографии у мужчин. Исследования выполнялись по стандартным методикам на рентгеновских аппаратах SD RA по лицензии Phillips (Голландия). Мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием выполняли на 64 срезовой томографе Toshiba (Япония). Область исследования включала в себя брюшную полость и органы малого таза. Для контрастирования использовали низкоосмолярные контрастные вещества Омнипак и Ультравист. При наличии изменений на рентгенограмме легких больным выполняли МСКТ органов грудной клетки.

По показаниям выполняли биопсию мочевого пузыря, предстательной железы с патоморфологическим и бактериологическим исследованием биоптатов.

По результатам проведенного обследования больные были распределены в две группы:

- 1-я группа – больные активным мочеполовым туберкулезом – 72 человека (36,6 %);

- 2-я группа – больные хроническими заболеваниями мочеполовой системы, которые были госпитализированы в отделение с подозрением на МПТ, но после комплексного фтизиоурологического обследования диагноз был исключен – 125 человек (63,4 %).

Определена чувствительность и специфичность диаскинтеста в указанных группах, а также выполнено сравнение полученных результатов с информативностью подкожной провокационной туберкулиновой пробой Коха.

Для решения пятой задачи – разработать методику диагностики инфильтративного туберкулеза предстательной железы посредством локального экстракорпорального ударно-волнового воздействия и оценить ее эффективность выполнено открытое пилотное проспективное несравнительное исследование. Включено 14 пациентов, госпитализированных в отделение внелегочных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ с 2014 по 2015 гг. с подозрением на ТПЖ. Трехкратное исследование мочи, секрета простаты, эякулята на МБТ методом посева, ПЦР, ЛМС возбудителя туберкулеза не выявило, ретроградная уретропростатография с контрастированием позволила у всех 14 больных исключить кавернозный ТПЖ.

Пациентам были проведены 6 сеансов ЭУВВ аппаратом Dornier ARIES (Германия) с электромагнитным способом генерации ударной волны на область промежности интенсивностью 5–7 мДЖ, частотой ударов 5,0 Гц два раза в неделю через два дня в течение 3 недель с последующим контрольным исследованием сред. Параметры воздействия были определены опытным путем как оптимальные. На методику получен патент РФ № 2617202 от 21.04.2017.

Способ выполняют следующим образом. Больной после гигиены области промежности и, в необходимых случаях, ее депиляции, располагается в урологическом кресле с раскинутыми ногами. На область промежности наносят 30–40 мл специального геля и размещают ультразвуковой датчик аппарата «Dornier Aries», перпендикулярно к поверхности. На панели аппарата выставляют выбранные параметры частоты и количества импульсов и начинают воздействие. Процедура абсолютно безболезненна и комфортна для пациента.

На основании результатов полученных данных в ходе решения вышеуказанных задач нами разработан алгоритм ранней диагностики МПТ.

Статистические методы. Все статистические расчеты выполнены в программе Statistica 8. Критерий χ^2 применен для сопоставления соотношений пациентов с теми или иными диагнозами, установления уровня заболеваемости разных полов, соотношений между положительными и отрицательными реакциями пробы Коха и ДСТ у разных групп больных, а также для обработки результатов опросов. Анализ временных изменений в уровне заболеваемости проведен на основе регрессионного анализа (General linear models, Simple regression), а также на основе использования χ^2 критерия. Различия считали существенными при ($p < 0,05$).

**ГЛАВА 3 СТРУКТУРА И УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
ВНЕЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ПОЛОВАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ МОЧЕПОЛОВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ,
СРОКИ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В
ЭПИДЕМИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ (СИБИРСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ)**

**3.1 Заболеваемость внелегочным туберкулезом и ее структура в
Сибирском федеральном округе и Дальневосточном федеральном округе с
2006 по 2015 годы**

Согласно классификации туберкулеза, которая была принята на 7-м Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом МЗ РФ от 20 марта 2003 года (ред. от 29 октября 2009 года) № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», внелегочный туберкулез включает в себя следующие формы:

- туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы (туберкулез ЦНС);
- туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;
- туберкулез костей и суставов (КСТ);
- туберкулез мочевых и половых органов (МПП);
- туберкулез кожи и подкожной клетчатки;
- туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ);
- туберкулез глаз;
- туберкулез других органов.

Эта классификация расходится с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, которая рассматривает локализацию туберкулеза как внелегочную при поражении любого органа, кроме собственно паренхимы легких. По классификации ВОЗ туберкулез плевры, бронхов, бронхопульмональных

лимфоузлов относится к ВЛТ, а в Российской Федерации эти формы традиционно рассматривают как проявление туберкулеза органов дыхания, что представляется нам логичным и обоснованным. Однако подобные различия делают несопоставимыми эпидемиологические показатели по ВЛТ в Российской Федерации и за рубежом, необходимо делать специальную поправку.

Анализ статистических отчетов свидетельствует, что в целом по Российской Федерации отмечена тенденция к снижению уровня заболеваемости ВЛТ (см. рисунок 1).

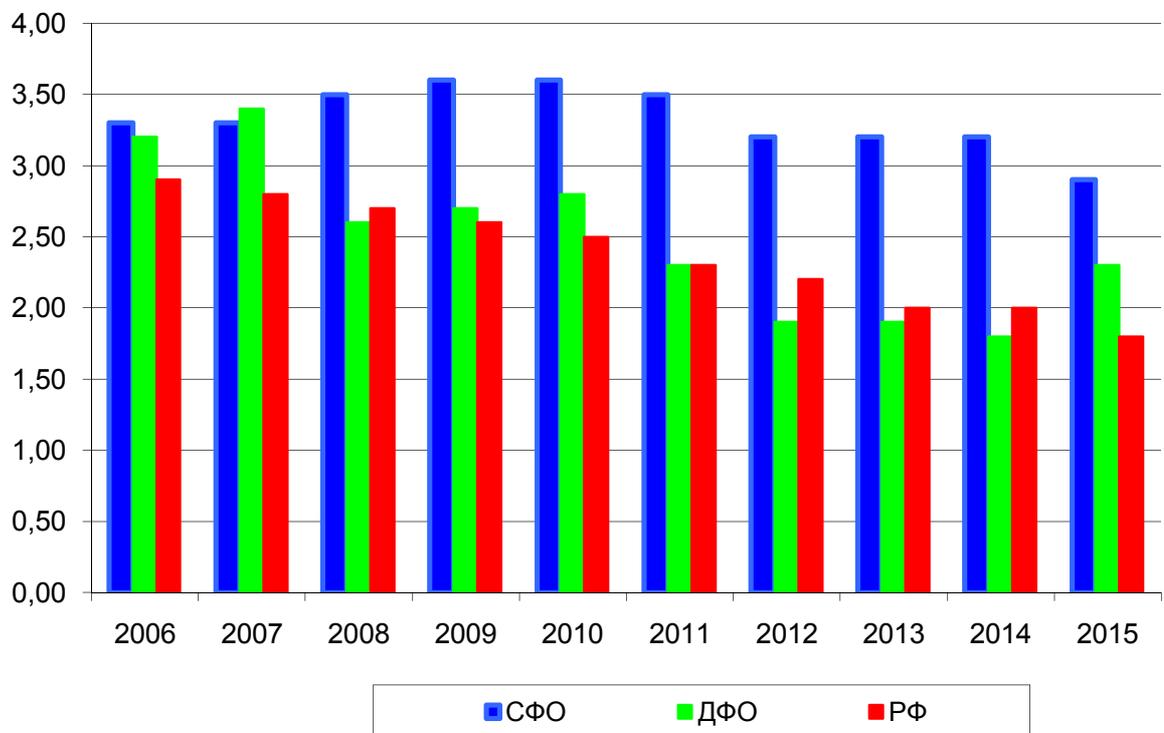


Рисунок 1 – Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 000 населения

Данное снижение было линейным ($R = -0,99$; $p < 0,00001$). Если в 2006 году зарегистрировано 2,9 случаев на 100 тысяч населения, то в 2015 году данный показатель составил 1,8 (рисунок 2).

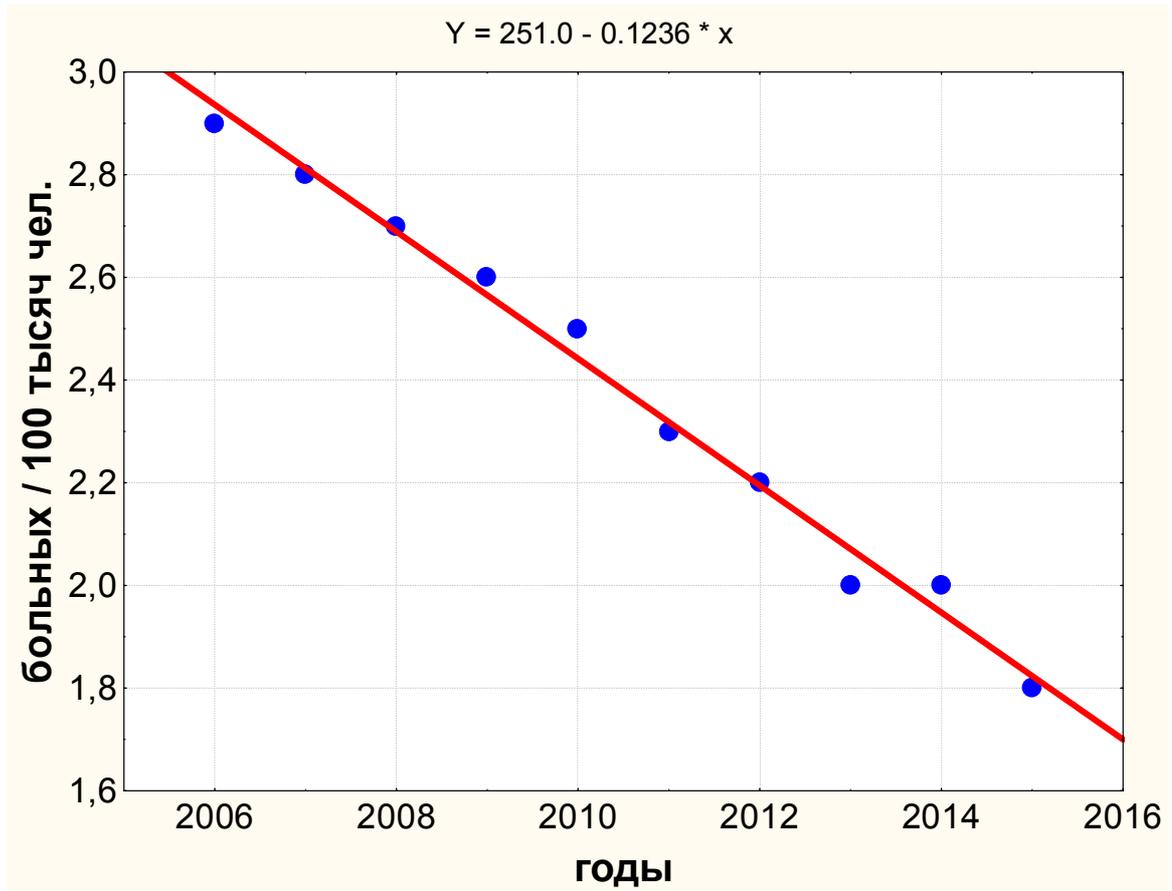


Рисунок 2 – Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 000 населения в России

Неожиданно оказалось, что в территориях с напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу тенденция аналогична общероссийской: в ДФО отмечено снижение заболеваемости ВЛТ ($R = -0,85$; $p = 0.002$), не считая всплесков в 2007 и 2015 годах. В СФО заболеваемость ВЛТ в течение изучаемого периода была наибольшей, а падение уровня заболеваемости – наименьшим. Статистически значимого снижения заболеваемости изолированными внелегочными формами туберкулеза в СФО за период 2006–2015 гг. не выявлено ($R = -0,59$; $p = 0,07$) (рисунок 3).

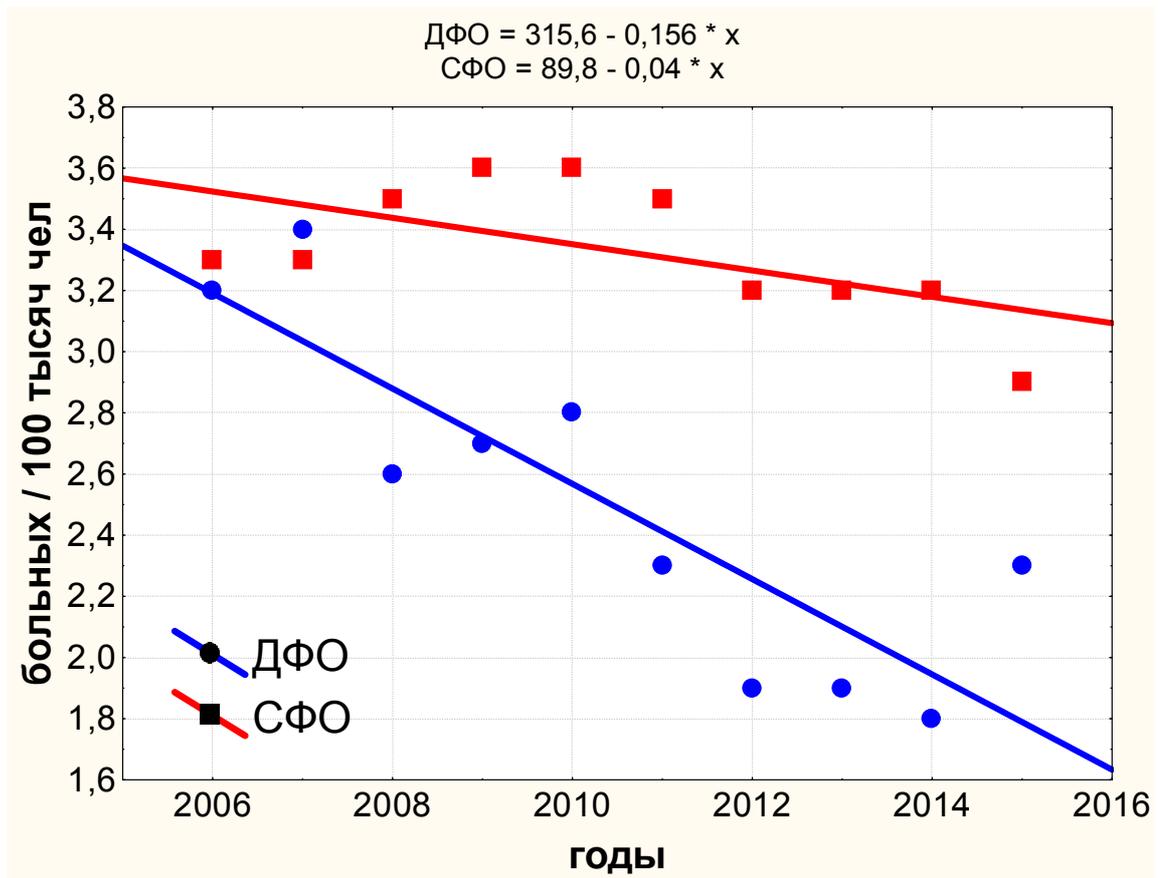


Рисунок 3 – Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 000 населения в ДФО и СФО

На рисунке 4 представлена структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза на территориях СФО и ДФО суммарно.

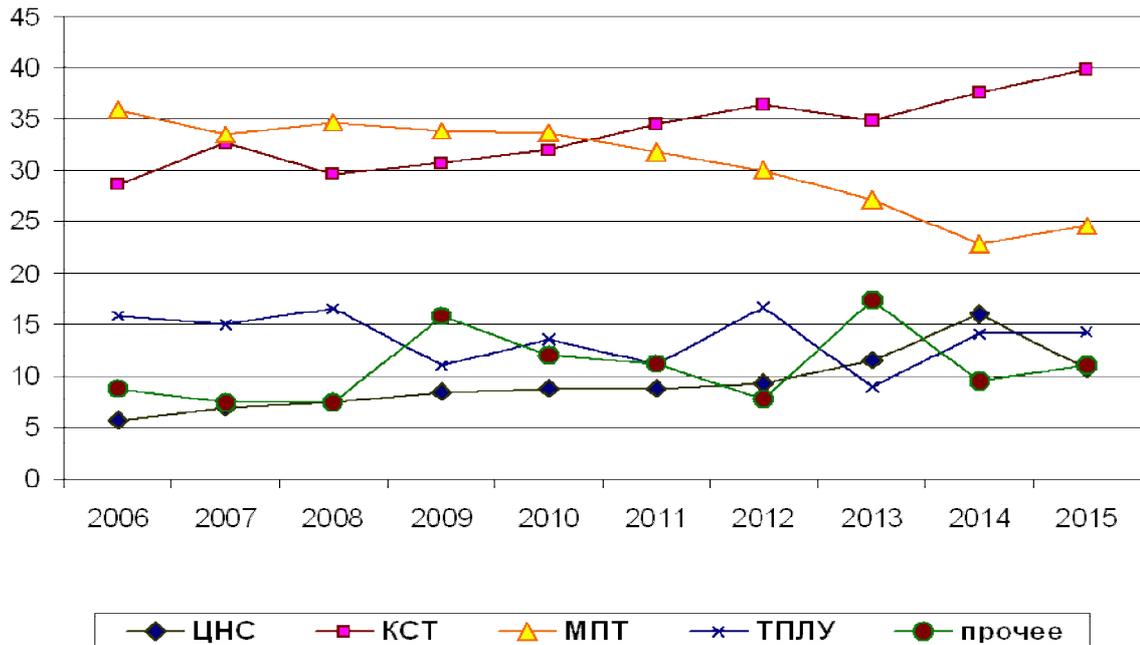


Рисунок 4 – Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в динамике

Обращает внимание нестабильность распределения показателей по годам. Так, заболеваемость туберкулезом ЦНС достигала максимальных цифр в 2014 году (16 случаев на 100 тысяч человек), минимальный показатель зарегистрирован в 2006 году – 5,7 на 100 тысяч населения. Заболеваемость ТПЛУ в 2012 году составила 16,6 случаев, через год показатель снизился до 9, но в 2014 году вновь отмечен подъем – 14 случаев на 100 тысяч населения.

Мочеполовой туберкулез и КСТ на протяжении всего периода занимали лидирующие позиции в структуре ВЛТ. В 2007 году заболеваемость этими формами практически сравнялась. Затем последующие два года мочеполовой туберкулез доминировал, что можно объяснить приемом на работу в ряде территорий подготовленных специалистов. Начиная с 2011 года, регистрируется очередной перекрест с ростом заболеваемости КСТ ($\chi > 6,5$; $p < 0,01$) по сравнению с 2006 годом, однако в 2015 году вновь наметился подъем заболеваемости туберкулезом мочеполовой системы.

Изменение структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом в 2015 году в сравнении с 2006 годом представлено на рисунке 5.

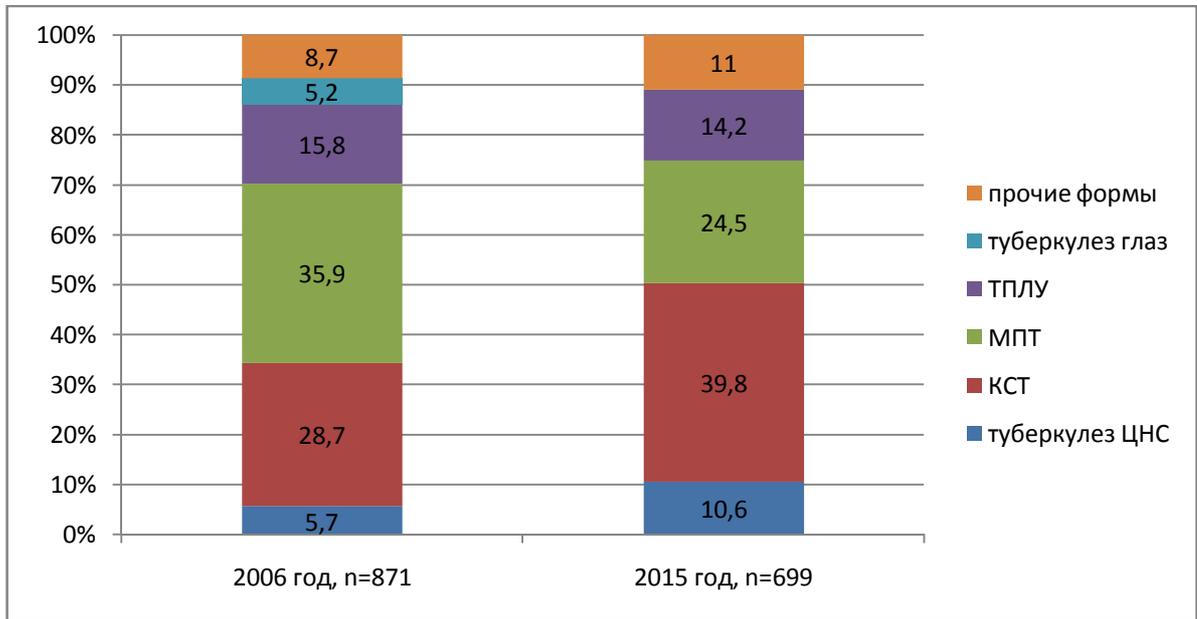


Рисунок 5 – Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в динамике

В 2006 году в СФО и ДФО изолированным внелегочным туберкулезом заболел 871 пациент, структура заболеваемости была следующая: туберкулез центральной нервной системы – 5,7 %; костно-суставной туберкулез – 28,7 %; мочеполовой туберкулез – 35,9 %; туберкулез периферических лимфатических лимфоузлов – 15,8 %; туберкулез глаз – 5,2 %; прочие формы – 8,7 % (см. рис. 5).

С 2008 года туберкулез глаз исключили из отчетности, несмотря на то, что его доля практически равнялась доле туберкулеза ЦНС.

Десять лет спустя, в 2015 году изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 699 человек (минус 172) со следующими пропорциями: туберкулез ЦНС – 10,6 %, что в два раза больше; КСТ – 39,8 %, что почти в полтора раза больше ($\chi = 23,3$; $p < 0,0001$); МПТ – 24,5 %, что, соответственно, в полтора раза меньше ($\chi = 22,0$; $p < 0,0001$). Доля ТПЛУ осталась неизменной – 14,2 %. Доля прочих форм, куда вошли туберкулез слюнной и

поджелудочной желез, желчного пузыря, кишечника, молочной железы, кожи и т.д., закономерно увеличилась до 11 %.

Таким образом, пропорции локализаций ВЛТ за 10 лет кардинально изменились: доля МПТ уменьшилась в 1,5 раза; доля КСТ увеличилась в 1,4 раза; удвоилась доля туберкулеза ЦНС.

На рисунках 6 и 7 представлена динамика заболеваемости костно-суставным и урогенитальным туберкулезом отдельно в СФО и ДФО.

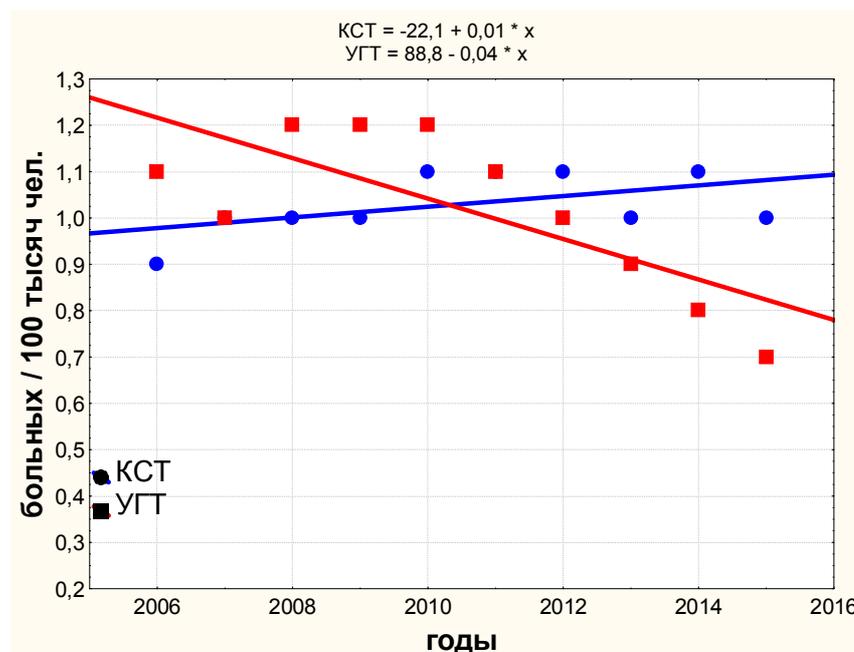
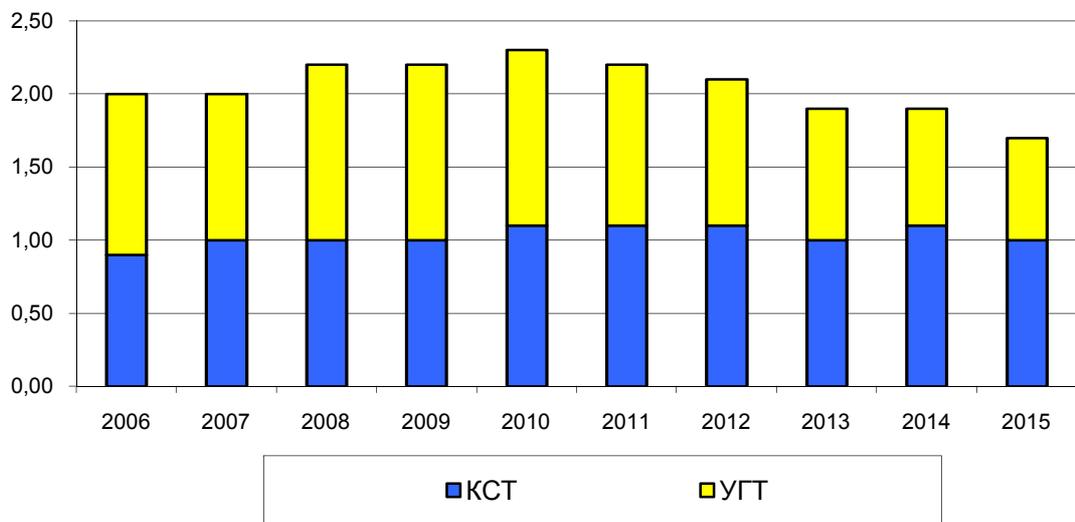


Рисунок 6 – Заболеваемость КСТ и МПТ в СФО в динамике

В целом за исследуемый период отмечено достоверное снижение уровня заболеваемости МПТ как в СФО ($R = -0,75$; $p = 0,01$), так и в ДФО ($R = -0,94$; $p = 0,00007$). Пропорции по КСТ кардинально не менялись – наблюдалась лишь тенденция к его повышению ($R < 0,53$; $p > 0,10$).

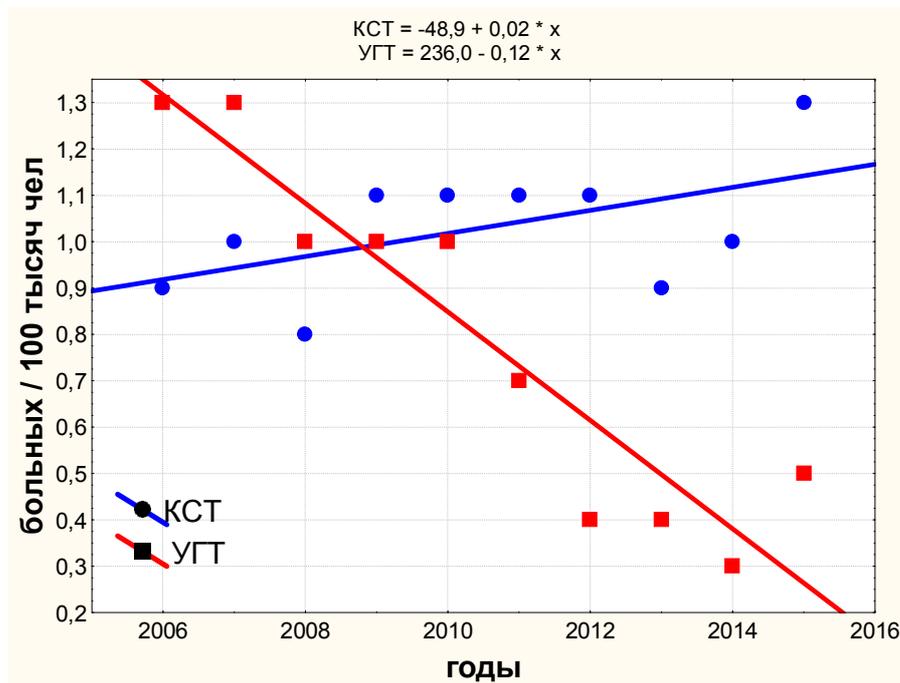
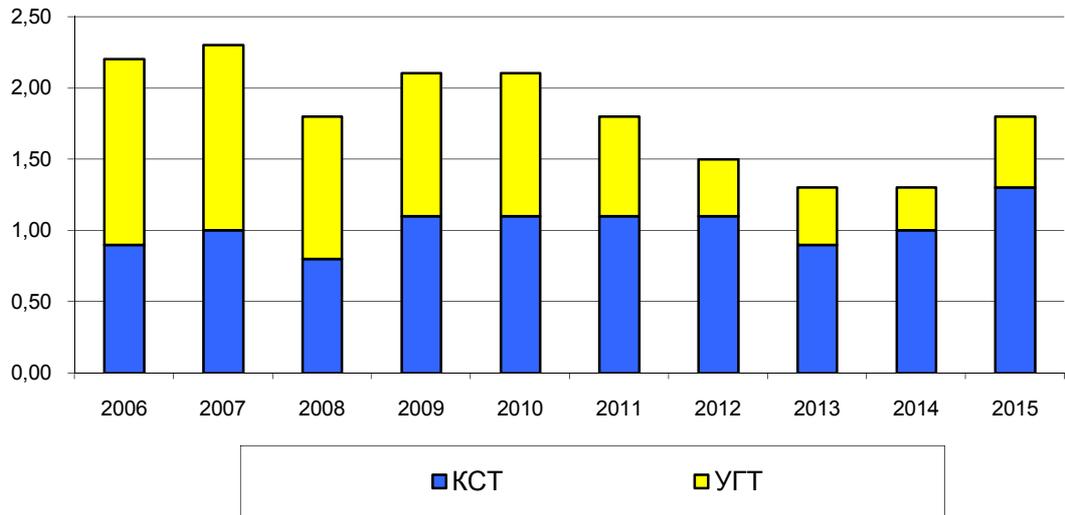


Рисунок 7 – Заболеваемость КСТ и МПТ в ДФО в динамике

3.2 Структура заболеваемости, клиническая и половозрастная характеристика больных мочеполовым туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах

3.2.1 Определение и классификация мочеполового туберкулеза

Мочеполовой туберкулез – инфекционно-воспалительное заболевание органов мочеполовой системы, изолировано или в любом сочетании, вызванное *Mycobacterium tuberculosis* или *Mycobacterium bovis*.

МПТ включает в себя следующие формы:

а) туберкулез мочевой системы:

1) туберкулез почек (нефротуберкулез):

1.1) туберкулез паренхимы почек (1-ая стадия, бездеструктивная форма);

1.2) туберкулезный папиллит (2-я стадия, ограниченно-деструктивная форма);

1.3) кавернозный нефротуберкулез (3-я стадия, деструктивная форма);

1.4) поликавернозный нефротуберкулез (4-ая стадия, распространенно-деструктивная форма);

2) туберкулез мочевыводящих путей (лоханки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры), всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек и рассматривается как осложнение НТ;

б) туберкулез половых органов:

1) туберкулез мужских половых органов:

1.1) туберкулезный эпидидимит (одно- или двусторонний);

1.2) туберкулезный орхоэпидидимит (одно- или двусторонний);

1.3) туберкулез предстательной железы (инфильтративная или кавернозная форма);

1.4) туберкулез семенных пузырьков;

1.5) туберкулез полового члена;

- 2) туберкулез женских половых органов:
 - 2.1) туберкулезный сальпингоофорит;
 - 2.2) туберкулезный эндометрит;
 - 2.3) туберкулез шейки матки;
 - 2.4) туберкулез вульвы;
- в) генерализованный мочеполовой туберкулез (одновременное поражение органов мочевой и половой систем);
- г) сочетанный туберкулез – одновременное развитие туберкулезного воспаления в двух и более органах, относящихся к разным системам [26].

3.2.2 Структура мочеполового туберкулеза

Анализ специально разработанных таблиц по структуре урогенитального туберкулеза в период с 2003 по 2015 гг. заполненных противотуберкулезными учреждениями СФО и ДФО, охватывающих 456 пациентов, позволил установить, что в целом лидирующее место в структуре МПТ занимал туберкулез мочевой системы – 314 случаев (68,8 %). Из них у 290 больных (92,4 %) был диагностирован изолированный НТ, а у 24 пациентов (7,6 %) сочетание НТ с туберкулезом мочевыводящих путей. С учетом того, что туберкулез мочевыводящих путей всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек и рассматривается как его осложнение, в нашем исследовании понятие туберкулеза мочевой системы отождествлено с НТ и включает в себя как изолированное поражение почек, так и сочетание НТ с туберкулезом мочевыводящих путей.

Туберкулез мужских и женских половых органов суммарно занял второе место – 22,4 %.

Генерализованный мочеполовой туберкулез был зарегистрирован у 41 больного, что составило 9 % от всех случаев МПТ (рисунок 8).

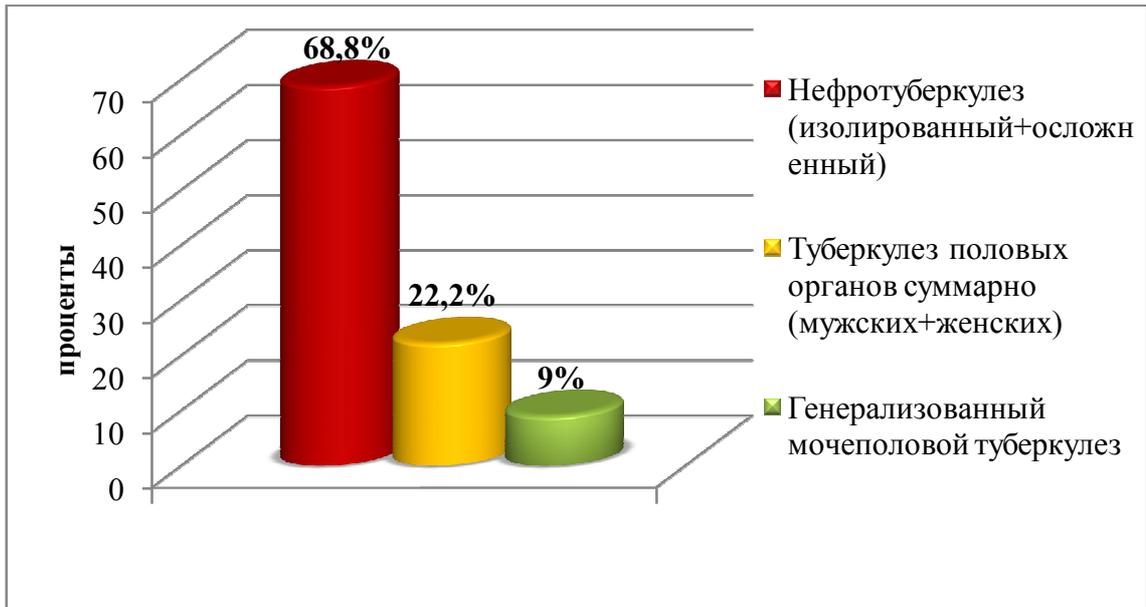
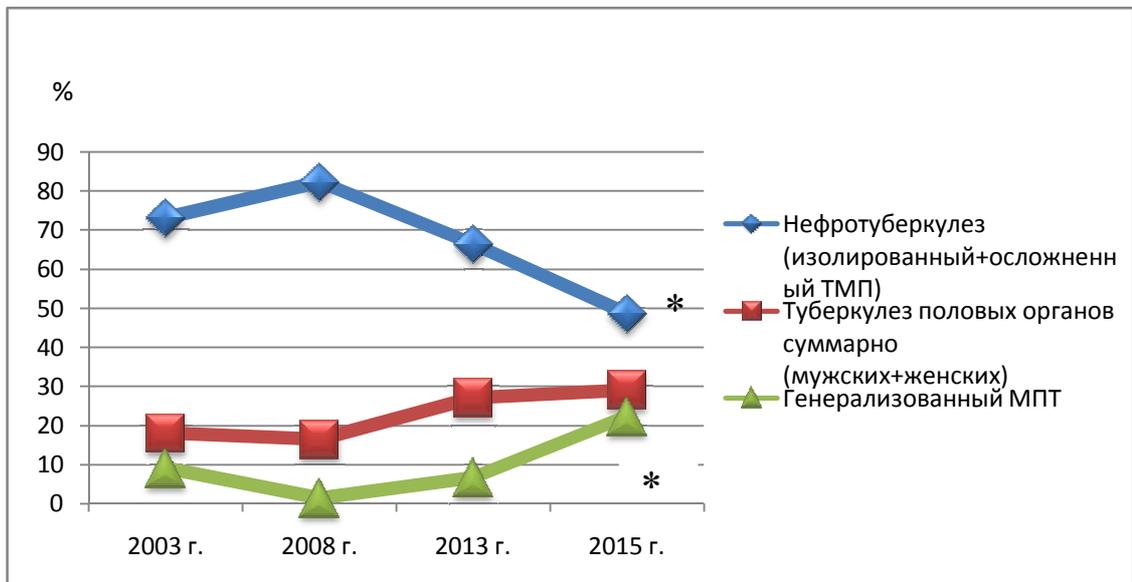


Рисунок 8 – Суммарная структура МПТ (n = 456)

Анализ заболеваемости МПТ в динамике показал достоверное снижение в последние годы удельной доли нефротуберкулеза: 2008 год – 82,2 %; 2015 год – 48,6 % ($\chi^2 = 12,71$; $p = 0,0004$) (рисунок 9).



Примечание: * существенные различия между 2003 и 2015 годами ($\chi^2 > 6,46$; $p < 0,01$)

Рисунок 9 – Структура МПТ в динамике

Процент больных половым туберкулезом и генерализованными формами, напротив, стал больше. Так, если в 2003 году доля больных туберкулезом половых органов составляла 18 % (18 случаев), то в 2015 году было зарегистрировано уже 30 больных (29,1 %). Данные различия оказались на уровне отчетливой тенденции ($\chi^2 = 3,46$; $p = 0,06$). В этом же году была отмечена вспышка генерализованных форм МПТ – 23 случая (22,3 %), что примерно в 2,5 раза больше, чем в 2003 году ($n = 9$) – 9 % и 2008 году ($n = 7$) – 6,6 %; ($\chi^2 > 6,46$; $p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2 – Структура МПТ по годам ($n = 456$)

Формы мочевого туберкулеза	2003 г. ($n = 100$) абс. (%)	2008 г. ($n = 146$) абс. (%)	2013 г. ($n = 107$) абс. (%)	2015 г. ($n = 103$) абс. (%)	Всего ($n = 456$) абс. (%)
Нефротуберкулез	73 (73)	120 (82,2)	71 (66,3)	50 (48,6)	314 (68,8)
Туберкулез половых органов	18 (18)	24 (16,4)	29 (27,1)	30 (29,1)	101 (22,2)
Генерализованный МПТ	9 (9)	2 (1,4)	7 (6,6)	23 (22,3)	41 (9)

Мы полагаем, что в 2003–2008 гг. большое количество больных генерализованным МПТ осталось невыявлено. Широкое внедрение в последние годы в практику современных молекулярно-генетических методов детекции возбудителя, высокоразрешающей мультиспиральной компьютерной томографии привело к логическому росту числа больных с одновременным поражением мочевой системы и половых органов.

3.2.3 Структура нефротуберкулеза

Структуру НТ анализировали по классификации, одобренной национальными рекомендациями Российской Федерации, Европейской ассоциации урологов и Азиатской ассоциации урологов.

Всего НТ был выявлен у 314-ти больных, при этом в 92,4 % диагностирован изолированный НТ, а у 24 пациентов (7,6 %) сочетание НТ с туберкулезом мочевыводящих путей (осложненный НТ).

На рисунке 10 представлена суммарная структура НТ.

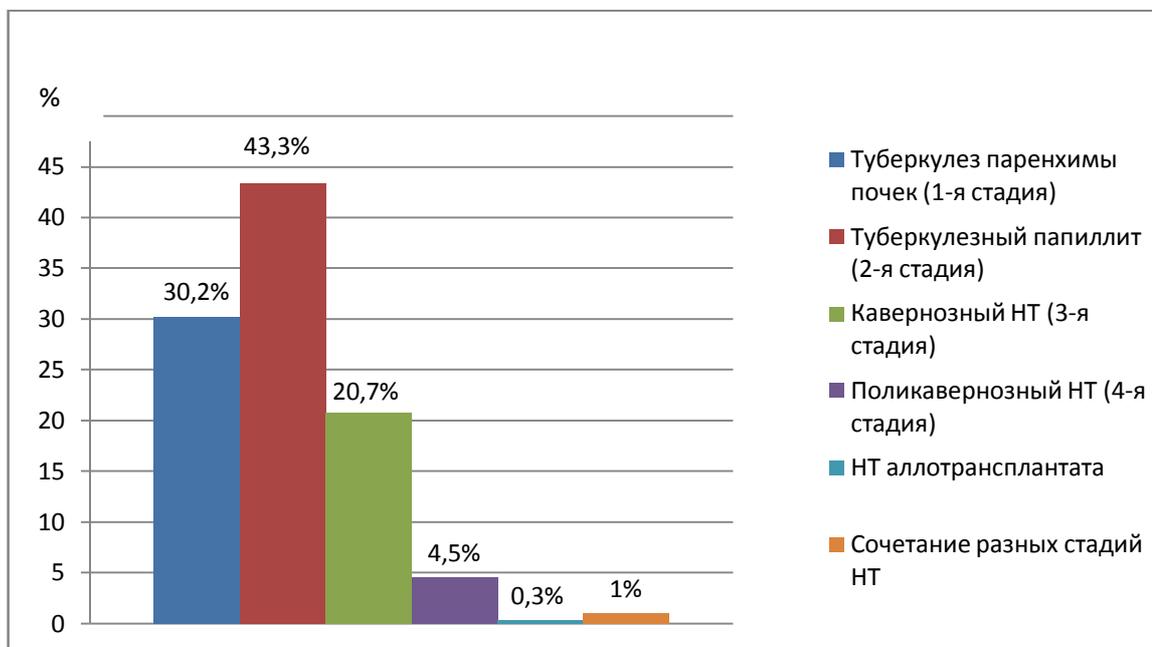


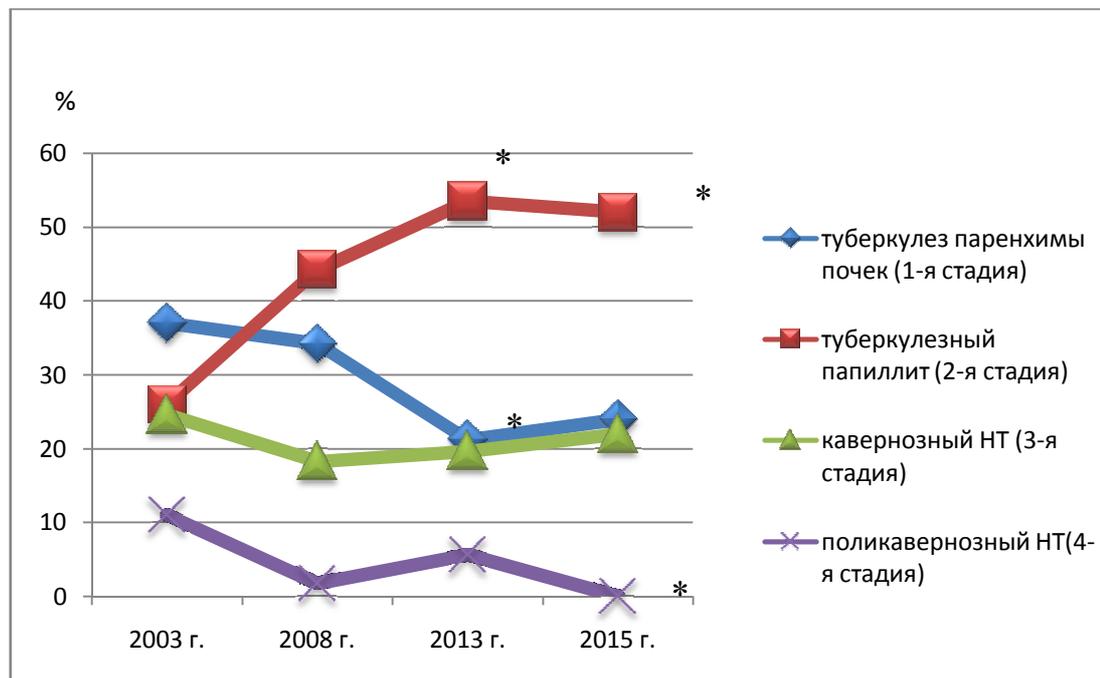
Рисунок 10 – Суммарная структура НТ (n = 314)

НТ паренхимы (1-я стадия туберкулеза почек) – абсолютно благоприятная форма, излечивается противотуберкулезными препаратами без грубых остаточных изменений, вплоть до анатомического излечения. Доля НТ 1-й стадии суммарно составила 30,2 % от числа больных нефротуберкулезом, будучи минимальной в 2013 году – 15 больных (21,2 %) и максимальной в 2003 году – 27 больных (37 %) ($\chi^2 = 4,38$; $p < 0,04$).

НТ 2-й стадии (туберкулезный папиллит) был диагностирован у 43,3 % пациентов, причем в 2003 году таких больных было зарегистрировано 19 (26 %), а в 2013 году – вдвое больше – 53,5 % ($\chi^2 = 11,38$; $p = 0,001$); тенденция сохранилась до 2015 года – (n = 26) – 52 %; ($\chi^2 = 8,63$; $p = 0,003$).

Первую и вторую стадии НТ относят к «малым формам» туберкулеза почек, выявление больных на этих стадиях считается своевременным.

Таким образом, своевременное выявление НТ в 2003 году было у 46 больных (63 %), в 2008 году – у 78,4 % ($\chi^2 = 5,35$; $p = 0,02$), чуть меньше в 2013 и 2015 годах – 74,7 % и 76,0 % соответственно ($\chi^2 = 2,27$; $p = 0,13$ и $\chi^2 = 2,31$; $p = 0,13$) (рисунок 11, таблица 3).



Примечание: * – существенные различия по сравнению с 2003 г ($\chi^2 > 4,38$; $p < 0,04$).

Рисунок 11 – Структура НТ в динамике

Кавернозный туберкулез почек (3-я стадия НТ) за весь рассматриваемый период составил 20–25 % относительно других форм, а его динамика по годам существенно не различалась ($\chi^2 < 0,30$; $p > 0,58$).

Поликавернозный туберкулез почек (4-я стадия НТ) в 2003 году был диагностирован у 8 пациентов (11 %), в последующие годы отмечалось значительное снижение заболеваемости данной формой НТ с минимумом в 2015 году, когда не было зафиксировано ни одного случая ($\chi^2 = 5,86$; $p = 0,02$).

Суммарно за годы наблюдения на запущенные формы НТ (3-я и 4-я стадии) пришлось 79 случаев (25,2 %). Таким образом, у каждого четвертого больного заболевание было выявлено на стадии формирования каверн.

Также за исследуемый период было зарегистрировано 3 случая двухстороннего сочетания НТ разных стадий, что суммарно составило 1 % от общего числа туберкулезного поражения почек. Диагноз туберкулезный папиллит плюс кавернозный нефротуберкулез установлен у 2 больных, туберкулезный папиллит плюс поликавернозный туберкулез почки диагностирован у 1 пациента.

В 2008 году на базе отделения урогенитальных форм туберкулеза ННИИТ был диагностирован туберкулез пересаженной почки.

На представленных таблицах наглядно и более подробно представлена информация о НТ за 13 лет, отражена удельная доля двустороннего поражения почек при каждой стадии НТ, показана структура сочетанного НТ с туберкулезом мочевых путей (осложненный НТ) (Таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Структура НТ по годам (n = 314)

Формы нефротуберкулеза	2003 г. абс.(%)	2008 г. абс.(%)	2013 г. абс.(%)	2015 г. абс.(%)	Всего абс.(%)
Паренхиматозный из них: двустороннее поражение осложненный	27 (37) 27 (100) —	41 (34,2) 41 (100) —	15 (21,2) 15 (100) —	12 (24) 12 (100) —	95 (30,2) 95 (100) —
Туберкулезный папиллит из них: двустороннее поражение осложненный	19 (26) 4 (21) 2 (10,5)	53 (44,2) 9 (17) 1 (1,9)	38 (53,5) 13 (34,2) 6 (15,8)	26 (52) 11 (42,3) 5 (19,2)	136 (43,3) 37 (27,2) 14 (10,3)
Кавернозный из них: двустороннее поражение осложненный	18 (24,6) 6 (33,3) 1 (5,5)	22 (18,3) 10 (45,4) 1 (4,5)	14 (19,7) 3 (21,4) 1 (7,1)	11 (22) 1 (9,1) 3 (27,3)	65 (20,7) 20 (30,8) 6 (9,2)
Поликавернозный из них: двустороннее поражение осложненный	8 (11) — 2 (25)	2 (1,7) — 2 (100)	4 (5,6) 1 (25) —	— — —	14 (4,5) 1 (7,1) 4 (28,6)
Двустороннее сочетание разных стадий нефротуберкулеза из них: двустороннее поражение осложненный	1 (1,4) 1 (100) —	1 (0,8) 1 (100) —	— — —	1 (2) 1 (100) —	3 (1) 3 (100) —
Туберкулез аллотрансплантата из них: двустороннее поражение осложненный	— — —	1 (0,8) — —	— — —	— — —	1 (0,3) — —

Продолжение таблицы 3

Формы нефротуберкулеза	2003 г. абс. (%)	2008 г. абс. (%)	2013 г. абс. (%)	2015 г. абс. (%)	Всего абс. (%)
Всего	73 (100)	120 (100)	71 (100)	50 (100)	314 (100)
из них: двустороннее поражение осложненный	38 (52) 5 (6,8)	61 (50,8) 4 (3,3)	32 (45) 7 (9,9)	25 (50) 8 (16)	156 (49,7) 24 (7,6)

Таким образом, удельная доля туберкулеза паренхимы почек в структуре НТ уменьшилась за годы наблюдения в 1,5 раза, а туберкулезного папиллита, напротив, удвоилась.

При туберкулезе паренхимы почек заболевание всегда подтверждается бактериовыделением. Поскольку визуализировать очаг деструкции не представляется возможным на этой 1-й, самой начальной стадии НТ, заболевание принято считать двусторонним. При туберкулезном папиллите рентгенологически определяется деструкция одного или более сосочков почки, при отсутствии или адекватной коррекции осложняющих факторов заболевание излечивается консервативно с исходом в посттуберкулезный пиелонефрит с рубцовой деформацией чашечно-лоханочной системы.

Таблица 4 – Структура осложненного НТ (n = 24)

Формы осложненного туберкулеза	м	м/п	у	м+м/п	м/п+у	М+М/П +у	ВСЕГО
Туберкулез паренхимы – 1ст.	—	—	—	—	—	—	—
Туберкулезный папиллит – 2 ст.	2	8	2	1	1	—	14
Кавернозный туберкулез – 3 ст.	1	3	—	2	—	—	6
Поликавернозный туберкулез – 4 ст.	—	3	—	—	1	—	4
ВСЕГО	3	14	2	3	2	—	24

Примечания:

1. м – мочеточник;
2. м/п – мочевого пузыря;
3. у – уретра.

Анализ данных представленных противотуберкулезными учреждениями СФО и ДФО, показал невероятно малый процент осложнений МПТ. Мы полагаем, основная их часть осталась не диагностированной из-за недостаточного оснащения фтизиоурологических отделений на местах, отсутствия подготовленных специалистов.

3.2.4 Структура полового туберкулеза

Туберкулез гениталий суммарно за весь период наблюдения был обнаружен у каждого пятого больного мочеполовым туберкулезом – 101 пациент (22,2 %), причем женщин было в два раза меньше, чем мужчин (38,6 % и 61,4 % соответственно) (таблица 5).

Таблица 5 – Структура полового туберкулеза по годам (n = 101)

Туберкулез половых органов (всего)	2003 г. (n = 18) абс. (%)	2008 г. (n = 24) абс. (%)	2013 г. (n = 29) абс. (%)	2015 г. (n = 30) абс. (%)	Всего (n = 101) абс. (%)
Из них: женских	10 (55)	10 (41,7)	5 (17,2)	14 (46,7)	39 (38,6)
Мужских	8 (44,5)	14 (58,3)	24 (82,8)	16 (53,3)	62 (61,4)
из них: предстательная железа	—	1 (7,1)	13 (54,2)	7 (43,7)	21 (33,9)
органы мошонки	8 (100)	8 (57,2)	6 (25)	4 (25)	26 (41,9)
предстательная железа +органы мошонки	—	5 (35,7)	5 (17,3)	5 (31,3)	15 (24,2)

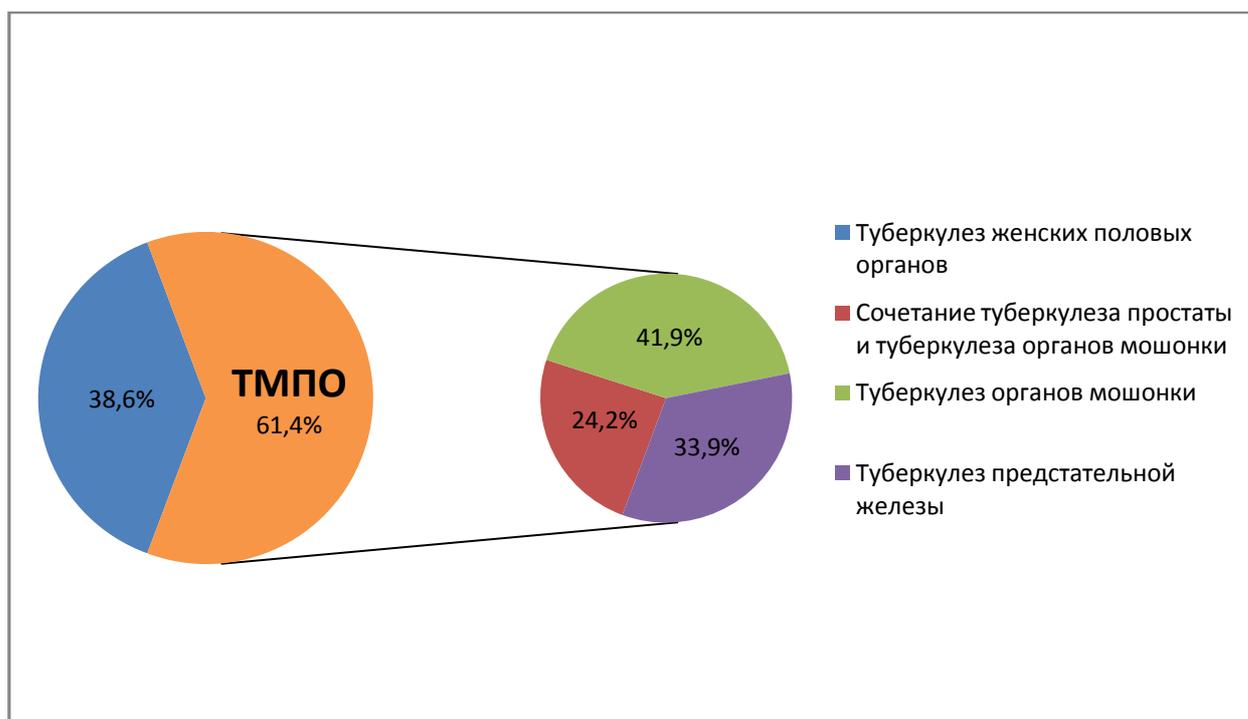
Распространенность полового туберкулеза среди мужчин и женщин по годам было практически одинаковым – за исключением необъяснимого всплеска заболеваемости туберкулезом мужских половых органов в 2013 году – (n = 24) (82,8 %), который и обусловил суммарную статистическую диспропорцию.

Никакой закономерности в частоте выявления туберкулеза тех или иных половых органов мужчин установить не удалось. Доля туберкулеза

предстательной железы колебалась от 0 в 2003 году и 7,1 % в 2008 году – до 54,2 % в 2013 году, в среднем составив 33,9 % от всего мужского генитального туберкулеза. Возможно, это обусловлено внедрением новых технологий идентификации микобактерий туберкулеза.

В 2003 году туберкулез органов мошонки был диагностирован у 100 % мужчин больных туберкулезом половых органов. В 2013 и 2015 гг. – в четыре раза реже – 25 %. Суммарно за все годы наблюдения туберкулез скротальных органов был установлен 26 больным, что составило 41,9 % от всего мужского генитального туберкулеза.

Сочетание туберкулеза органов мошонки и туберкулеза предстательной железы также существенно колебалась – от 17,3 % до 35,7 % (рисунок 12).



Примечание: ТМПО – туберкулез мужских половых органов.

Рисунок 12 – Суммарная структура туберкулеза половых органов (n = 101)

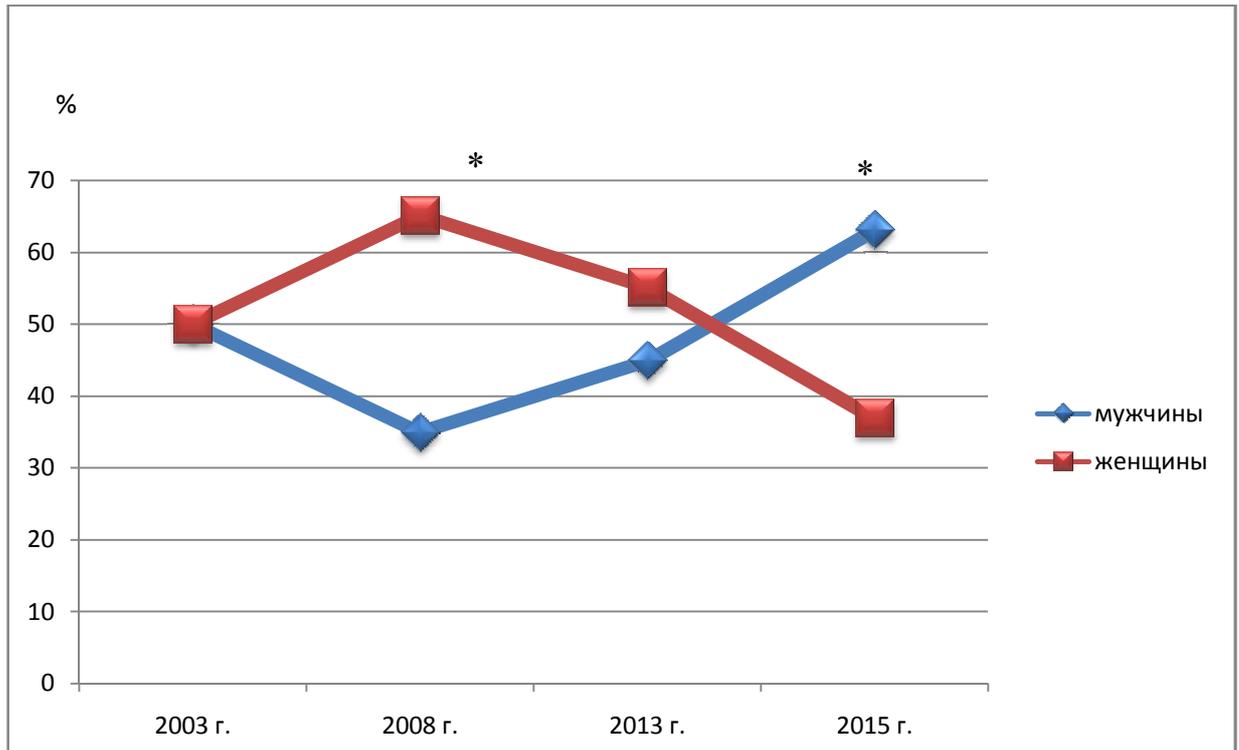
3.2.5 Генерализованный мочеполовой туберкулез

Генерализованный МПТ был диагностирован с минимальной долей 1,4 % в 2008 году, далее отмечалась тенденция к росту с максимальным показателем в 2015 году – (n = 23) – 22,3 %; ($\chi^2 = 29,38$; $p < 0,0001$).

Возвращаясь к анализу динамики структуры общей заболеваемости МПТ, можно предположить, что увеличение числа «малых» форм НТ (1-й и 2-й стадии) при общем снижении удельной доли НТ в общей структуре, а также рост генерализованного МПТ, свидетельствует о вероятном переходе деструктивных форм НТ в раздел генерализованного МПТ. Данное перемещение может быть связано, как было указано ранее, с активным внедрением современных методов диагностики и соответственно более комплексного подхода к фтизиоурологическому обследованию больного. А выявленные даже минимальные изменения органов мочеполовой системы трактуются в пользу единого туберкулезного процесса.

3.2.6 Половая структура урогенитального туберкулеза

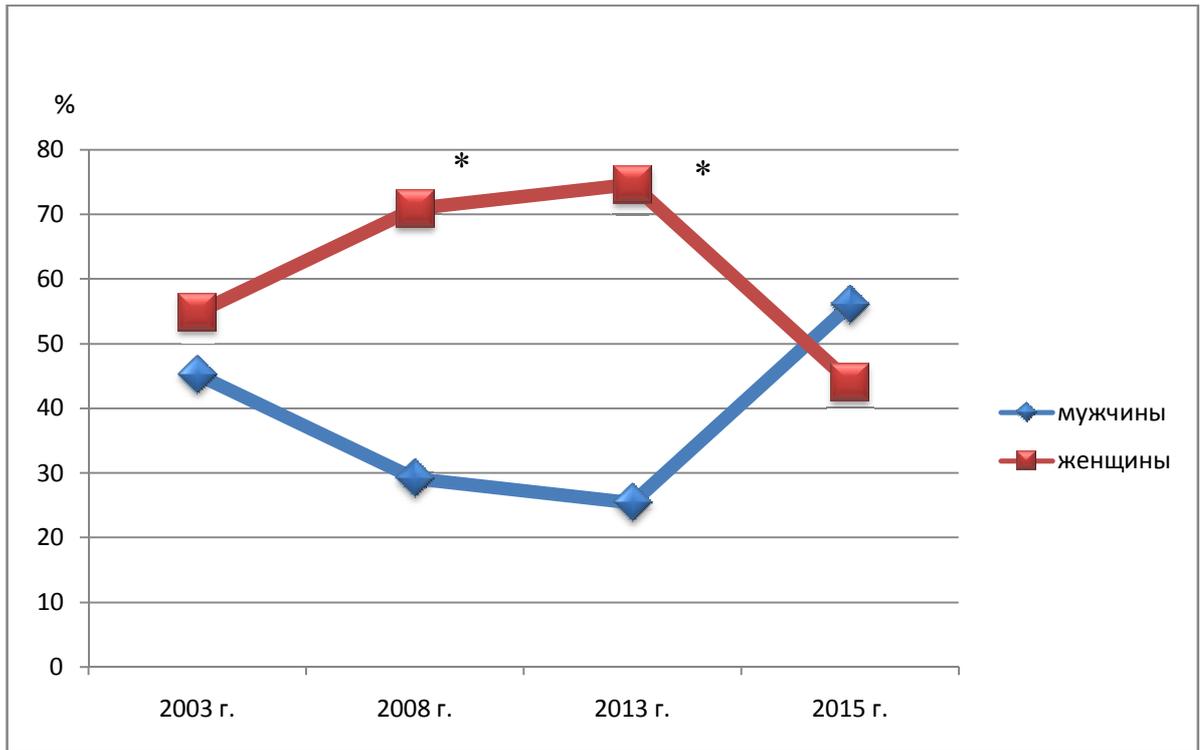
Суммарно МПТ был диагностирован у 214 мужчин (46,9 %) и у 242 женщин (53,1 %). В 2008 году число зарегистрированных случаев МПТ у женщин было существенно выше, чем у мужчин: (n = 95) – 65,1 % и (n = 51) – 34,9 % соответственно ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,03$). В свою очередь, в 2015 году была зарегистрирована необъяснимая вспышка роста МПТ у мужчин до 63,1 % (65 случаев) ($\chi^2 = 5,67$, $p = 0,02$). Половое соотношение пациентов МПТ в динамике представлено на рисунке 13.



Примечание: * – существенные различия между долей мужчин и женщин в структуре МПТ в определенный год ($\chi^2 > 4,58$; $p < 0,03$).

Рисунок 13 – Спектр выявленных больных МПТ в зависимости от пола

Нефротуберкулез был диагностирован у 114 мужчин (36,3 %) и у 200 женщин (63,7 %) ($\chi^2 = 7,57$; $p = 0,006$). Также как и при МПТ в половой структуре НТ с 2003 по 2013 гг. отмечено преобладание женского пола над мужским. Максимальные различия зарегистрированы в 2013 году – 53 женщины (74,6 %) и 18 мужчин (25,4 %) ($\chi^2 = 6,88$; $p = 0,009$). В 2015 году выявлено 28 случаев НТ (56 %) у мужчин и 22 (44 %) у женщин, при этом различия были не существенными ($\chi^2 = 0,81$; $p = 0,37$) (рисунок 14).



Примечание: * – существенные различия между долей мужчин и женщин в структуре НТ в определенный год ($\chi^2 > 7,81$; $p < 0,006$).

Рисунок 14 – Спектр выявленных больных НТ в зависимости от пола

3.2.7 Диагностика и хирургическое лечение мочевого туберкулеза

Диагностика МПТ занимала длительный период. Менее 6 месяцев для установления верного диагноза требовалось у 2,3 % пациентов в 2003 году и 23,9 % больных в 2008 году (рисунки 15, 16).

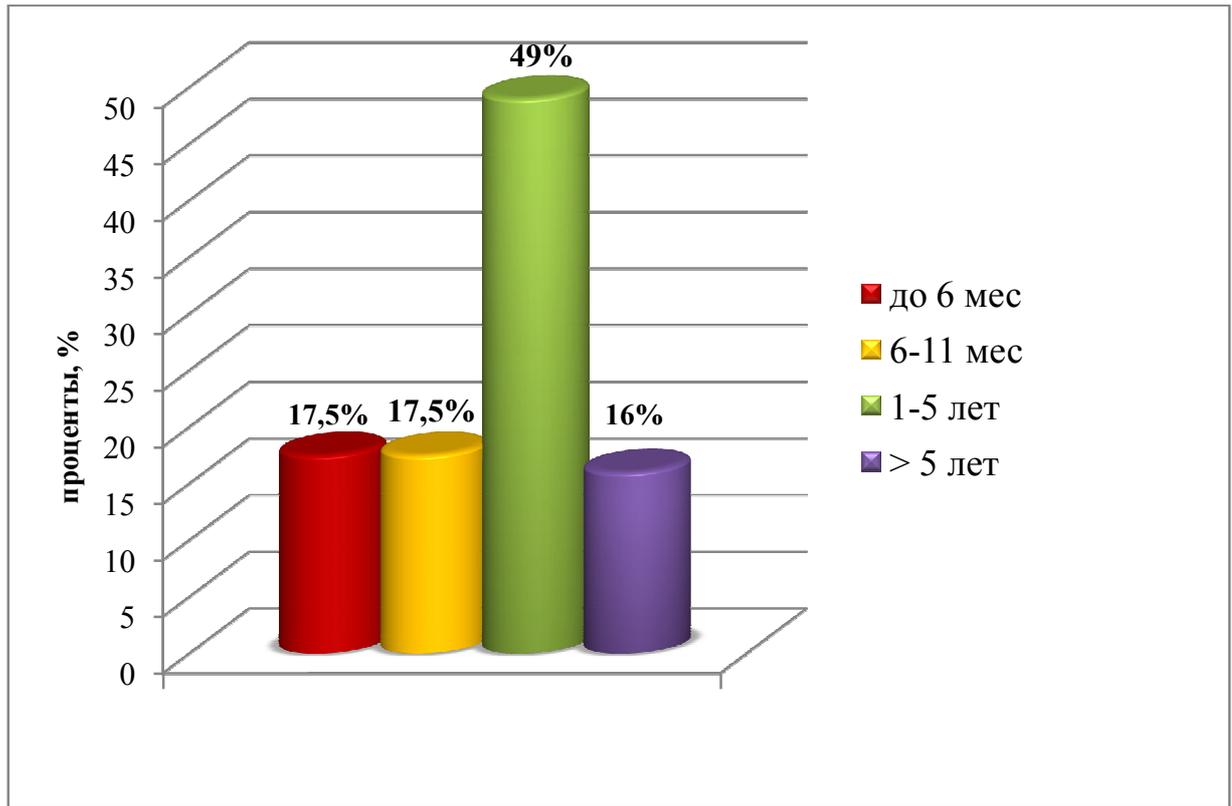


Рисунок 15 – Суммарные сроки диагностики МПТ (n = 412)

У каждого третьего пациента (35 % от общего числа) диагностика занимала менее 12 месяцев. В динамике данные показатели колебались от минимальных в 2003 году (19,5 %) до максимальных в 2008 году (42,7 %) ($\chi^2 = 12,75$; $p = 0,0003$), с постепенным снижением до 37,5 % и 35 % в 2013 и 2015 годах соответственно. Даже с учетом сложности идентификации возбудителя и отсутствие патогномоничных симптомов, данный срок установки диагноза нельзя признать приемлемым.

Двум третям пациентов (n = 268) – 65 % диагноз был установлен в срок от года и более лет. При этом доля больных, которые наблюдались с ошибочным диагнозом более 5 лет, варьировалась от 12,4 % в 2008 году до 28,8 % в 2003 году. И хотя, в динамике количество случаев в абсолютных цифрах с годами уменьшалась – 25 человек (28,8 %) в 2003 году; 11 (13,2 %) в 2015 году, суммарный процент больных с неустановленным диагнозом более 5 лет оказался высоким – 16 % (рисунки 15, 16).

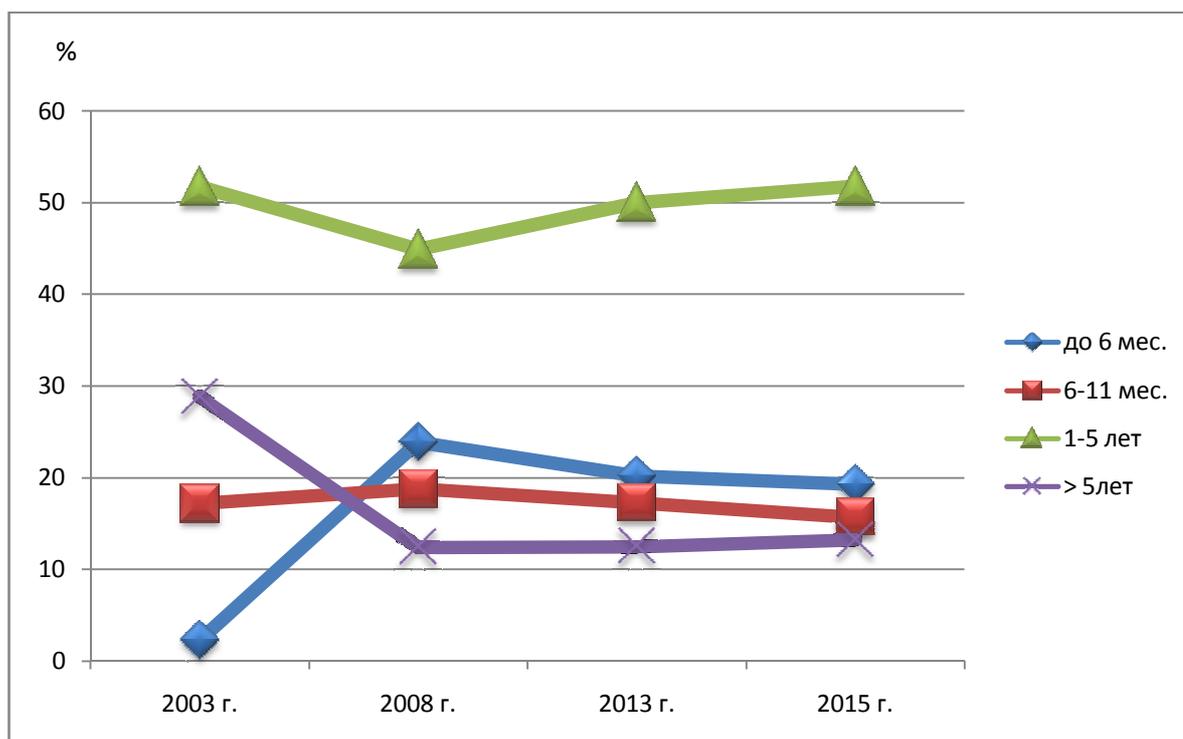


Рисунок 16 – Сроки диагностики МПТ в динамке

Поздняя диагностика часто приводит к серьезным, непоправимым последствиям, требующим выполнения сложных высокоспециализированных, а как следствие – дорогостоящих операций. Наглядной демонстрацией служат следующие клинические наблюдения.

Клинический пример 1

Больная Е., 50 лет, поступила в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в августе 2016 года из зоны курации (Иркутская область) с жалобами на постоянное выделение мочи через влагалище, боль в гипогастрии.

Туберкулезные контакты: племянница болела туберкулезом органов дыхания (проходила лечение в специализированном учреждении). Контрольные рентгенологические исследования выполняла регулярно. Профессиональный анамнез: среднее профессиональное образование, парикмахер.

Анамнез заболевания

В 25 лет впервые перенесла острый цистит, лечение принимала амбулаторно, с тех пор стала отмечать учащенное мочеиспускание.

В конце 2010 года при плановом обследовании для оперативного лечения по поводу миомы тела матки в анализе мочи обнаружены изменения воспалительного характера. С учетом жалоб на частое мочеиспускание малыми порциями, дискомфорт при микциях. Установлен диагноз хронический цистит и назначен курс антибактериальной терапии. В контрольных анализах отмечалось уменьшение лейкоцитурии, но сохранялись жалобы на частое мочеиспускание. По данным УЗИ – микролит правой почки, признаки хронического цистита.

В январе 2011 года выполнено удаление тела матки по поводу миомы. После операции стала беспокоить тупая боль в левом боку.

В мае 2013 года, в связи жалобами на постоянную боль внизу живота, частое мочеиспускание малыми порциями, осмотрена урологом поликлиники, рекомендован посев мочи на микрофлору. По результатам выполненного анализа вновь назначена антибактериальная терапия. После завершения лечения боль уменьшилась, но частое мочеиспускание сохранялось.

В сентябре 2014 года самостоятельно обратилась к урологу в частный медицинский центр. В рамках назначенного обследования выполнена цистоскопия, на которой выявлена гиперемия слизистой с участками фибрина. Заключение – нейромышечная дисфункция мочевого пузыря. Был установлен уретральный катетер, назначено физиолечение (амплипульс на область мочевого пузыря). На фоне рекомендованного лечения произошло обострение воспалительного процесса. Бригадой скорой помощи была госпитализирована в урологическое отделение городской клинической больницы, где проведен курс консервативной медикаментозной терапии с гидробуживанием мочевого пузыря, внутривезикулярных инстилляций растворов антисептиков, гидрокортизона с положительным эффектом. Однократное исследование мочи на ДНК МБТ методом ПЦР дало отрицательный результат. На фоне лечения боль прошла, но

по-прежнему сохранялось частое мочеиспускание (интервал между микциями составлял не более 30 минут).

В апреле 2015 года, в связи с очередным обострением цистита, вновь госпитализирована в городскую клиническую больницу. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлен гидронефроз левой почки с отсутствием ее функции. Проведен очередной курс медикаментозной терапии (фторхинолоны, амикацин).

В мае 2015 года – выполнена трансуретральная биопсия мочевого пузыря. Гистологически обнаружены признаки хронического цистита. Выписана с рекомендациями наблюдения урологом поликлиники, ежегодная госпитализация в урологическое отделение в плановом порядке.

В декабре 2015 года появились жалобы на обильные выделения мочи из влагалища. Была направлена на консультацию к фтизиоурологу и в феврале 2016 года госпитализирована для дообследования в урогенитальное отделение Иркутской областной клинической туберкулезной больницы.

При обследовании обнаружен пузырно-влагалищный свищ, получен рост МБТ в моче, чувствительной ко всем препаратам. Начата противотуберкулезная терапия.

В августе 2016 года госпитализирована в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России для продолжения лечения, дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

В отделение больной установлен диагноз: туберкулез мочевой системы. Туберкулезный папиллит справа. Поликавернозный туберкулез левой почки, туберкулез левого мочеточника. Стриктура левого мочеточника. Гидронефроз нефункционирующей левой почки. Туберкулез мочевого пузыря. Микроцистис Пузырно-влагалищный свищ. МБТ плюс I A гр ДУ.

Продолжен основной курс противотуберкулезной терапии. С учетом имеющихся осложнений 15 сентября 2016 года в плановом порядке выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопической нефруретерэктомии

слева. Лапаротомия, цистэктомия, илеоцистопластика. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результат патоморфологического исследования интраоперационного материала – поликавернозный туберкулез левой почки, туберкулезный казеозный уретерит, экссудативная фаза. Цистит. Микроцистис.

Данные предоперационного обследования представлены на рисунках 17, 18 и 19. Фотографии макропрепаратов – рисунки 20, 21. Данные контрольной МСКТ – на рисунке 22.

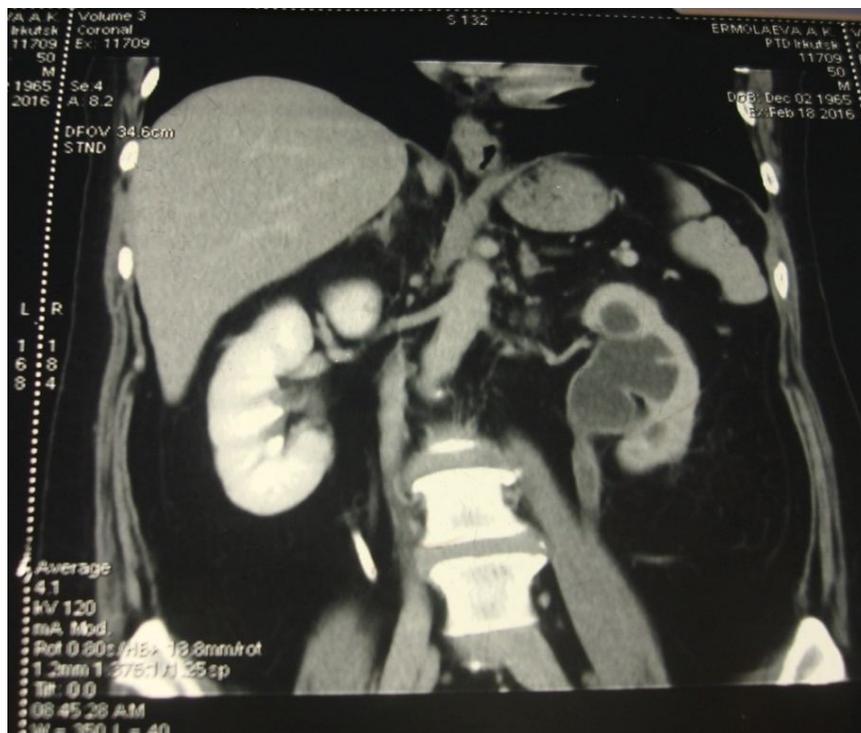


Рисунок 17 – МСКТ почек больной Е. – гидронефроз, множественные каверны левой почки



Рисунок 18 – Ретроградная цистограмма больной Е. – микроцист, пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа, пузырно-вагинальный свищ (наличие контраста во влагалище)

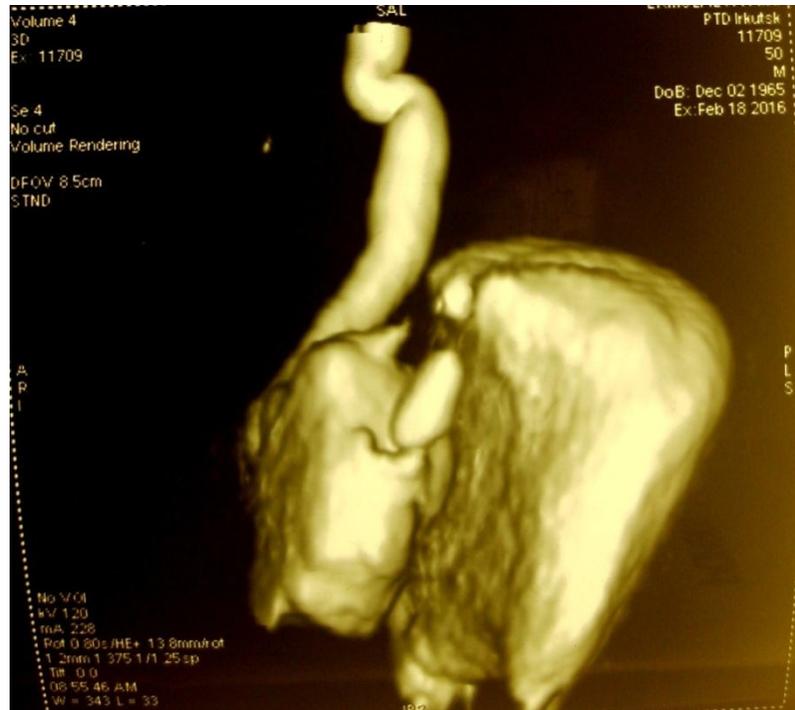


Рисунок 19 – Нисходящая МСКТ цистограмма, 3D моделирование больной Е. – микроцист, пузырно-вагинальный свищ



Рисунок 20 – Макропрепарат левой почки больной Е. – множественные каверны
заполненные казеозными массами



Рисунок 21 – Макропрепарат мочевого пузыря больной Е. – уменьшен в размере,
стенка резко утолщена, полость мочевого пузыря резко сужена, слизистая
красного цвета с кровоизлияниями

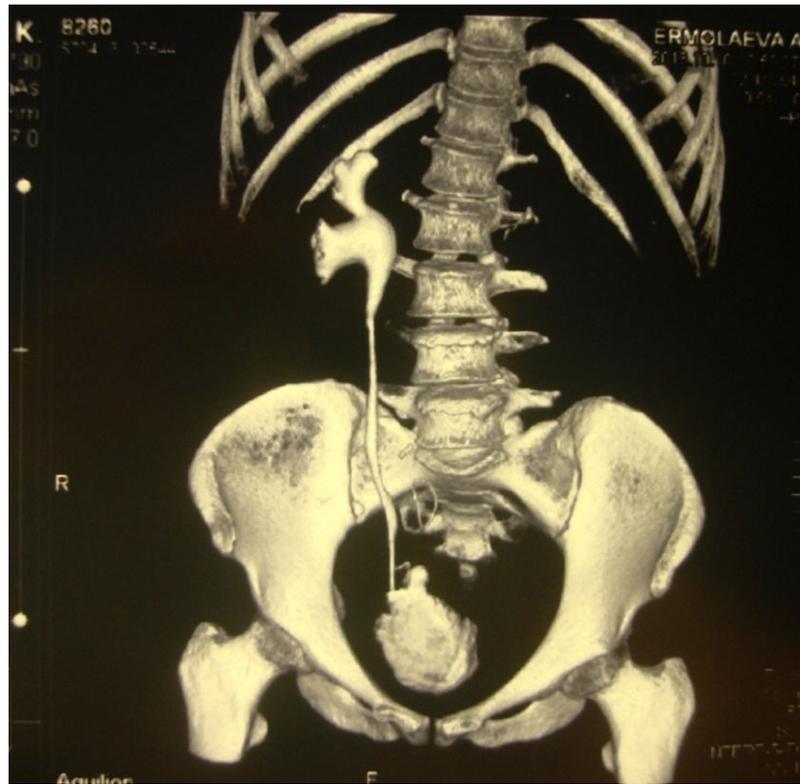


Рисунок 22 – МСКТ МВС с контрастированием, 3D моделирование больной Е.
Контроль после операции

Данный пример демонстрирует тактические ошибки врачей общей практики в диагностике и ведения данной больной. Длительный, рецидивирующий характер течения воспалительного процесса на фоне неоднократных курсов антимикробной терапии, отягощенный контакт по туберкулезу должны были насторожить специалистов в отношении МПТ. Прогрессивное снижение емкости мочевого пузыря также свидетельствовало в пользу специфического воспаления. А однократный отрицательный анализ мочи на определение ДНК МБТ методом ПЦР не является критерием исключения туберкулеза.

И только развитие инвалидизирующего осложнения послужило причиной направления пациента к фтизиоурологу.

Клинический пример 2

Больной Т., 55 лет, поступил в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в феврале 2017 года из зоны курации (Новосибирская область) с жалобами на ослабление напора струи при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, периодический дискомфорт в начале микции.

Туберкулезные контакты: отрицает. Контрольные рентгенологические исследования выполнял регулярно. Профессиональный анамнез: среднее профессиональное образование, зоотехник. В настоящее время работает водителем.

Анамнез заболевания

Около 5 лет назад стала беспокоить боль в пояснице справа ноющего характера. Был обследован амбулаторно – по данным УЗИ обнаружены множественные кисты правой почки, признаки пиелонефрита. Получал неоднократные курсы антибактериальной терапии с переменным эффектом – сохранялись воспалительные изменения в моче, боль в пояснице стала носить периодический характер. С 2015 года дополнительно появилось ослабление напора струи при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, периодический дискомфорт в начале микции. Консультирован урологом, установлен диагноз хронический простатит, рекомендован курс лечения. На фоне терапии улучшение не отмечал. В конце 2015 года выполнено МСКТ почек без контрастирования; выявлены признаки мультикистоза правой почки. Осенью 2016 года консультирован урологом Новосибирской областной клинической больницы, было рекомендовано оценить функциональное состояние правой почки, при отсутствии функции – плановая нефрэктомия. По результатам нефросцинтиграфии подтверждена афункция правой почки.

В плановом порядке выполнено оперативное вмешательство 16.12.2016 в объеме правосторонней нефрэктомии. При патоморфологическом исследовании обнаружены признаки туберкулезного воспаления.

В феврале 2017 года госпитализирован в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ. Специалист с большим опытом работы

повторно изучил микропрепараты с дополнительным окрашиванием по Циль-Нильсену – обнаружены КУМ, поликавернозный туберкулез правой почки в активной фазе, казеозный уретерит.

В отделении после комплексного дообследования был установлен окончательный диагноз: генерализованный туберкулез мочеполовой системы. Поликавернозный туберкулез правой почки. Состояние после правосторонней нефрэктомии (16.12.16) МБТ плюс КУМ. Туберкулез мочевого пузыря с уменьшением емкости. Туберкулез предстательной железы. Двухсторонний туберкулезный эпидидимит. I А гр. ДУ.

Начат основной курс противотуберкулезной терапии, патогенетическая, симптоматическая терапия.

На рисунках 23 и 24 представлена микроскопическая картина интраоперационного материала.

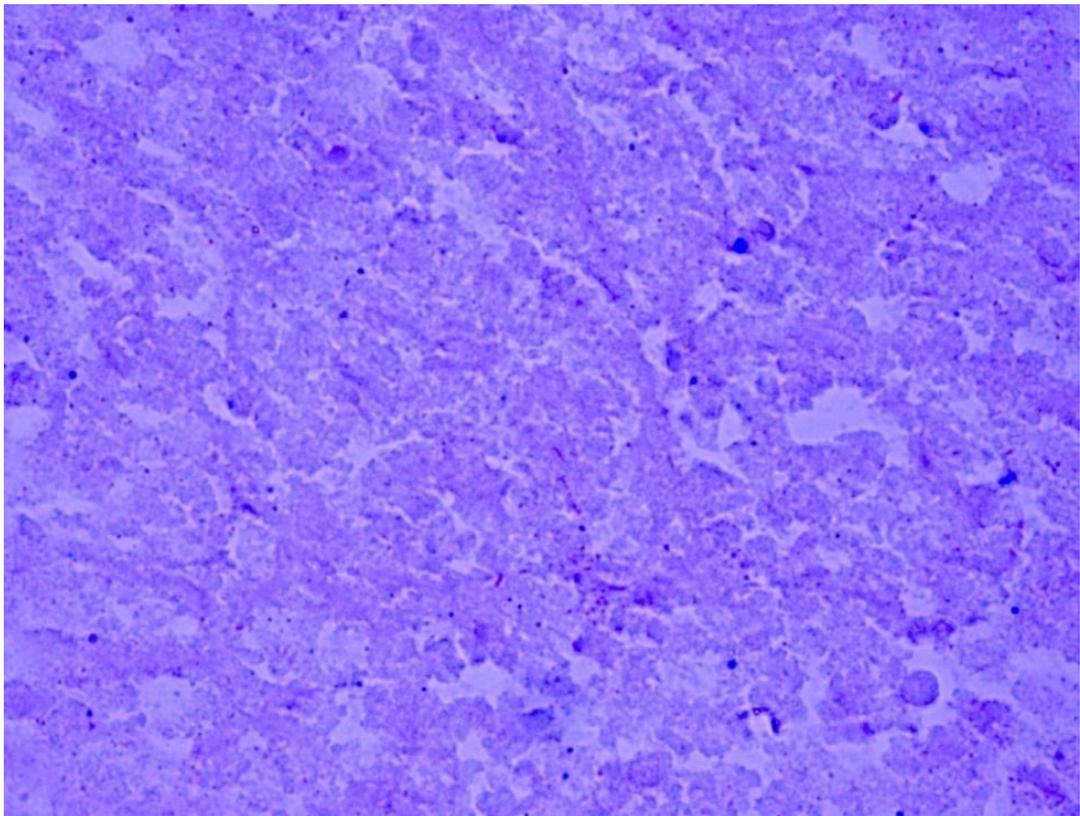


Рисунок 23 – КУМ в казеозном очаге почки; окраска по Циль-Нильсену

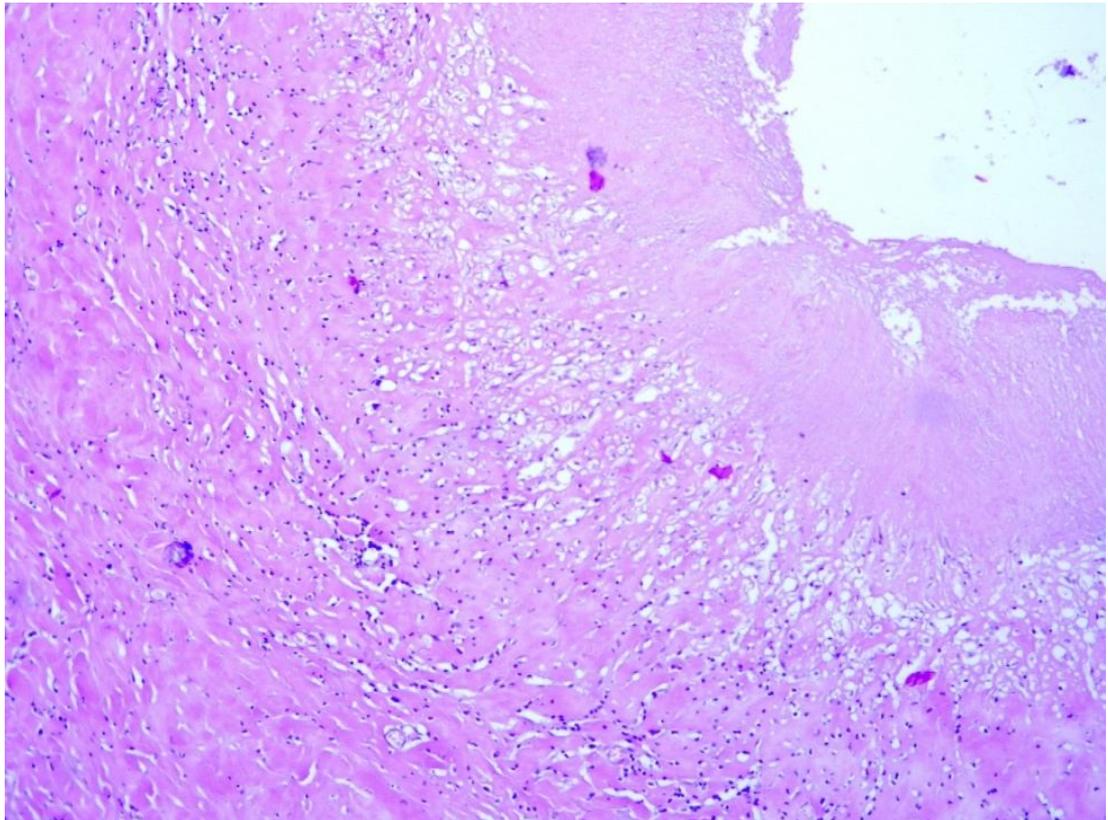


Рисунок 24 – Казеозный уретерит; окраска гематоксилин-эозин

Данный клинический пример также демонстрирует длительное ведение больного с ошибочным диагнозом «хронический пиелонефрит, множественные кисты правой почки». Отсутствие эффекта от приводимой антибактериальной терапии, присоединение жалоб со стороны нижних мочевыводящих путей не насторожило специалистов в отношении МПТ. Верный диагноз установлен как патоморфологическая находка при органоуносящей операции.

Верификация МПТ на основании выявления МБТ неуклонно снижалась с 60,4 % в 2003 году до 42,4 % в 2013 году ($\chi^2 = 6,36$; $p = 0,01$) (рисунки 25, 26).

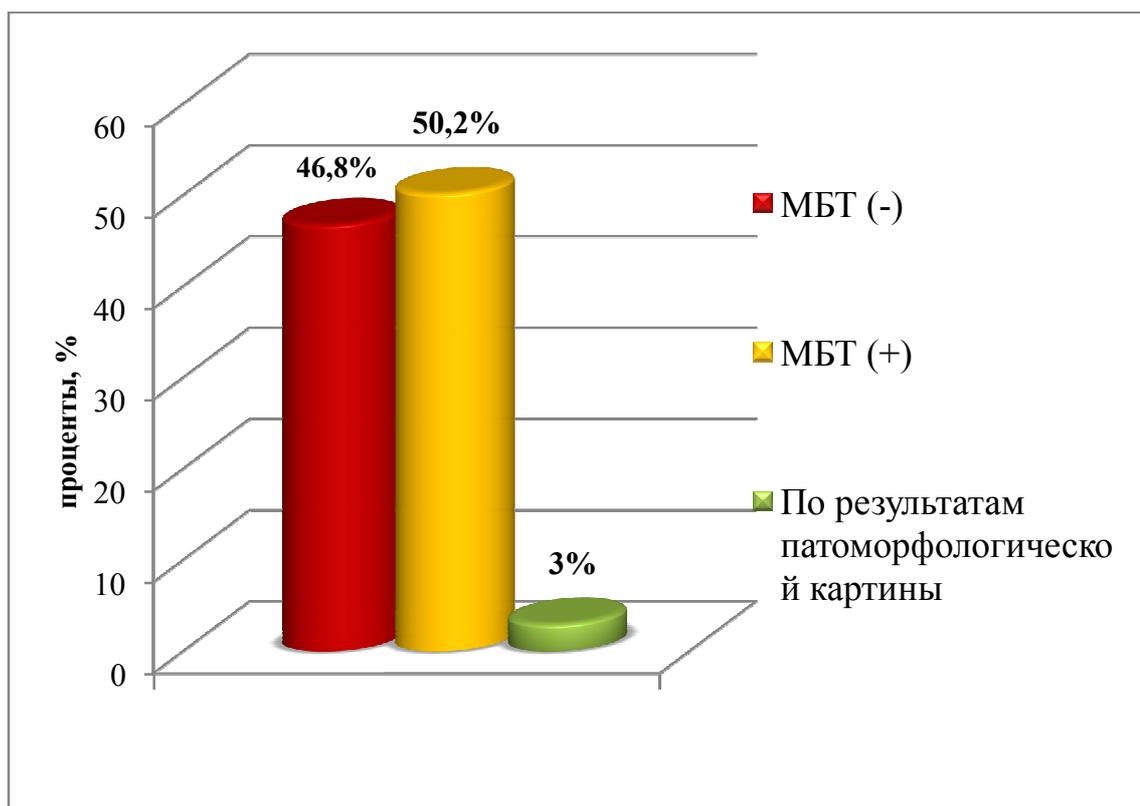
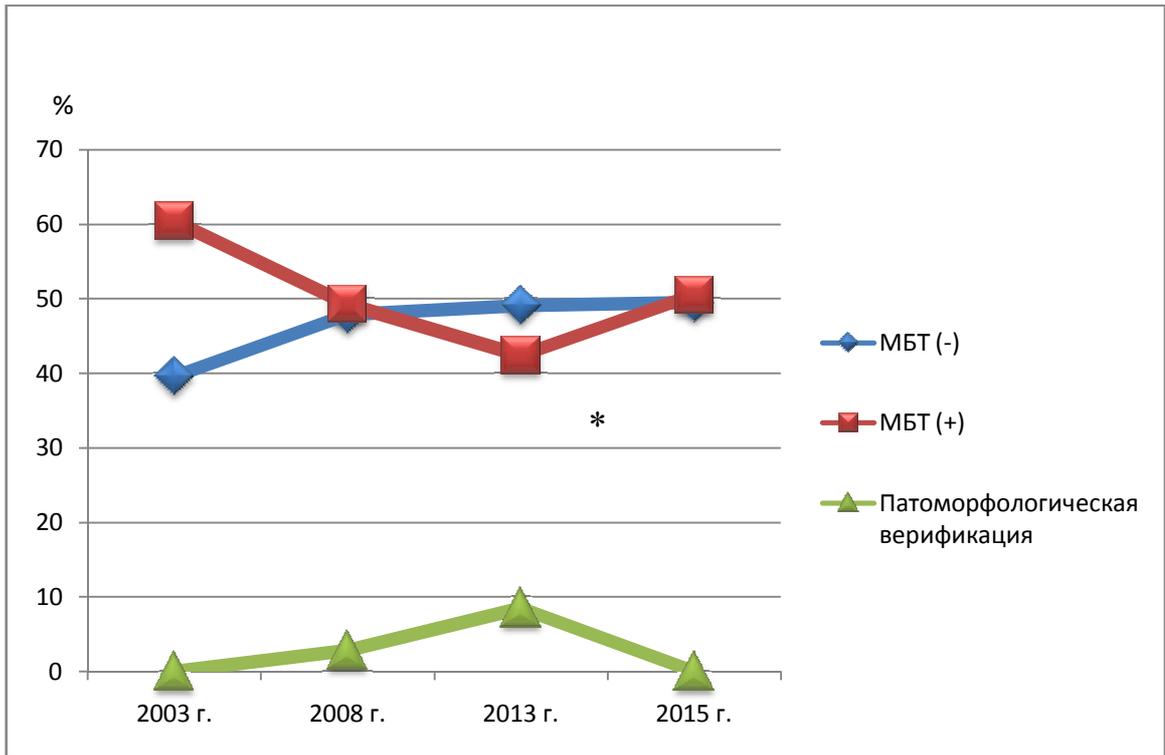


Рисунок 25 – Суммарная структура верификации МПТ (n = 434)

Однако в 2015 году вновь пошла вверх – 50,5 % ($\chi^2 = 1,31$; $p = 0,25$) в сравнении с 2013 годом. Рост обусловлен применением новых автоматических систем Bactec, GeneXpert, широким внедрением полимеразной цепной реакции, которые позволяют идентифицировать и нежизнеспособные микобактерии. Гистологическое подтверждение туберкулеза в среднем было получено всего в 3 % случаев, что, вероятно, объясняется низкой хирургической активностью в регионах (см. рисунки 25, 26).



Примечание: * – различия достоверны по сравнению с 2003 г ($\chi^2 = 6,36$; $p = 0,01$).

Рисунок 26 – Структура верификации МПТ в динамике

Оперативная активность в большей мере зависела от оснащенности/наличия хирургического отделения и подготовки специалистов, чем от частоты выявления распространенных деструктивных форм. В среднем за все годы наблюдения только каждый десятый больной НТ подвергался оперативному вмешательству, при том, что у каждого четвертого из них имелись каверны в почках. Наибольшее число операций было выполнено в 2003 году – 14 (17,1 %) больных НТ, наименьшее – в 2008 году, когда лишь 6,6 % больных туберкулезом почек были оперированы. Полагаем, такая ситуация объясняется в основном не отсутствием показаний, а нехваткой квалифицированных специалистов и достаточного оснащения фтизиоурологических стационаров.

Хирургическая активность при половом туберкулезе у мужчин была более высокой и достигала максимума в 2008 году (68,7 %). В среднем за все годы наблюдения 38,8 % больных туберкулезом мужских половых органов были оперированы.

3.3 Структура заболеваемости изолированными внелегочными формами туберкулеза в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции в Новосибирской области с 2015 по 2016 годы

За два года изолированные внелегочные формы туберкулеза в Новосибирской области были диагностированы у 190 больных (рисунок 27).

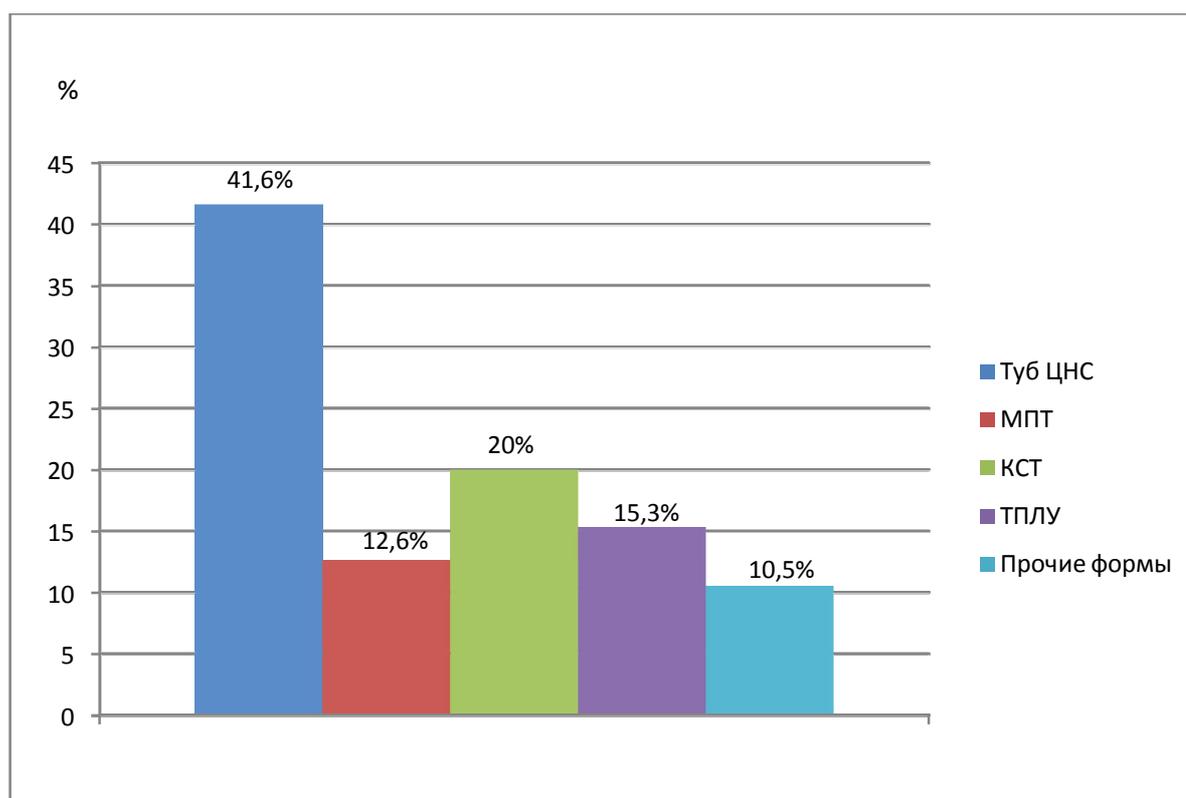


Рисунок 27 – Структура заболеваемости ВЛТ в НСО (2015-2016 гг.);
(n = 190). Классификация РФ

Анализ структуры заболеваемости ВЛТ согласно классификации РФ (подробно представлена в главе 3.1) показал, что лидирующее место занимал туберкулез ЦНС – было зарегистрировано 79 случаев, что составило 41,6 %.

С отрывом, практически в два раза, на втором месте стоял туберкулез костей и суставов – 38 случаев (20 %). Далее, уже с относительно небольшим разрывом расположились следующие формы ВЛТ: ТПЛУ – 15,3 %; МПТ – 12,6 %.

Прочие формы были зарегистрированы у 10,5 % и включали в себя главным образом туберкулезное поражение желудочно-кишечного тракта (печень, мезентериальные лимфатические узлы, брюшина).

Мочеполовой туберкулез был классифицирован на воспаление женских половых органов («гинекологический»), туберкулез мочевого системы и половых органов у мужчин («урологический»). Такое разграничение было обусловлено анатомическими особенностями строения мочеполовой системы у мужчин и женщин.

Всего было зарегистрировано 24 случая заболевания МПТ (12,6 %), основная часть которого приходилось на урологический туберкулез – 21 случай (11 %). Генитальный туберкулез у женщин составил 1,6 % от всех форм ВЛТ. Длительное время в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере было 0,25 ставки врача фтизиогинеколога на 3,5 млн населения. С июня 2016 года эта должность вакантна, поэтому туберкулез гениталий у женщин выявляли спорадически, интраоперационно, как случайную находку.

Рассматривая структуру ВЛТ в Новосибирской области за те же годы (2015–2016 года), но в рамках классификации ВОЗ, с учетом включения 133 больных туберкулезом плевры, мы обнаружили существенные отличия (рисунок 28).

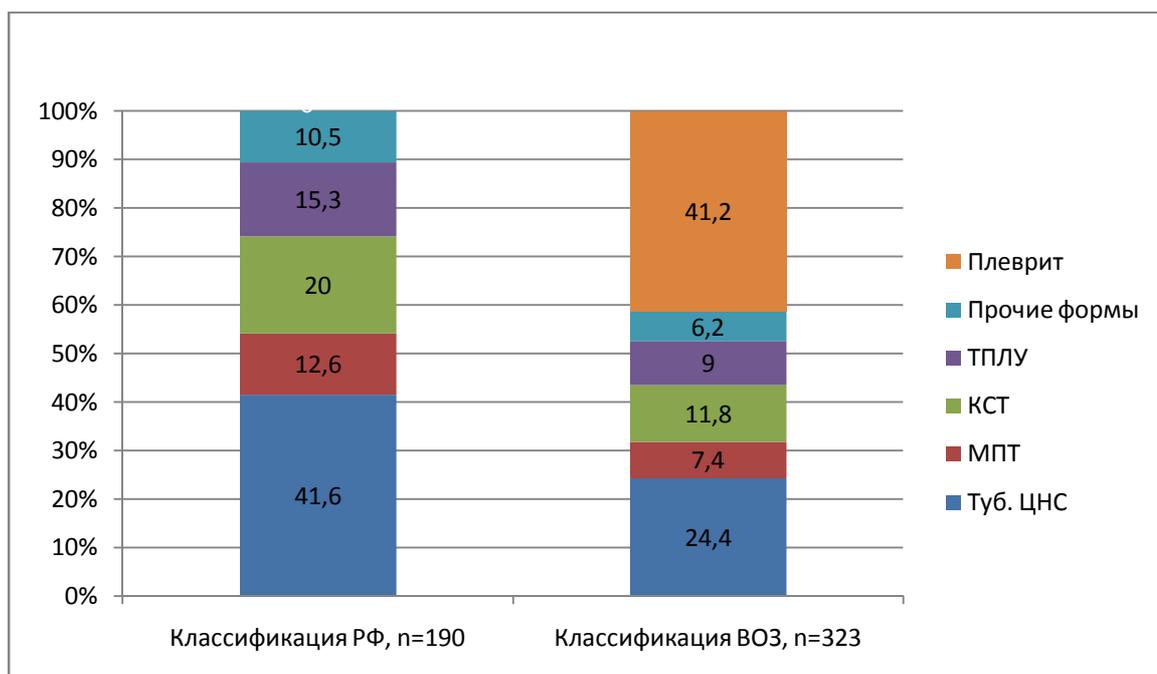


Рисунок 28 – Структура ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.)

Если туберкулез ЦНС по классификации РФ занимал 41,6%, то согласно классификации ВОЗ – 24,4%, что практически в 2 раза меньше. Аналогичная ситуация и с другими формами (таблица 6).

Таблица 6 – Спектр заболеваемости ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.)

Форма	Классификации РФ		Классификации ВОЗ (включая плевриты)	
	абс.	%	абс.	%
Туберкулез ЦНС	79	41,6	79	24,4
Туберкулез МПО	21	11,0	21	6,5
Туберкулез ЖПО	3	1,6	3	0,9
МПТ	24	12,6	24	7,4
КСТ	38	20,0	38	11,8
ТПЛУ	29	15,3	29	9,0
Прочие формы	20	10,5	20	6,2

Продолжение таблицы 6

Форма	Классификации РФ		Классификации ВОЗ (включая плевриты)		
	Значение	абс.	%	абс.	%
Плеврит	—	—	133	41,2	
Всего		190	100	323	100
Примечания: 1. Туберкулез ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; 2. Туберкулез МПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов; 3. Туберкулез ЖПО - туберкулез женских половых органов; 4. МПТ – мочеполовой туберкулез суммарно; 5. КСТ – костно-суставной туберкулез; 6. ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.					

Таким образом, структура ВЛТ по классификации, принятой в РФ и классификации ВОЗ разительно отличается, что делает показатели несопоставимыми с данными зарубежных авторов.

Анализ структуры ВЛТ в зависимости от наличия или отсутствия инфицирования вирусом иммунодефицита человека также демонстрирует интересные факты (таблица 7).

Таблица 7 – Спектр заболеваемости ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.)

Форма	Не инфицированные ВИЧ		Инфицированные ВИЧ		Всего		
	Значение	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез ЦНС		6	8,2	73	62,4***	79	41,6
Туберкулез МПО		18	24,7	3	2,5***	21	11,0
Туберкулез ЖПО		3	4,1	0	0	3	1,6
УГТ		21	28,8	3	2,5*	24	12,6
КСТ		24	32,9	14	12,0**	38	20,0
ТПЛУ		16	21,9	13	11,1	29	15,3

Продолжение таблицы 7

Форма	Не инфицированные ВИЧ		Инфицированные ВИЧ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Прочие формы	6	8,2	14	12,0	20	10,5
Плеврит	—	—	—	—	—	—
Всего	73	100	117	100	190	100

Примечания:

1. Туберкулез ЦНС – туберкулез центральной нервной системы;
 2. Туберкулез МПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов;
 3. Туберкулез ЖПО – туберкулез женских половых органов;
 4. УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно;
 5. КСТ – костно-суставной туберкулез;
 6. ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов;
 7. * – существенные различия между количеством пациентов, инфицированных и не инфицированных ВИЧ: *** – $\chi^2 > 22,32$; $p < 0,0001$; ** – $\chi^2 = 12,29$; $p = 0,0005$; * – $\chi^2 = 4,89$; $p = 0,027$.

Туберкулез ЦНС среди ВИЧ инфицированных больных был зарегистрирован значительно чаще, чем у иммунокомпетентных пациентов – 73 случая (62,4 %) и 6 случаев (8,2 %) соответственно, разница восьмикратная.

Заболеваемость МПТ, напротив, 11,5 раз чаще регистрировали у лиц без ВИЧ инфекции – 28,8 %, чем с иммунодефицитом – 2,5 %. Костно-суставной туберкулез также чаще диагностировали у больных с сопутствующей ВИЧ инфекцией.

Туберкулез периферических лимфатических узлов в абсолютных цифрах был примерно сопоставим в обеих группах: ВИЧ плюс ($n = 16$); ВИЧ минус ($n = 13$). Однако в процентных соотношениях разрыв оказался двукратным в пользу иммунокомпетентных пациентов

В структуре сочетанного туберкулеза (одновременное развитие туберкулезного воспаления в двух и более органах, относящихся к разным системам), комбинация туберкулеза органов дыхания с различными формами ВЛТ заняла 98,3 % (таблица 8). На лидирующих позициях (42,7 %) находилось

сочетание ТОД и туберкулеза ЦНС, в два раза реже выявляли ТОД и КСТ (26,1 %); на третьем месте (13,9 %) стояло сочетание ТОД и ТПЛУ.

Таблица 8 – Структура сочетанных форм туберкулеза в НСО (2015–2016 гг.)

Форма	абс.	%
ТОД и МПТ	11	4,8
ТОД и абдоминальный туберкулез	6	2,6
ТОД и КСТ	60	26,1
ТОД и ТПЛУ	32	13,9
ТОД и туберкулез ЦНС	98	42,7
ТОД и туберкулез глаз	4	1,7
КСТ и ТПЛУ	2	0,9
ТВГЛУ и ТПЛУ	1	0,4
КСТ + МПТ	1	0,4
ТОД и множественные внелегочные локализации	15	6,5
Итого	230	100
Примечания: 1. ТОД – туберкулез органов дыхания, 2. ЦНС – центральная нервная система; 3. МПТ – мочеполовой туберкулез суммарно; 4. КСТ – костно-суставной туберкулез; 5. ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов; 6. ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.		

Таким образом, в реальности внелегочным туберкулезом в Новосибирской области заболели 420 человек, однако только 190 из них были учтены как лица, больные ВЛТ, а 230 больных сочетанным туберкулезом находились на учете у фтизиопульмолога. Множественные локализации в представленной структуре составили 6,5 %. Самая распространенная комбинация была ТОД плюс КСТ плюс ТПЛУ плюс абдоминальный туберкулез.

3.4 Резюме

Таким образом, в территориях с напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу (ДФО и СФО), отмечена тенденция к снижению уровня заболеваемости ВЛТ, что аналогично средним общероссийским данным. Однако в СФО заболеваемость ВЛТ в течение изучаемого периода была наибольшей, а падение уровня заболеваемости – наименьшим. Статистически значимого снижения заболеваемости изолированными внелегочными формами туберкулеза в СФО за период 2006–2015 гг. не выявлено.

Пропорции локализаций ВЛТ за 10 лет кардинально изменились: доля МПТ уменьшилась в 1,5 раза; доля КСТ увеличилась в 1,4 раза; удвоилась доля туберкулеза ЦНС.

Анализ таблиц по структуре мочевого туберкулеза в период с 2003 по 2015 гг., заполненных противотуберкулезными учреждениями СФО и ДФО показал, что лидирующее место в структуре МПТ занимал туберкулез мочевой системы. Однако с 2013 года отмечена тенденция снижения доли нефротуберкулеза с ростом генерализованных форм МПТ.

У каждого четвертого больного НТ заболевание было выявлено на стадии формирования каверн. Достоверной закономерности в частоте выявления туберкулеза тех или иных половых органов мужчин установить не удалось.

Диагностика МПТ занимала длительный период. Двум третям пациентов (65 %) диагноз был установлен в срок от года и более. При этом доля больных, которые наблюдались с ошибочным диагнозом более 5 лет, составила 16 %.

Активное применение в последние годы новых автоматизированных систем Bactec, GeneXpert, широкое внедрение полимеразной цепной реакции в диагностике МПТ, позволило повысить идентификацию возбудителя в исследуемых средах до 50,5 %.

Анализ структуры ВЛТ в зависимости от наличия или отсутствия инфицирования вирусом иммунодефицита человека в Новосибирской области продемонстрировал неоднозначные данные. В условиях эпидемического

неблагополучия среди ВЛТ отмечен безусловный рост только туберкулеза ЦНС и КСТ, в значительно меньшей степени – ТПЛУ, а при МПТ обнаружена парадоксально обратная корреляция: среди заболевших урогенитальным туберкулезом ВИЧ-инфицированных было в 11,5 раз меньше, чем иммунокомпетентных лиц.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ, МАСКИРУЮЩИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ ТУБЕРКУЛЕЗ. НЕОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЙ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

4.1 Структура инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на амбулаторном приеме поликлиники

За 15 месяцев работы ГБУЗ НСО "Городская поликлиника № 26" (с января 2014 по март 2015 гг.) было зарегистрировано 6753 обращений пациентов. Среди них:

а) по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы – 3194 случая (47,3 %);

б) по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – 1796 обращений (26,6 %);

в) по поводу мочекаменной болезни (МКБ) – 1175 случаев (17,4 %);

г) остальные нозологические формы (кисты почек, доброкачественные новообразования почек, нефроптоз и др.) – 588 обращений (8,7 %).

Нозологическая структура продемонстрирована на рисунке 29.

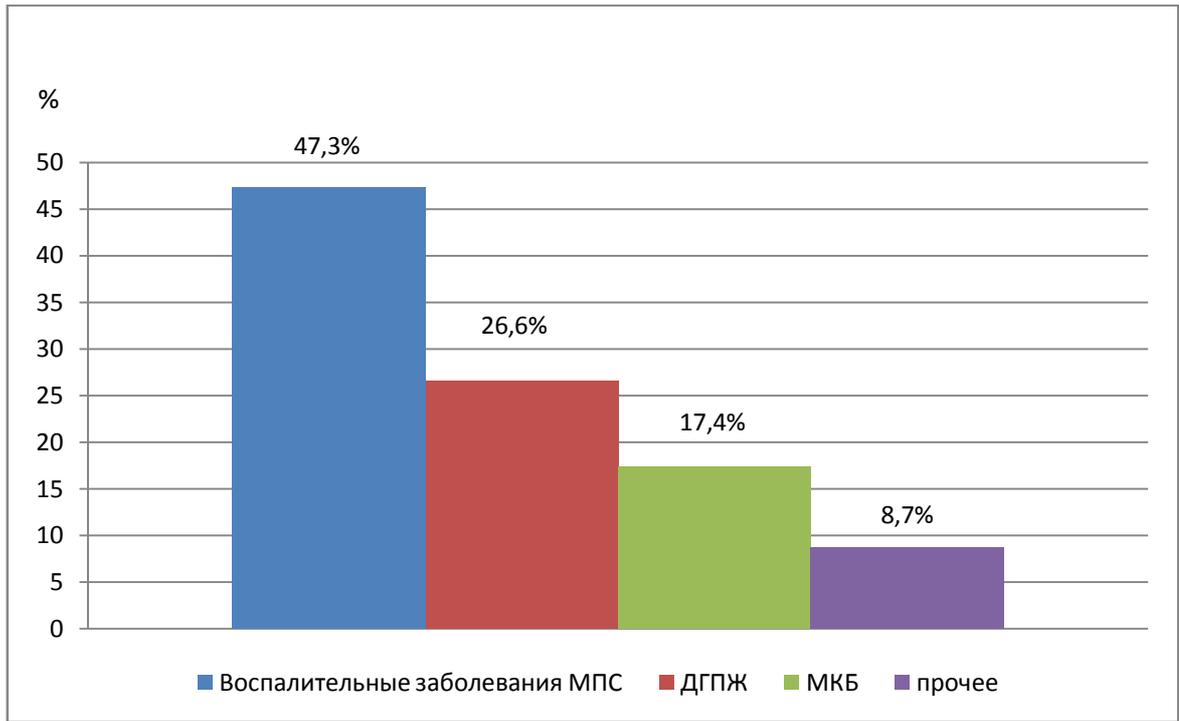


Рисунок 29 – Нозологическая структура обращений пациентов в поликлинику по урологическому профилю за 15 месяцев (n = 6753)

Таким образом, ведущей причиной обращения к урологу поликлиники были инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы.

Детальный анализ структуры инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Структура инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на амбулаторном приеме (n = 3194)

Нозологии	Абсолютное количество, n	Относительное количество, %
Хронические ИВЗ, в том числе:	2863	100
Хронический пиелонефрит	2066	72,2
Хронический цистит	628	21,9
Хронический простатит	169	5,9
Острые ИВЗ, в том числе:	296	100

Продолжение таблицы 9

Нозологии	Абсолютное количество, n	Относительное количество, %
Острый цистит	200	67,6
Острый пиелонефрит	51	17,2
Орхит/эпидидимит	41	13,8
Острый простатит	4	1,4
Прочие ИВЗ (баланопостит)	35	100

Почти в десять раз чаще регистрировались хронические заболевания, в остром состоянии обратились за 15 месяцев всего 296 пациентов. В структуре хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы пиелонефрит занял лидирующее место – 2066 обращений (72,2 %). По поводу цистита зарегистрировано 628 случаев (21,9 %), и третье место среди воспалительных заболеваний с хроническим течением занял простатит, на долю которого пришлось 169 обращений (5,9 %) (рисунок 30).

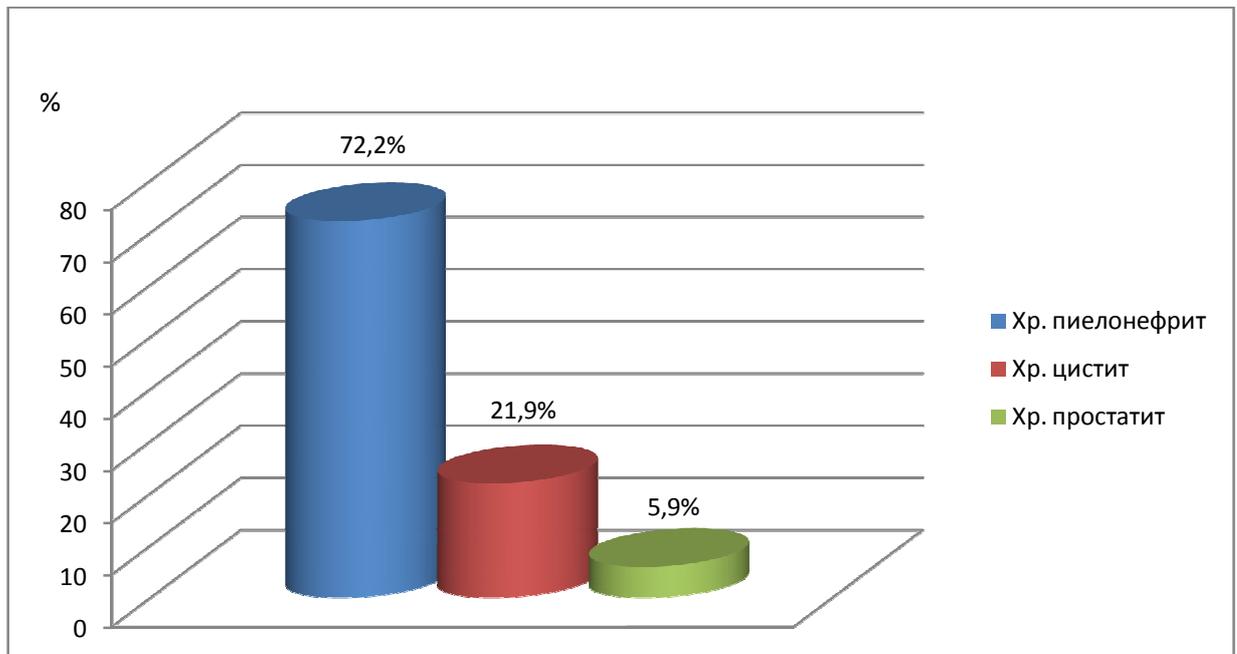


Рисунок 30 – Структура хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (n = 2863)

Среди острых форм инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы наиболее часто диагностировали цистит – 200 случаев (67,6 %). Это можно объяснить манифестирующей клинической картиной острого воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря, вынуждающей больного как можно скорее обратиться к врачу.

По поводу острого пиелонефрита обратился 51 больной (17,2 %). Частота инфекционно-воспалительных заболеваний мужских половых органов колебалась от 1,4 до 13,8 % (рисунок 31).

Тупая непостоянная боль в области почки позволяет больному (чаще – больной) откладывать визит в поликлинику, и это объясняет преобладание пиелонефрита в структуре хронических ИВЗ МПС.

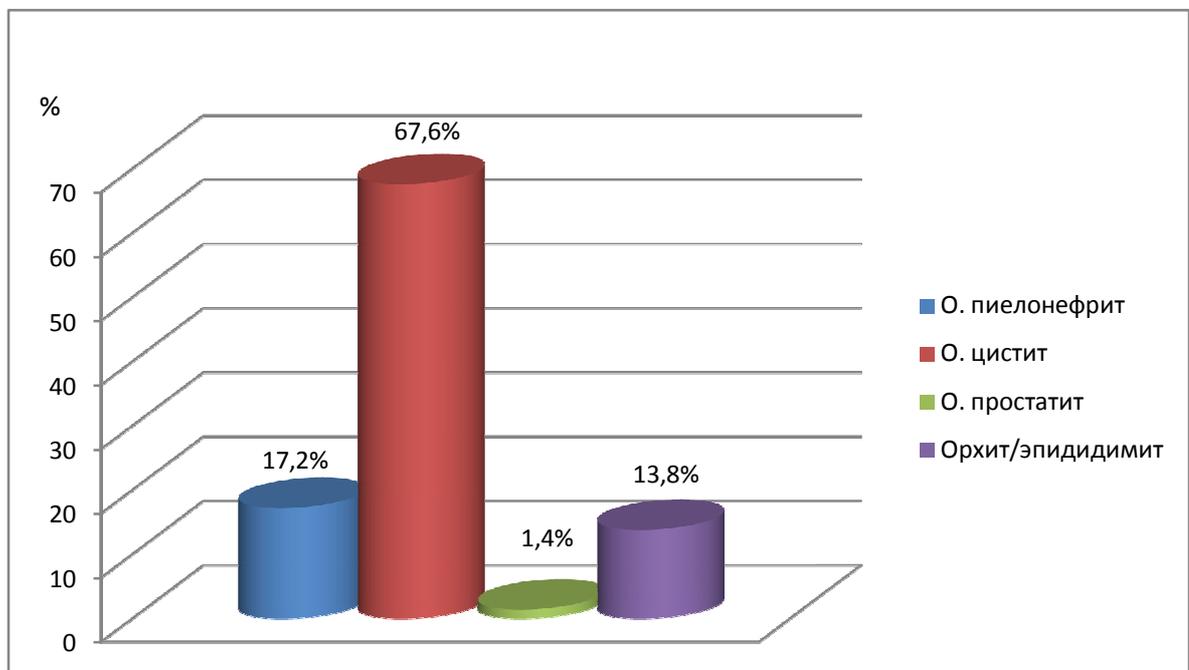
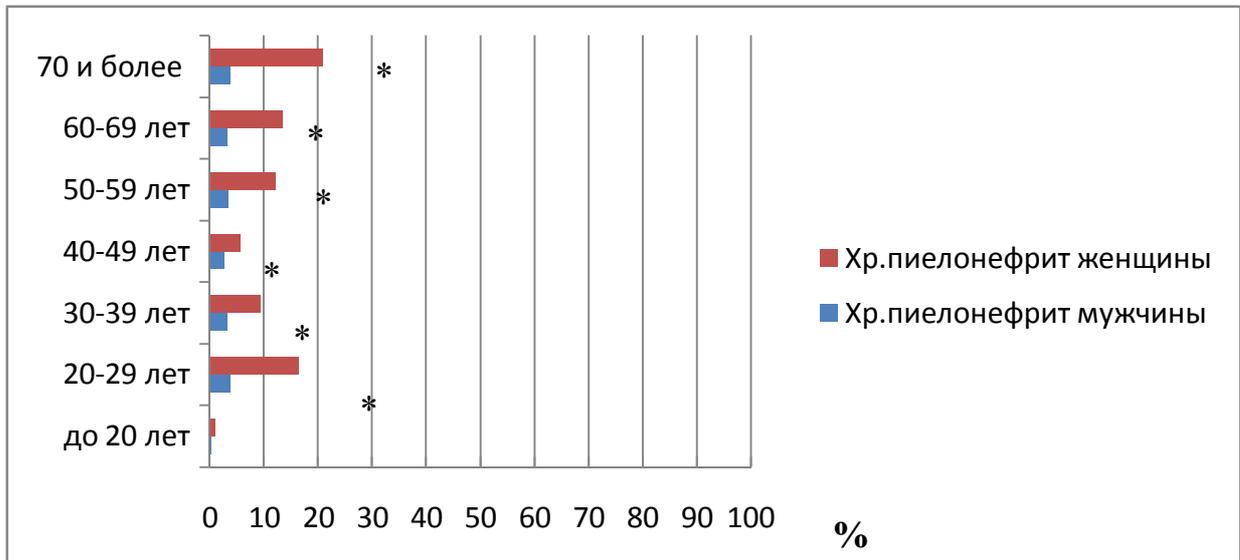


Рисунок 31 – Структура острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (n = 296)

Заболееваемость женщин хроническим пиелонефритом в четыре раза превышала таковую у мужчин – 79,3 % и 20,7 % соответственно ($\chi^2 = 318,6$; $p < 0,0001$).

У мужчин хронический пиелонефрит диагностировали примерно с одинаковой частотой во все возрастные периоды. У женщин наибольшее число заболевших было зарегистрировано в возрастных группах 20–39 лет (25,9 %), и старше 60 лет (34,5 %) (рисунок 32), что отражает онтофилогенетическое взаимодействие мочевой и половой систем. На пике репродуктивной функции и в период менопаузы мочевая система наиболее подвержена развитию различных заболеваний, в том числе и урогенитальных инфекций [31].

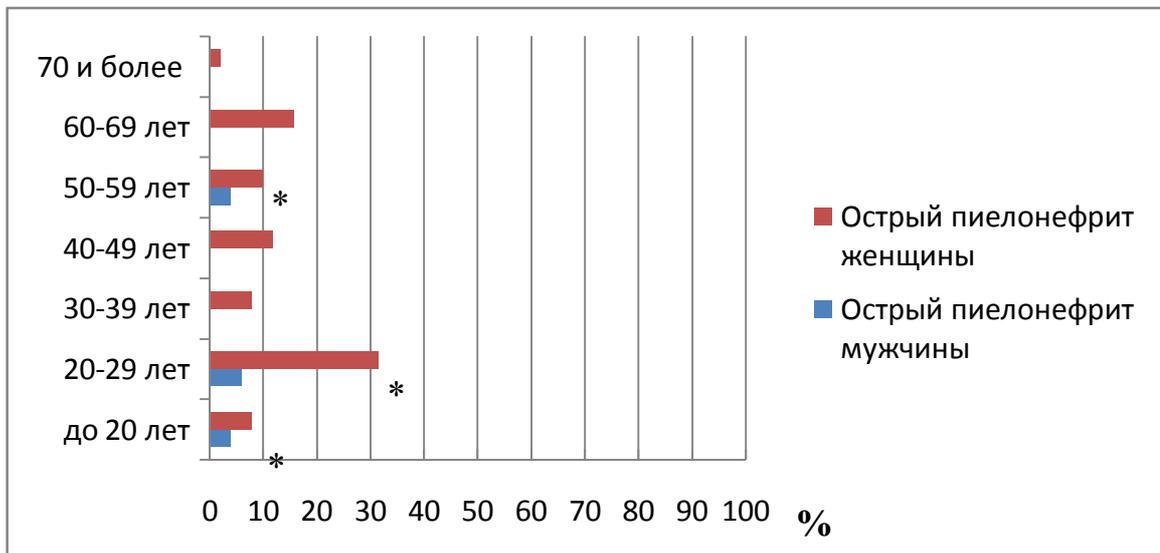


Примечание: * – существенные различия в соотношении мужчин и женщин внутри каждой возрастной группы ($\chi^2 > 7,5$; $p < 0,006$).

Рисунок 32 – Половозрастная структура хронического пиелонефрита (n = 2066)

Острый пиелонефрит был зарегистрирован в 51 случае, что составило 17,2 % среди всех острых ИВЗ. Данная форма также была более характерна для женщин, чем для мужчин ($\chi^2 = 16,2$; $p = 0,0001$). Из всех обращений – 26 случаев (51 %) приходилось на женщин в возрасте от 20 до 49 лет, второй всплеск

заболеваемости отмечен в возрастном периоде 60–69 лет. Графически информация отображена на рисунке 33.



Примечание: * – существенные различия в соотношении мужчин и женщин внутри каждой возрастной группы ($\chi^2 > 4,0$; $p < 0,05$).

Рисунок 33 – Половозрастная структура острого пиелонефрита (n = 51)

Цистит, с учетом анатомических особенностей строения мочеиспускательного канала и онтофилогенетического взаимодействие мочевой и половой систем у женщин, характерен, главным образом, для лиц женского пола; ни в одном случае острый цистит не был диагностирован у мужчины. За исследуемый период острый цистит был зарегистрирован в три раза чаще, чем хронический: соответственно в 67,6 % и 21,9 % случаев.

Наиболее часто острым циститом заболевали женщины в возрасте 20–29 лет (n = 92; 46 %) и 30–39 лет (n = 26; 13 %). Хронический цистит был наиболее распространен у лиц старше 60 лет – 314 обращений (50 %) и в возрасте 20–29 лет – 86 случаев (13,7 %) (рисунок 34).

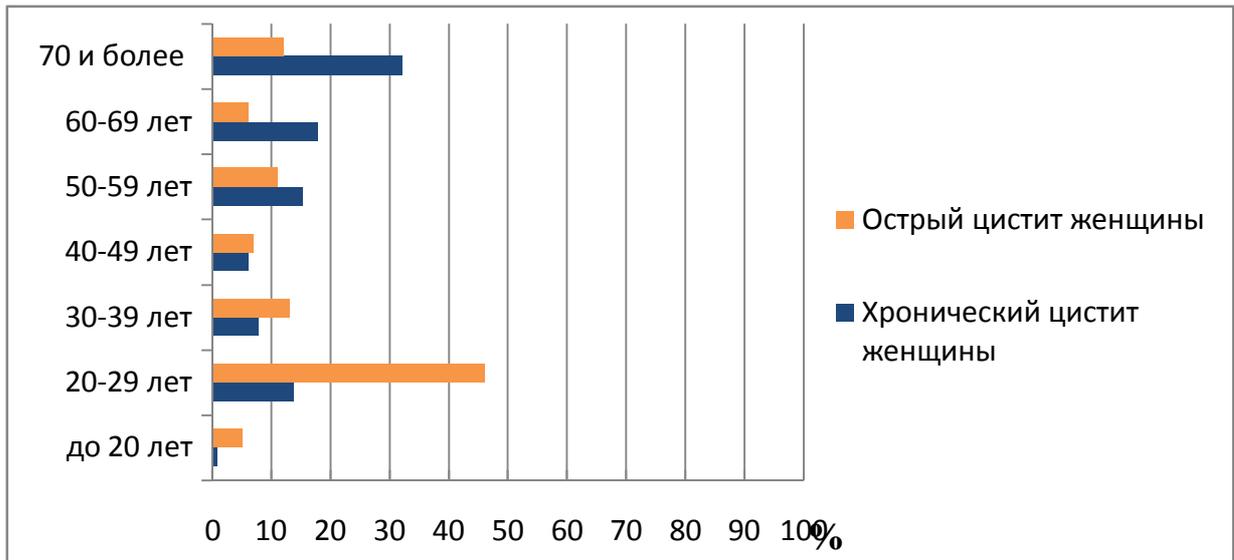


Рисунок 34 – Возрастная структура острого и хронического цистита (n = 828)

По поводу инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы на прием обратились 173 человека, при этом лишь у четверых (2,3 %) был диагностирован острый простатит, а у остальных 169 пациентов (97,7 %) – хроническая форма заболевания.

Возрастная структура больных острым и хроническим простатитом представлена на рисунке 35. Острый простатит был диагностирован с одинаковой частотой в возрасте 30–39 лет и 50–59 лет (50 %). Хронический простатит был наиболее распространен в возрастных категориях младше 50 лет. Из них 52 случая (30,8 %) приходилось на 20–29 лет; 45 случаев (26,6 %) на 30–39 лет; а 40 случаев (23,7 %) на возраст 40–49 лет, различия статистически достоверны.

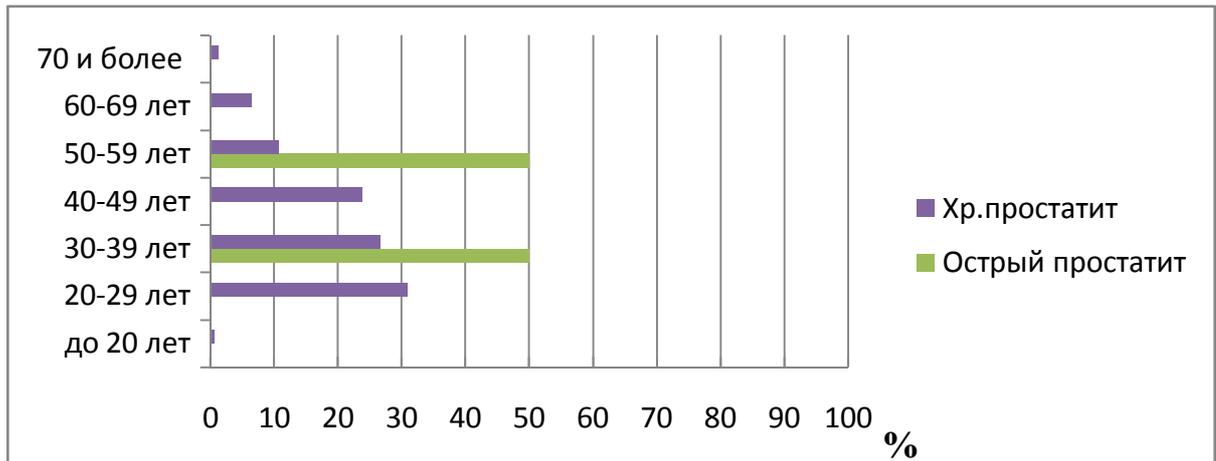


Рисунок 35 – Возрастная структура острого и хронического простатита (n = 173)

Воспалительные заболевания яичек и придатков яичек были диагностированы у 41 пациента, у всех – в острой фазе воспаления. Орхит/эпидидимит выявляли у лиц 20–59 лет примерно с одинаковой частотой (20–29-летние пациенты встречались в 21,95 %, 30–39-летние – в 21,95 %, 40–49-летние – в 17,0 %, 50–59-летние – в 21,95 % случаев). Баланопостит в основном был представлен в возрасте 40–49 лет (n = 14; 40 %) и 60–69 лет (n = 10; 28,6 %). В 20 % случаев диагноз установлен у лиц младше 20 лет (рисунок 36).

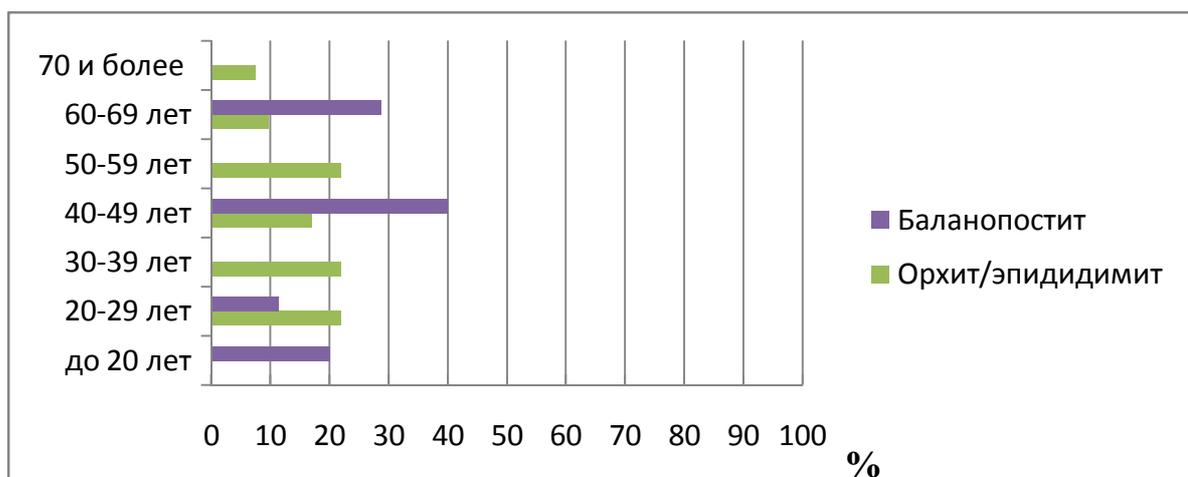


Рисунок 36 – Возрастная структура воспалительных заболеваний головки полового члена, яичек, придатков яичек (n = 76)

Таким образом, в амбулаторной урологической практике инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы занимают 47,3 %. Среди всех 3194 больных ИВЗ наиболее часто выявляли хронический пиелонефрит (64,7 %), хронический и острый цистит (19,7 % и 6,3 % соответственно).

Заболеваемость женщин хроническим пиелонефритом в четыре раза превышала показатели у мужчин ($\chi^2 = 318,6$; $p < 0,0001$).

Согласно российским национальным рекомендациям по антимикробной терапии и профилактики инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, выбор эмпирического режима терапии инфекции мочевыводящих путей должен основываться на данных местного микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции и уровня резистентности к антибиотикам. Антимикробные препараты не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20 % в популяции [55].

Анализ данных исследования резистентности уропатогенной кишечной палочки (*E. coli*) выделенной в моче (данные ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ с 2009 по 2013 гг.), показал высокую резистентность *E. coli* к незащищенным пенициллинам (в 2013 году – 83,7 %), цефалоспорином I-го поколения (в 2013 году – 96,3 %), росту резистентности к фторхинолонам (в 2013 году – 76,6 %). При этом, по-прежнему, остается высокая чувствительность к производным нитрофуранов и фосфомицину [23].

Проведенный анализ результатов бактериологического исследования мочи пациентов обратившихся в ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26» за 2014 год также продемонстрировал высокую устойчивость уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам – 36,4 %.

Согласно рекомендациям 11-го съезда Российского общества урологов (2007 год), любой случай активного воспаления органов мочеполовой системы должен рассматриваться как воспаление потенциально туберкулезной этиологии. Соответственно и лечение должно быть начато с антимикробных препаратов не ингибирующих рост МБТ.

Анализ амбулаторных карт пациентов ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26», обратившиеся к урологу в период с января 2014 по март 2015 гг. по поводу острого и хронического цистита показал, что 37 больных (43,5 %) получали оптимальную антимикробную терапию (фосфомицин, нитрофураны, гентамицин, цефалоспорины III-го и IV-го поколения, защищенные пенициллины); 48 пациентам (56,5 %) были назначены неоптимальные препараты (фторхинолоны, амикацин – ингибирующие рост МБТ, ампицилин, нитроксолин – обладающие высокой резистентностью).

4.2 Неоптимальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы как причина поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря

Туберкулез мочевого пузыря (ТМП) всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек и рассматривается как осложнение нефротуберкулеза.

ТМП подразделяют на стадии:

- 1-я стадия – бугорково-инфильтративная;
- 2-я стадия – эрозивно-язвенная;
- 3-я стадия – спастический цистит (ложный микроцистис);
- 4-я стадия – истинное сморщивание мочевого пузыря вплоть до полной облитерации.

1-я и 2-я стадии подлежат консервативному лечению противотуберкулезными препаратами, 3-я стадия является показанием к назначению дополнительно тропия хлорида, 4-я стадия – показание к цистэктомии с последующей кишечной пластикой [25].

Мы проанализировали причины поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря на примере 26 пациентов. У всех 26 больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии был также диагностирован туберкулез почек: 4-й стадии (поликавернозный нефротуберкулез) – у 17 больных (65,4 %), 3-й стадии (кавернозный нефротуберкулез) – у 5 человек (19,2 %), у 4 пациентов был

туберкулез 2-й стадии (папиллит) единственной почки; контрлатеральная почка была удалена ранее в другом лечебном учреждении по поводу поликавернозного туберкулеза (рисунок 37).

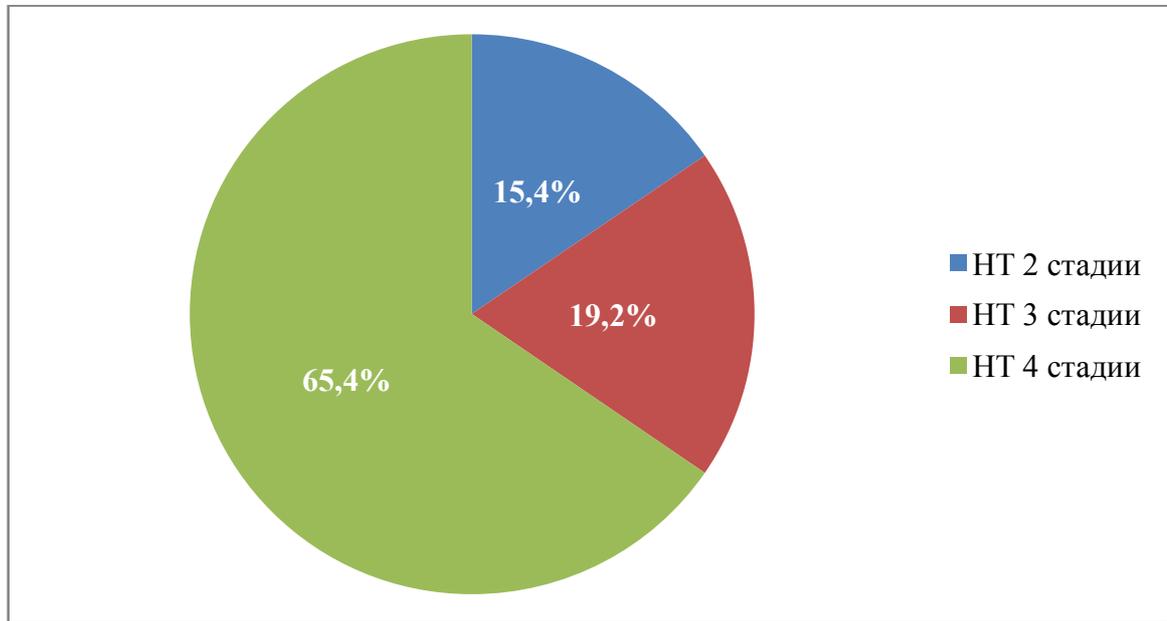


Рисунок 37 – Структура туберкулеза почек, осложненного ТМП 4-й стадии
(n = 26)

Объем мочевого пузыря у 22 пациентов колебался от 100 до 55 мл, у четырех больных ранее была выполнена цистостомия в связи с экстремально малым объемом мочевого пузыря. Среди пациентов преобладали женщины – 69,2 %. Возраст колебался от 38 до 72 лет, составив в среднем $(45,8 \pm 1,21)$ года.

Все пациенты имели длительный анамнез «урогенитальных инфекций», под маской которых протекал своевременно не распознанный туберкулез – в среднем $(6,2 \pm 0,5)$ года. Только 3 пациента (11,5 %) наблюдались у врача на протяжении 4 лет, остальные больные (n = 23; 88,5 %) получали неправильное лечение от 5 до 8 лет (рисунок 38).

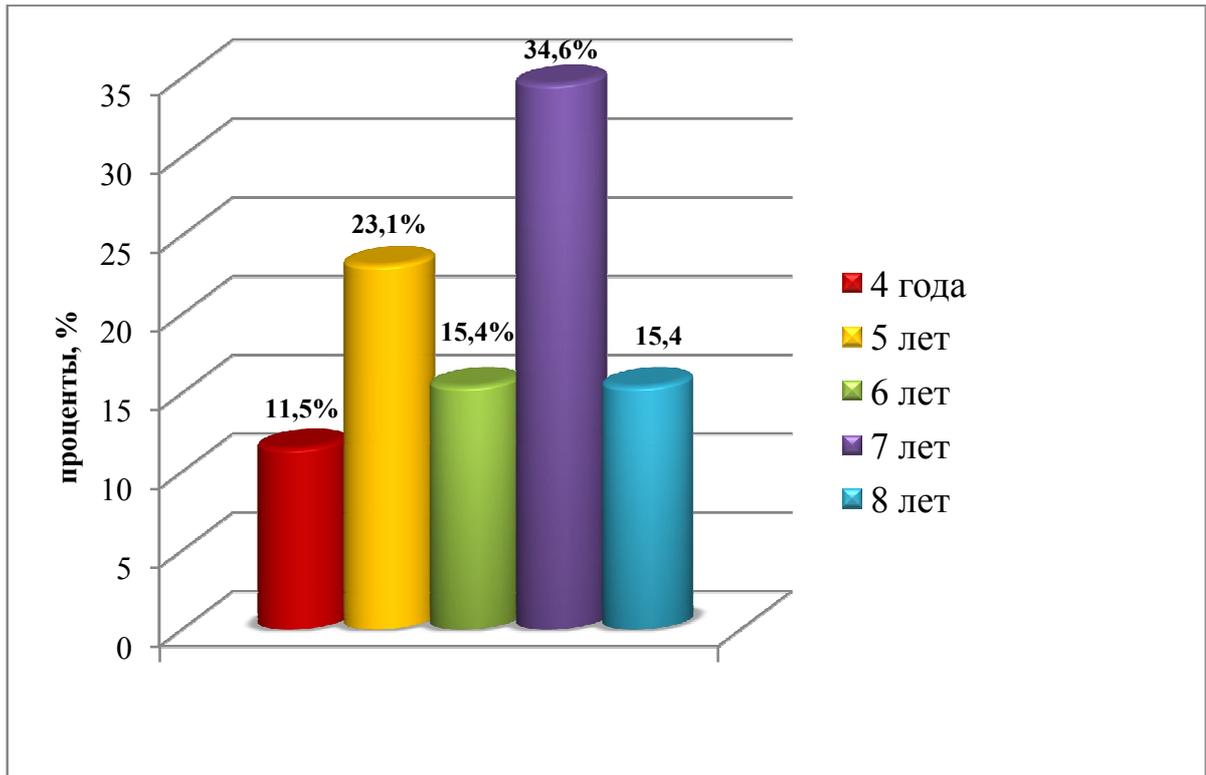


Рисунок 38 – Сроки наблюдения больных ТМП в общей лечебной сети до верификации диагноза (n = 26)

Таким образом, ни у одного пациента верный диагноз не был установлен в срок до 4 лет.

Первой жалобой у всех больных, заставившей обратиться к врачу, была дизурия (учащенное мочеиспускание с резью). При детальном расспросе удалось выяснить, что у 18 человек (69,2 %) к этому времени также имела место постоянная боль в поясничной области, которую сами пациенты считали проявлением остеохондроза. У 7 пациентов (26,9 %) возникали приступы почечной колики; при обследовании камень не был обнаружен, однако поиски другой причины колики не проводились. У всех больных в анализах присутствовала транзиторная пиурия, у 14 (53,8 %) периодически возникала гематурия.

Перечень антибактериальных препаратов, которые получали больные, был определен на основании подробной беседы с пациентами, анализе

предоставленных выписок и амбулаторных карт. Удалось установить, что больные получали норфлоксацин (суммарно 104 курса), ципрофлоксацин (суммарно 86 курсов), амикацин (суммарно 43 курса), нитроксолин (суммарно 27 курсов), цефалоспорин 3-й генерации (суммарно 32 курса), ломефлоксацин (суммарно 17 курсов), левофлоксацин (суммарно 11 курсов), амоксициллина клавулонат (4 курса), ампициллин (2 курса).

Таким образом, анализ причин поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря показал, что все случаи ТМП 4-й стадии – ятрогенные, необратимое инвалидизирующее осложнение сформировалось вследствие неоптимальной терапии (в первую очередь это назначение фторхинолонов и амикацина) по поводу ИВЗ мочеполовой системы, под маской которых протекал туберкулез.

Типичным примером является история болезни пациента И. 32 лет.

Клинический пример 3

Анамнез заболевания: 8 лет назад после переохлаждения появилась боль в спине, озноб. Обратился к терапевту по месту жительства, установлен диагноз пиелонефрит, назначен курс ампициллина. Через несколько дней стала беспокоить боль в правом яичке. Осмотрен хирургом, назначен 5-НОК, ципролет. Через 3 недели появился отек левого яичка. Направлен на консультацию к онкологу – хронический эпидидимит, данных за онкологию не выявлено. Госпитализирован в хирургическое отделение для операции. При обследовании взят посев мочи на МБТ – результат отрицательный. В плановом порядке выполнена санация водянки левого яичка, эпидидимэктомия слева и частичная эпидидимэктомия справа (2001 год). Материал на гистологию не отправлен. В мае 2002 года появилась боль внизу живота, в мошонке справа. Повторно консультирован хирургом, рекомендовано удаление резецированного придатка. Однако пациент обращался только в августе 2002 года, когда на мошонке справа появился свищ. Выполнена орхоэктомия, резекция свища (материал на гистологию не отправляли). В 2003 году стали беспокоить частые позывы на мочеиспускание, по данному поводу никуда не обращается. С 2004 года – боль

внизу живота, появление крови в моче. Выполнена внутривенная урография, взят посев мочи на МБТ (отрицательный). По результатам обследования заподозрен процесс в левой почке. По техническим причинам дальнейшее обследование не проведено. После выписки гематурия возобновилась, появился гной в моче, емкость мочевого пузыря уменьшилась. В январе 2009 года сдал мочу на МБТ (ПЦР) – результат положительный. Направлен к фтизиоурологу для уточнения диагноза и лечения.

Что мы видим из этого примера? Ампициллин не относится к числу рекомендованных препаратов для лечения урогенитальных инфекций в связи с повсеместно высоким уровнем резистентности уропатогенов к нему, поэтому отсутствие эффекта от первого курса закономерно. Последующие неоптимальные курсы антибактериальной терапии и невыполнение резолюции 11-го съезда Российского общества урологов обусловили развитие персистенции МБТ и потери ею ростовых свойств. Судя по выписке, врачи думали о туберкулезе. Направляли мочу на посев на МБТ, получали отрицательный результат (что не удивительно на фоне неоптимальной терапии), на этом основании диагноз исключали. И только через 8 лет методом ПЦР возбудитель туберкулеза был обнаружен. Верный диагноз мог быть установлен гораздо раньше в случае, если бы операционный материал был исследован патоморфологически. Больной поступил в ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ с диагнозом: поликавернозный туберкулез правой почки, туберкулезный папиллит слева, ТМП 4-й стадии (емкость мочевого пузыря 45 мл) для выполнения увеличительной пластики мочевого пузыря. Однако в ходе беседы по заполнению развернутого информационного соглашения уяснил, что имеется риск развития сексуальной дисфункции, и, будучи молодоженом, предпочел сохранить эрекцию в ущерб нормализации мочеиспускания. Дальнейшая судьба этого пациента неизвестна.

4.3 Пути выявления туберкулеза предстательной железы

Также нами ретроспективно проанализированы амбулаторные карты пациентов, состоящих на учете в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере по поводу туберкулеза предстательной железы с целью выявления путей диагностики этого заболевания.

Всего на момент проведения исследования на учете по поводу туберкулеза предстательной железы в НОПТД состояло 72 человека.

У 4 человек (5,6 %) заболевание было выявлено при гистологическом исследовании операционного материала, полученного при трансуретральной резекции простаты по поводу доброкачественной гиперплазии. Хирургические пособия оказывали в стационарах общего профиля; при ретроспективном анализе истории болезни очевидно, что все жалобы укладывались в клиническую картину туберкулеза предстательной железы, не отличающуюся, впрочем, специфичностью. Немедленно по получении заключения патоморфолога эти пациенты были переведены в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ для проведения комплексной противотуберкулезной терапии.

Тридцать пациентов (41,7 %) в течение длительного времени (от 2 до 16 лет) наблюдались у уролога поликлиники по поводу непрерывно рецидивирующего хронического простатита, с неполным и кратковременным эффектом от стандартной консервативной терапии. После консультации фтизиоуролога НОПТД больные направлялись на фтизиоурологическое обследование в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ. В стационаре проводили комплексное обследование с применением провокационной туберкулиновой пробы, провокационной лазерной пробы, терапии *ex juvantibus*, выполняли ретроградную уретропростатографию. Пациентам с уровнем простатоспецифического антигена выше 4 нг/мл также выполняли биопсию предстательной железы под ультразвуковым наведением с последующим патоморфологическим и бактериологическим исследованием

материала. Совокупность диагностических манипуляций позволила установить верный диагноз туберкулеза предстательной железы.

У 9 больных туберкулезом органов дыхания (12,5 %) поражение простаты было случайной гистологической или бактериологической находкой при полном обследовании по какому-либо поводу (подготовка к операции, включение в клиническое исследование, появление жалоб на нарушение мочеиспускания).

Шесть человек (8,3 %) обратились к врачу по поводу длительно текущего эпидидимита с последующим абсцедированием, либо возникновением свища мошонки, что явилось логичным основанием для направления пациента к фтизиоурологу, так как в России в настоящее время большинство случаев свищевого орхоэпидидимита имеют туберкулезную этиологию. Еще 9 человек (12,5 %) в течение 2–7 лет (в среднем 5,4) имели часто рецидивирующий орхоэпидидимит без эффекта от консервативной терапии.

У 4 пациентов (5,6 %) с хроническим непрерывно рецидивирующим пиелонефритом, резистентным к стандартной терапии при рентгенологическом обследовании был выявлен кавернозный нефротуберкулез; в последующем у них также был диагностирован кавернозный туберкулез предстательной железы.

У 2 других пациентов (2,8 %) с хроническим пиелонефритом был получен рост *M. tuberculosis* в моче; позже у них также был диагностирован туберкулез предстательной железы.

По 4 пациента (5,6 %) были направлены к фтизиоурологу по поводу гематурии неясной этиологии, или гемоспермии. Схематично структура путей выявления представлена на рисунке 39.

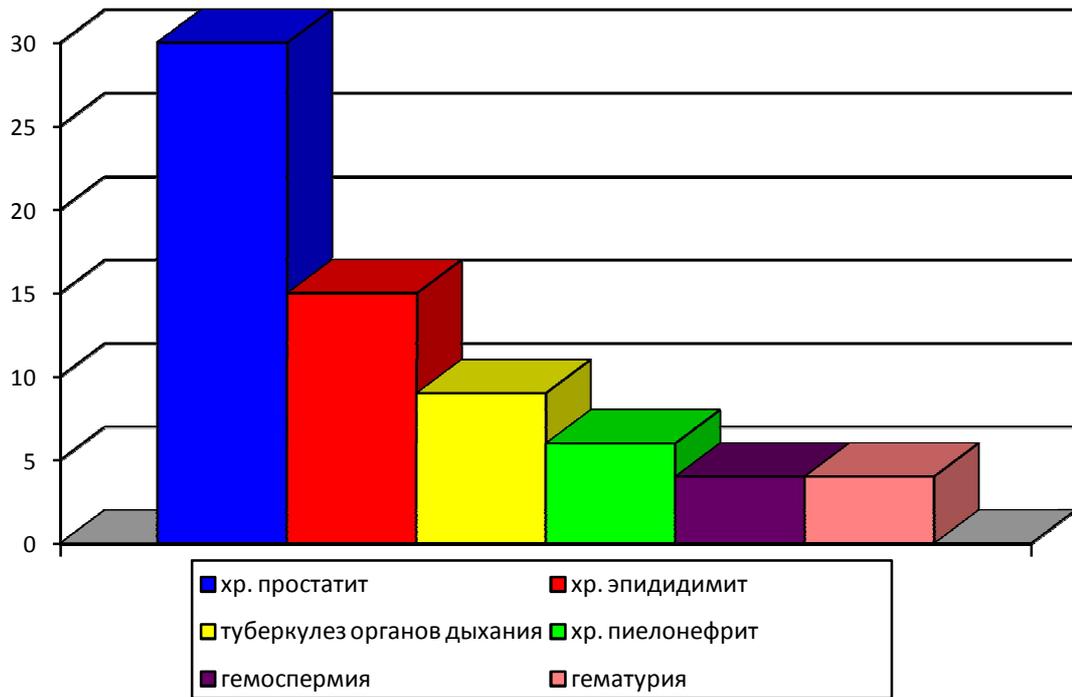


Рисунок 39 – Пути выявления туберкулеза предстательной железы

Таким образом, наиболее частым поводом заподозрить туберкулез предстательной железы, был: хронический простатит, резистентный к стандартной терапии; затем – хронический эпидидимит, особенно свищевая форма; замыкает тройку лидеров дизурия у больных туберкулезом органов дыхания.

4.4 Экстракорпоральное ударно-волновое воздействие в диагностике инфильтративного туберкулеза предстательной железы

Подтверждение диагноза ТПЖ представляет собой трудную задачу. Достоверно установить диагноз можно:

1. Патоморфологически. Верификация происходит обычно при выполнении хирургического вмешательства по поводу гиперплазии предстательной железы, реже при выполнении биопсии. Но биопсия предстательной железы – инвазивное

вмешательство, чревато грозными осложнениями, вплоть до летальных, поэтому выполняться должно только по строгим показаниям.

2. Бактериологически. Выделение МБТ из секрета предстательной железы или эякулята при ТПЖ затруднено из-за закупорки выводных протоков железы гнойно-некротическим детритом, образовавшимся в результате длительного инфекционно-воспалительного процесса.

3. Рентгенологически. Выявляется только в запущенных случаях, при формировании деструктивных изменений паренхимы железы. Кавернозный ТПЖ диагностировать легко – каверны визуализируются на контрастных рентгенологических снимках (уретропростатография). Инфильтративный ТПЖ может быть установлен только после бактериологического или патоморфологического подтверждения.

В исследование было включено 14 пациентов, госпитализированных в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России с 2014 по 2015 гг. с подозрением на ТПЖ.

Больные были госпитализированы по направлению противотуберкулезных диспансеров. Средний возраст пациентов составил $(41,7 \pm 1,24)$ лет.

Все пациенты в течение длительного времени наблюдались по поводу хронического простатита и неоднократно получали курсы антибактериальной терапии.

В отделении больным проведено комплексное фтизиоурологическое обследование. Длительный анамнез, рецидивирующее течение заболевания, неэффективность стандартной терапии, и асептическая пиоспермия, делали диагноз ТПЖ высоко вероятным. Но достоверно подтверждения получено не было: рентгенологически и при ТРУЗИ предстательной железы деструкция паренхимы не визуализировалась, МБТ не была найдена в секрете простаты и эякуляте ни одним методом.

Для облегчения выхода МБТ из выводных протоков предстательной железы, закупоренных гнойно-некротическим детритом, всем пациентам был

проведен курс ЭУВВ (методика подробно описана в главе 2). По завершению курса дериваты половых желез были исследованы на МБТ повторно.

Дополнительное применение курса ЭУВВ позволило получить подтверждение диагноза посредством идентификации МБТ у 10 из 14 включенных в исследование пациентов (71,4%). У 6 МБТ была обнаружена методом ПЦР (в том числе у 3 впоследствии был получен рост возбудителя), еще у 4 больных отмечен рост МБТ в эякуляте/секрете простаты (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты анализов больных после курса ЭУВВ

Пациент	Посев секрета простаты/эякулята на МБТ	Исследование секрета простаты/эякулята на МБТ методом ПЦР
1	+	+
2	—	—
3	+	+
4	+	—
5	+	—
6	—	—
7	—	—
8	+	—
9	—	+
10	—	+
11	—	—
12	+	+
13	+	—
14	—	+

Таким образом, у 10 из 14 обследованных больных (71,4 %) посредством ЭУВВ удалось установить диагноз ТПЖ на ранней стадии, до формирования каверн. Процедура хорошо переносилась пациентами и не вызывала болезненных ощущений.

4.5 Резюме

Среди ИВЗ МПС у пациентов поликлиники почти в десять раз чаще регистрировались хронические заболевания, в остром состоянии обратились за 15 месяцев всего 296 пациентов. В структуре хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы пиелонефрит занял лидирующее место – 2066 обращений (72,2 %). По поводу цистита зарегистрировано 628 случаев (21,9 %) и третье место среди воспалительных заболеваний с хроническим течением занял простатит, на долю которого пришлось 169 обращений (5,9 %).

Среди острых форм инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы наиболее часто диагностировали цистит – 200 случаев (67,6 %). По поводу острого пиелонефрита обратился 51 больной (17,2 %). Частота инфекционно-воспалительных заболеваний мужских половых органов колебалась от 1,4 до 13,8 %.

Острые и хронические ИВЗ верхних и нижних мочевыводящих путей (пиелонефрит и цистит) достоверно чаще развивались у женщин. Наиболее часто острым циститом заболевали женщины в возрасте 20–29 лет (46 %), а хроническим – в возрасте старше 60 лет – (50,0 %). Среди больных простатитом у 97,7 % диагностирована хроническая форма заболевания.

Только 43,5 % больных ИВЗ мочеполовой системы получали амбулаторно оптимальную терапию, а в лечении 56,5 % пациентов применяли препараты, ингибирующие рост МБТ и маскирующие течение МПТ, затрудняющие его своевременную диагностику, и/или антибиотики, к которым зарегистрирована высокая резистентность уропатогенов.

Анализ причин поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря показал, что все случаи ТМП 4-й стадии – ятрогенные, необратимое инвалидизирующее осложнение сформировалось вследствие неоптимальной терапии (в первую очередь это назначение фторхинолонов и амикацина) по поводу ИВЗ мочеполовой системы, под маской которых протекал туберкулез.

Наиболее частым поводом заподозрить туберкулез предстательной железы, был хронический простатит, резистентный к стандартной терапии.

Экстракорпоральное ударно-волновое воздействие в комплексной диагностике пациентов с подозрением на инфильтративную форму туберкулеза предстательной железы повышает частоту выявления МБТ в исследуемых средах до 74,1 %.

ГЛАВА 5 ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НАСТОРОЖЕННОСТИ (INDEX SUSPICION) В ОТНОШЕНИИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У СПЕЦИАЛИСТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

5.1 Уровень знаний особенностей клинической картины, ранней диагностики мочевого туберкулеза врачами разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры)

МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов. В связи с широким применением в общей практике антимикробных препаратов (фторхинолоны, амикацин, рифампицин), возможность верификации диагноза патоморфологически и бактериологически резко снижена.

Настороженность врача (index suspicion) и определенный минимум знаний в отношении МПТ выходят в ранней диагностике на первый план.

С целью определения уровня знаний врачами разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) особенностей клинической картины и ранней диагностики МПТ выполнено проспективное популяционное исследование.

В анкетировании (приложение 1) приняли участие 265 врачей. Среди них 251 человек опрошены очно – это специалисты, проходившие тематическое усовершенствование на кафедре туберкулеза факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России и 14 врачей прошли заочное тестирование на сайте goweb.ru по специально разработанной программе.

Респонденты были распределены в пять групп: 1-я группа – врачи, участвующие в электронном голосовании (14 человек); 2-я группа – урологи (73 человека); 3-я группа – гинекологи (54 человека); 4-я группа – терапевты (42 человека); 5-я группа – фтизиатры (68 человек).

Ни один специалист не дал правильные ответы на все вопросы. Пропорция верных ответов в зависимости от специальности приведена в таблице 11.

Таблица 11 – Число правильных ответов на вопросы теста

Вопрос	На сайте (n = 14);абс. (%)	Урологи (n = 73);абс. (%)	Гинекологи (n = 54);абс. (%)	Терапевты (n = 42);абс. (%)	Фтизиатры (n = 68);абс. (%)	Всего (n = 251);абс. (%)
1	8/57,1	22/30,1	15/27,8	16/38,1	66/97,1	127/50,6
2	9/64,3	34/46,6	28/51,8	21/50,0	68/100	160/63,7
3	5/35,7	19/26,0	9/16,7	12/28,6	23/33,8	68/27,1
4	11/78,6	52/71,2	22/40,7	17/40,5	32/51,5	134/53,4
5	4/28,6	15/20,5	11/20,4	9/21,4	43/63,2	82/32,7
6	3/21,4	22/30,1	18/33,3	9/21,4	51/75	103/41,0
7	5/35,7	43/58,9	38/70,4	28/66,7	67/98,5	181/72,1
8	8/57,1	39/53,4	30/55,5	31/73,8	57/83,8	165/65,7
9	11/78,6	37/50,7	32/59,3	31/73,8	68/100	179/71,3
10	8/57,1	33/45,2	34/62,9	33/78,6	42/61,8	150/60,0
11	9/64,3	48/65,7	38/70,4	29/61,9	43/63,2	167/66,5
12	8 / 57,1	56/76,7	32/59,3	27/64,3	49/72,0	172/68,5
13	8 / 57,1	41/56,2	33/61,1	28/66,7	52/76,5	162/64,5
14	8 / 57,1	58/79,4	42/77,8	30/71,4	64/94,1	202/80,5
15	8 / 57,1	47/64,4	32/59,2	21/50,0	43/63,8	151/60,2
16	6/42,9	48/65,7	36/66,7	22/52,4	54/79,4	166/66,1
17	9/64,3	60/82,2	36/66,7	22/52,4	27/64,3	181/72,1
18	9/64,3	62/84,9	44/81,5	32/56,2	64/94,1	207/82,5
19	8/57,1	48/63,8	32/59,3	21/50,0	53/77,9	162/64,5
20	7/50,0	43/58,9	31/57,4	23/54,8	54/79,4	158/62,9
21	9/64,3	42/57,5	34/62,9	22/52,4	49/72,1	156/62,1
22	14/100	73/100	45/83,3	36/85,7	58/85,3	220/87,6

Продолжение таблицы 11

Вопрос	На сайте (n = 14);абс. (%)	Урологи (n = 73);абс. (%)	Гинекологи (n = 54);абс. (%)	Терапевты (n = 42);абс. (%)	Фтизиатры (n = 68);абс. (%)	Всего (n = 251);абс. (%)
23	10/71,4	61/83,6	27/50,0	30/71,4	34/50,0	162/64,5
24	11/78,6	72/98,6	52/96,3	40/95,2	68/100	243/96,8
25	6/42,9	45/61,4	23/42,6	27/64,3	55/80,8	156/62,1
26	14/100	73/100	45/83,3	36/85,7	58/85,3	220/87,6
27	10/71,4	61/83,6	27/50,0	30/71,4	34/50,0	162/64,5
28	11/78,6	72/98,6	52/96,3	40/95,2	68/100	243/96,8
29	6/42,9	45/61,4	23/42,6	27/64,3	55/80,8	156/62,1
30	12/85,7	66/90,4	42/77,7	29/69,0	54/79,4	203/80,9
31	5/35,7	23/31,5	14/25,9	16/38,1	52/76,5	110/43,8
32	6/42,9	33/45,2	21/38,9	18/42,8	49/72,0	127/50,6
33	14/100	71/97,3	50/92,6	42/100	68/100	243/96,8
Итого	278 / 60,2	1531 / 63,7	1055 / 59,2	830 / 59,9	1733 / 77,2	5431 / 65,6

Только половина всех анкетированных врачей указали, что туберкулез является ведущей причиной смерти от инфекционных болезней – 50,6 % правильных ответов.

Про особенности сбора мочи для лучшей идентификации возбудителя знали суммарно четверть опрошенных – 68 правильных ответов (27,1 %). При этом максимальное количество верных ответов было указано на сайте и среди врачей фтизиатров – 35,7 % и 33,8 % соответственно, минимально – у гинекологов (16,7 %).

Представление о латентном микробизме имели 15 (20,5 %) урологов и 11 (20,4 %) гинекологов; треть фтизиатров (36,8 %) затруднились с определением этого явления. Только 166 врачей (66,1 %) из 251 опрошенного верно указали, что изолированного туберкулеза мочевого пузыря не существует. Сложными

оказались вопросы по клиническому проявлению и лабораторным признакам МПТ. Практически все группы опрашиваемых затруднились с определением исходов туберкулеза почек (43,8 % верных ответов) и критериев его излечения (50,6 % правильных ответов).

Существенной разницы в уровне знаний между первыми четырьмя группами не выявлено: врачи, участвующие в электронном анкетировании, урологи, гинекологи и терапевты дали правильные ответы в 59,2 % – 63,7 %. Закономерно лучшую подготовку по этому вопросу продемонстрировали фтизиатры, которые верно ответили в 77,2 % случаев ($\chi^2 > 58,0$; $p < 0,0001$) (рисунок 40).

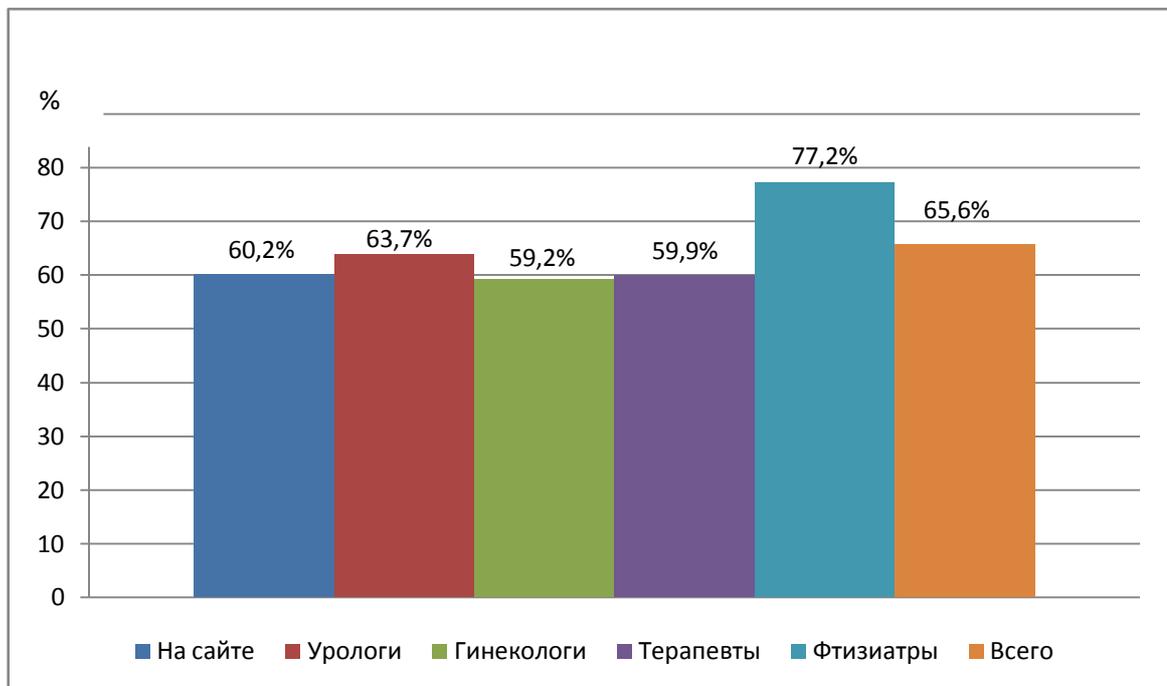


Рисунок 40 – Число правильных ответов на вопросы теста

5.2 Выбор эмпирической антимикробной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевой системы врачами разных специальностей

Одна из наиболее частых масок МПТ – инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы. Широкое использование в лечении ИВЗ МПС антимикробных препаратов, обладающих туберкулостатическим действием, оказывает негативное влияние на бактериологическую и патоморфологическую верификацию МПТ, что значительно затрудняет и без того сложную раннюю диагностику данного заболевания. Соответственно выбор стартовой антимикробной терапии при ИВЗ МПС крайне важен и характеризует уровень знаний врача, а также настороженность (*index suspicion*) в отношении МПТ.

Нами выполнено проспективное популяционное исследование по определению предпочтений специалистов в выборе эмпирической терапии ИВЗ мочевой системы. Проведен анализ результатов анкетирования (приложение 2) врачей урологов, гинекологов и фтизиатров лечебных учреждений Новосибирской области и города Новосибирска, а также интернов и ординаторов ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России. Всего в анкетировании принял участие 401 специалист.

Специалистам предлагали выбрать из перечня антимикробных препаратов подходящие, на их взгляд, для эмпирической терапии ИВЗ мочевой системы (острый цистит, хронический цистит, пиелонефрит). На каждый вопрос в анкете можно было указать как один, так и несколько препаратов. Соответственно суммарно количество выбранных препаратов было больше числа анкетлируемых.

Респонденты были распределены в две группы: 1-я ($n = 103$) – практикующие врачи, имеющие прямое отношение к урогенитальным инфекциям (урологи, гинекологи) и туберкулезу (фтизиатры); 2-я ($n = 298$) – специалисты имеющие «свежую» теоретическую базу, но с относительно небольшим опытом работы в практическом здравоохранении (интерны и ординаторы ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России).

5.2.1 Выбор препаратов для эмпирической антимикробной терапии больных острым циститом

Самой распространенной группой антимикробных препаратов, которые указывали специалисты 1-й группы в качестве эмпирической терапии больных острым циститом, стали нитрофураны ($n = 47$; 29,7 %). Второе место с незначительным отрывом заняли фторхинолоны ($n = 42$; 26,6 %), которые не являются оптимальными антибиотиками, поскольку обладают туберкулостатическим действием. Фосфомицин занял третье место ($n = 27$; 17,1 %). Четвертое место ($n = 20$; 12,7 %) у группы цефалоспоринов. Растительные уросептики, как пример эмпирической терапии, были указаны в 5,7 % случаях (рисунок 41).

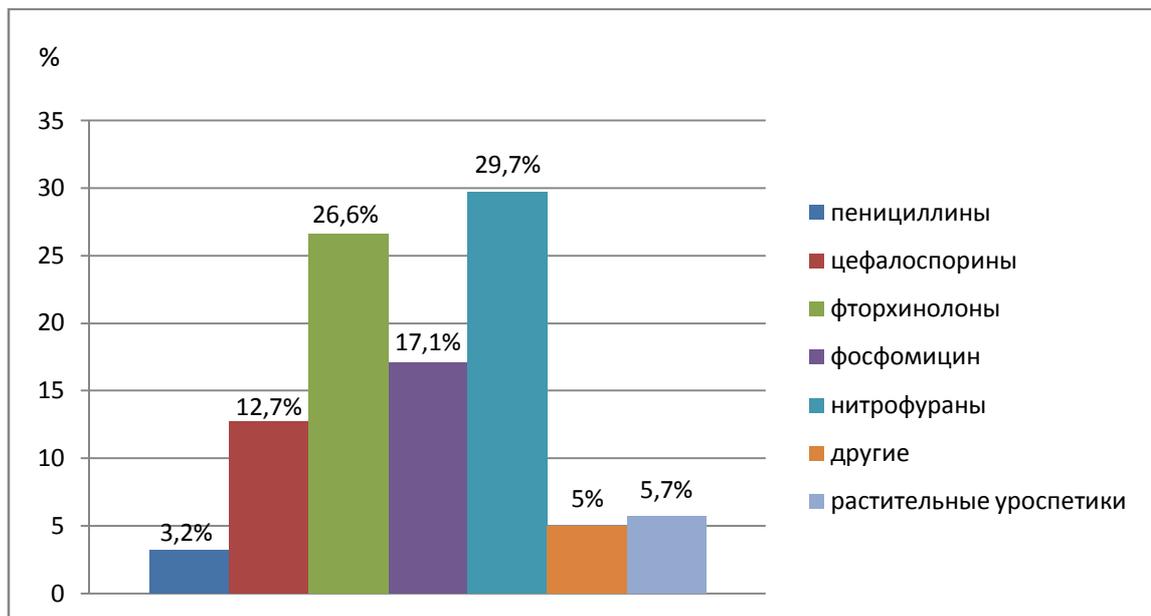


Рисунок 41 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных острым циститом ($n = 158$), группа 1

У 2-й группы опрошенных распределение препаратов было несколько иное. Первое место среди антибиотиков заняли фторхинолоны ($n = 116$) – 22,4 %.

Второе и третье место с разрывом около двух процентов заняли фосфомицин – 17,6 % и нитрофураны – 15,7 % соответственно (рисунок 42).

Таким образом, как в 1-й, так и во 2-й группах фторхинолоны занимали лидирующие позиции.

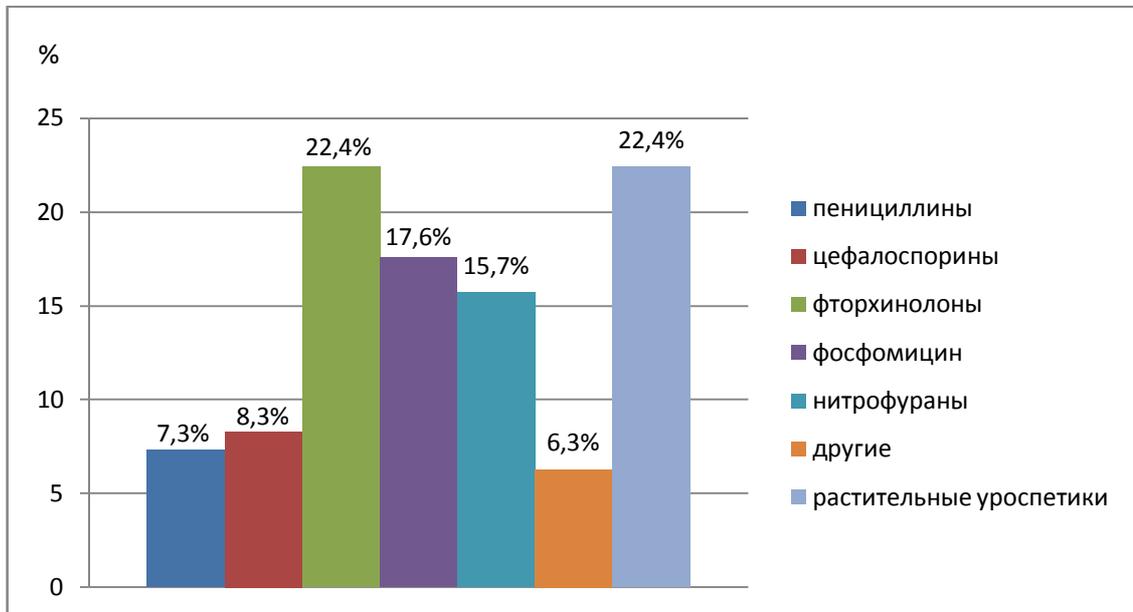


Рисунок 42 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных острым циститом (n = 517), группа 2

5.2.2 Выбор препаратов для эмпирической антимикробной терапии больных хроническим циститом

Второй вопрос подразумевал определить оптимальные антимикробные препараты для эмпирической терапии больных хроническим циститом.

Специалисты 1-й группы (врачи) активно указывали антибиотики цефалоспоринового ряда (n = 19; 21,6 %), фосфомицин (n = 19; 21,6 %), нитрофураны (n = 14; 15,9 %), однако фторхинолоны по-прежнему были популярны – до 13,6 % назначений (n = 12) (рисунок 43).

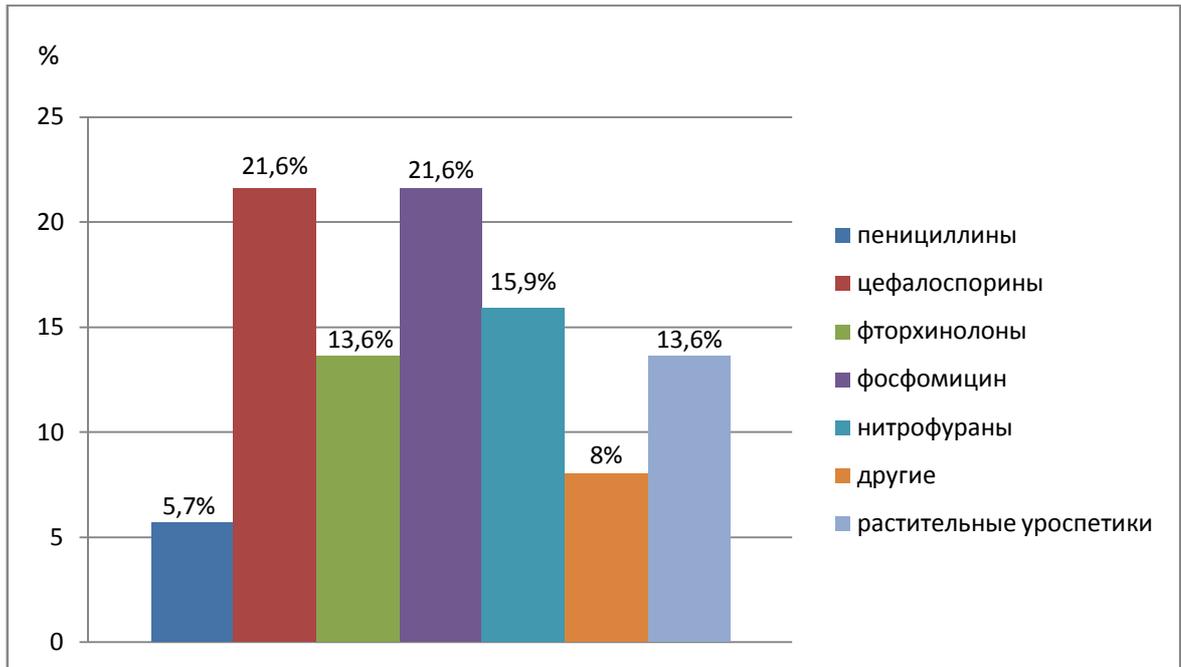


Рисунок 43 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных хроническим циститом (n=88), группа 1

Специалисты 2-й группы (интерны и ординаторы) преимущественно выбирали фторхинолоны – (n = 88; 20,7 %). Второе место с существенным отрывом заняли препараты нитрофуранового ряда – (n = 55; 12,9 %). Цефалоспорины были на третьем месте (n = 49; 11,5 %).

Обращает внимание высокий процент удельной доли назначений растительных уросептиков в лечении больных хроническим циститом – n = 146 (34,4 %) (рисунок 44).

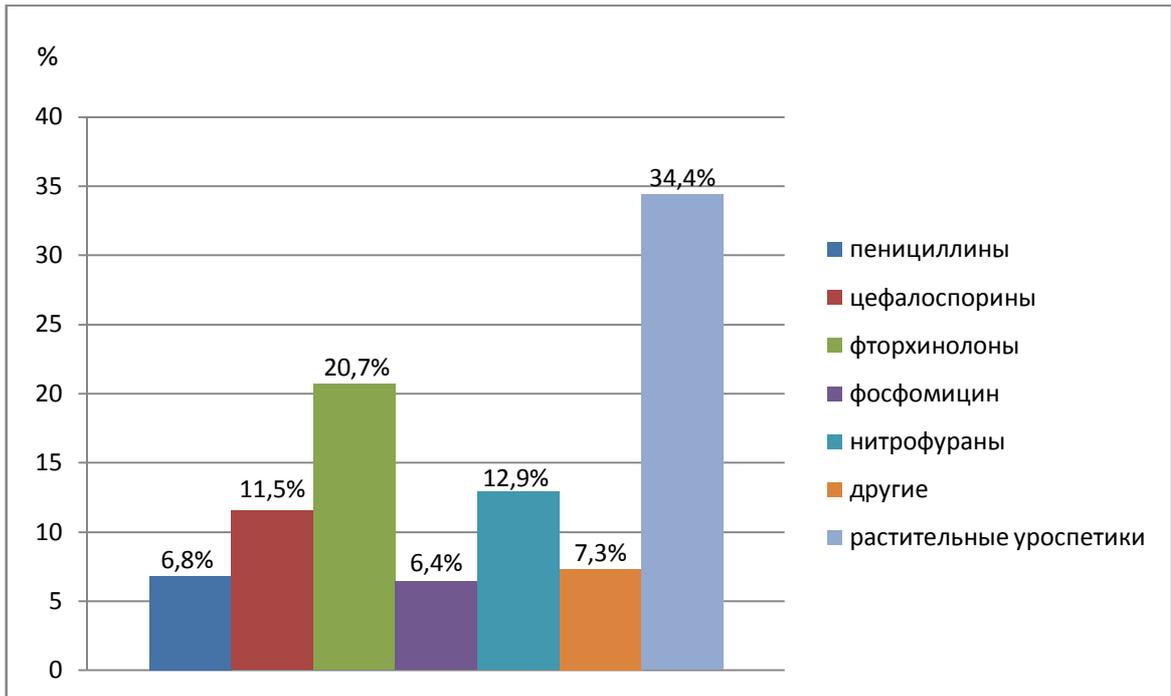


Рисунок 44 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных хроническим циститом (n = 425), группа 2

5.2.3 Выбор препаратов для эмпирической антимикробной терапии больных пиелонефритом

Самыми часто назначаемыми антимикробными препаратами при эмпирической терапии больных пиелонефритом среди врачей (специалисты 1-й группы) стали цефалоспорины – (n = 62; 59,6 %). Со значительным отрывом второе место в равных пропорциях разделили между собой антибиотики пенициллинового ряда и фторхинолоны – (n = 16; 15,4 %) (рисунок 45).

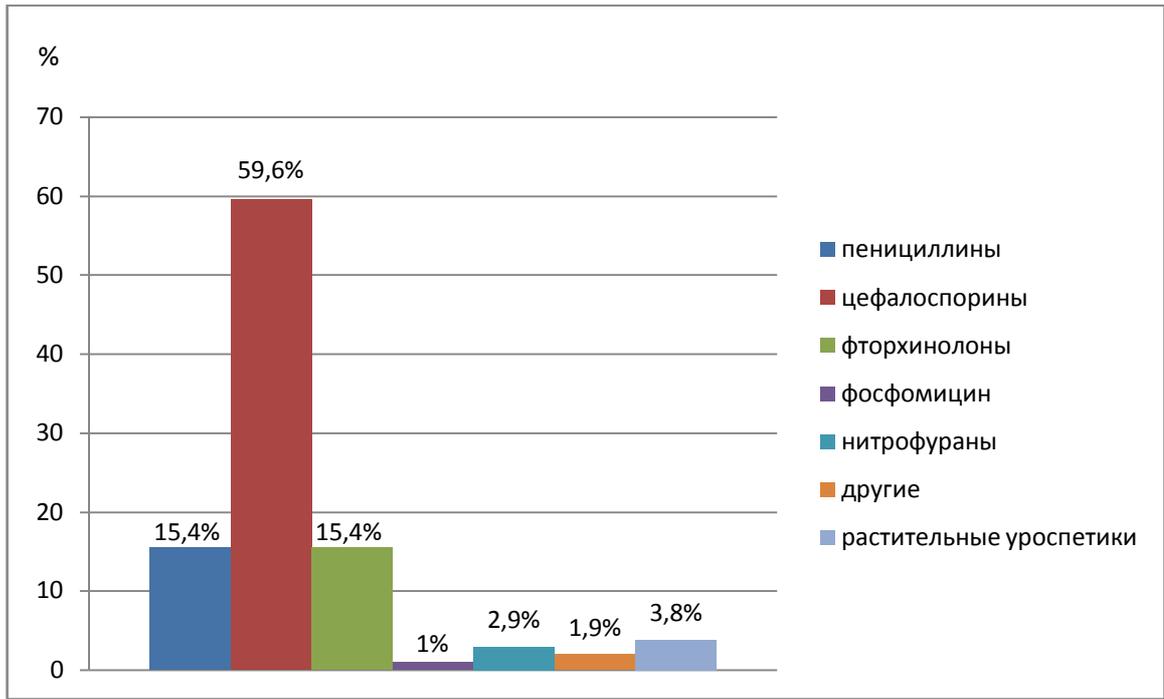


Рисунок 45 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных пиелонефритом (n = 104), группа 1

У ординаторов и интернов (специалисты 2-й группы) распределение перечисленных препаратов было аналогично первой группе. Отличием было не столь выраженный отрыв между лидирующими местами (цефалоспорины – 26,9 %; фторхинолоны – 21,5 %; пенициллины – 19,2 %), а также широкое назначение препаратов растительного происхождения (рисунок 46).

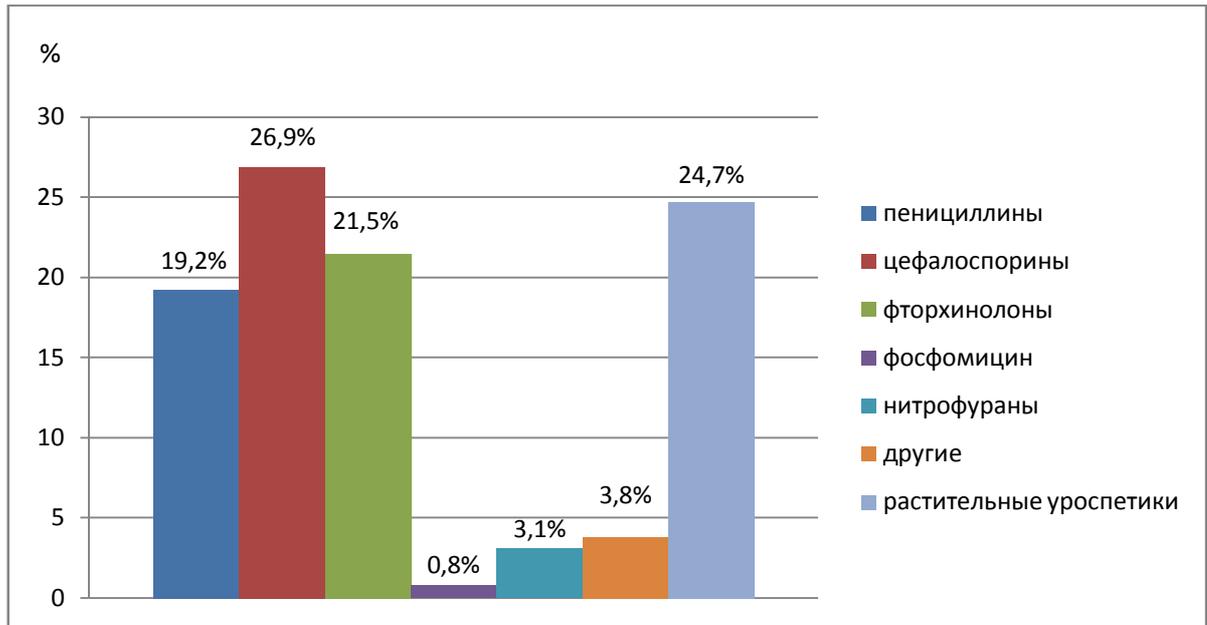


Рисунок 46 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных пиелонефритом (n = 130), группа 2

Согласно упомянутой выше резолюции 11-го съезда урологов России, любое инфекционно-воспалительное заболевание органов мочеполовой системы следует рассматривать как потенциально туберкулезное, и стремиться к тому, чтобы эмпирическая терапия не препятствовала своевременной диагностике МПТ.

В рамках данного исследования специалистам первой группы, а именно 87 врачам-урологам было задано дополнительно два вопроса (рисунок 47 и 48).



Рисунок 47 – Вопрос № 1

В анонимном голосовании приняли участие 85 респондентов.

Треть квалифицированных специалистов не считают оправданным избегать при эмпирической терапии ИВЗ МПС препаратов ингибирующих рост МБТ.

Второй вопрос подразумевал объяснение причин отсутствия настороженности в отношении МПТ.

Было зарегистрировано 25 ответов. Десять респондентов (40 %) указали, что проблема МПТ преувеличена, а 15 специалистов (60 %) готовы пренебречь проблемой МПТ для эффективного на их взгляд лечения.



Рисунок 48 – Вопрос № 2

Таким образом, результаты выполненного исследования показали, что уровень знаний МПТ у специалистов общей лечебной сети (урологи, гинекологи, терапевты) недостаточный. Удельная доля группы антибактериальных препаратов, обладающих туберкулостатическим действием, которые были указаны как препараты выбора для эмпирической терапии мочевой инфекции, отражает серьезную проблему недооценки значимости мочеполового туберкулеза среди специалистов.

Низкий уровень настороженности (*index suspicion*) в отношении МПТ и неоптимальная антибактериальная терапия приводят к позднему распознаванию заболевания на стадии развития тяжелых, необратимых, инвалидизирующих осложнений, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 4

Пациент К., 54 лет, поступил в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России в сентябре 2015 года из зоны курации (республика Саха) с жалобами на наличие мочевых катетеров, калоприемника, общую слабость. Ранее туберкулезом не болел, контакт с инфекцией отрицает.

Анамнез заболевания

В течение 10 лет наблюдался и лечился у уролога по месту жительства по поводу хронического пиелонефрита, цистита; антибактериальная терапия – преимущественно фторхинолоны, амикацин. В начале 2012 года диагностированы стриктуры дистальных отделов мочеточников, атрофия правой почки.

01.03.2012 в тяжелом состоянии госпитализирован в урологическое отделение больницы, где 15.03.2012 по экстренным показаниям в связи с острым гнойным обструктивным левосторонним пиелонефритом выполнена ревизия органов малого таза, двухсторонняя уретерокутанеостомия. Гистологически обнаружено хроническое воспаление с густой лимфоцитарной инфильтрацией. В моче – рост полирезистентной уропатогенной микрофлоры в высоком титре. Посевы на *M. tuberculosis* не выполняли.

На десятые сутки после операции развился острый правосторонний орхоэпидидимит с абсцедированием; 30.03.2012 выполнено вскрытие абсцесса мошонки. Многокомпонентная антибактериальная терапия с использованием антибиотиков резерва (карбапенемы) позволила стабилизировать состояние пациента, и он был выписан домой под наблюдение уролога поликлиники.

01.10.2012 – повторная госпитализация в урологический стационар в связи с ухудшением состояния, нарастанием дизурии, упорной пиурии, бактериурии; острым орхоэпидидимитом слева. Диагноз при поступлении, согласно выписке, – хронический цистит. Сморщенный мочевой пузырь. Острый орхоэпидидимит слева. Стриктуры дистальных отделов обоих мочеточников. Сморщенная правая почка. Единственная функционирующая левая почка. Состояние после уретерокутанеостомии от 15.03.2012 по поводу блока единственной почки. Стриктура уретры. Хроническая почечная недостаточность II-й стадии.

05.10.2012 – выполнено вскрытие абсцесса мошонки слева, 23.10.2012 – ревизия органов брюшной полости и малого таза, увеличительная кишечная пластика мочевого пузыря (замещение мочевого пузыря фрагментом тонкой кишки).

В послеоперационном периоде – обострение пиелонефрита единственной почки. Проводилась консервативная терапия, бужирование уретры. В связи с малой емкостью мочевого пузыря 21.11.2012 выполнено наложение троакарной эпицистостомы.

03.12.2012 пациент был выписан из отделения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями тренировки мочевого пузыря, повторного бужирования уретры; в перспективе – удаление цистостомы. Посевы на *M. tuberculosis* не выполняли.

27.03.2013 – повторная госпитализация с жалобами на полное прекращение мочеиспускания через мочеиспускательный канал. 09.04.2013 выполнена трансуретральная резекция стриктуры уретры, предстательной железы. Выписан из отделения с цистостомой с рекомендациями смены катетера по мере необходимости. Посевы на *M. tuberculosis* не выполняли.

В мае 2013 года стационарное лечение по месту жительства по поводу обострения хронического цистита и пиелонефрита цефалоспоридами и фторхинолонами. Посевы на *M. tuberculosis* не выполняли.

В июле 2013 – жалобы на отделяемое из заднего прохода. Выполнена ирригоскопия, осмотрен проктологом, обнаружен свищ прямой кишки. Рекомендована консервативная терапия. Посевы на *M. tuberculosis* не выполняли.

С 04.09 по 27.09.2013 больной находился на стационарном лечении в отделении колопроктологии. При обследовании диагностирован уретропрямокишечный свищ, абсцесс малого таза, перфорация прямой кишки и мочевого пузыря, местный неотграниченный гнойно-фибринозный перитонит.

08.09.2013 выполнена передняя резекция прямой, сигмовидной кишки, одноствольная сигмостомия. Уретерокутанеостомия слева. При гистологическом исследовании интраоперационного материала выявлены эпителиоидноклеточные

гранулемы с наличием гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса с фокусами казеозного некроза, окруженные эпителиоидноклеточным валом. Заключение – морфологическая картина соответствует воспалению туберкулезной этиологии.

В ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ пациент поступил с диагнозом: генерализованный мочеполовой туберкулез. Поликавернозный туберкулез правой почки, туберкулезный папиллит левой почки. Туберкулез обоих мочеточников, мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, двухсторонний туберкулезный эпидидимит. Туберкулез кишечника.

Осложнения: декомпенсированная стриктура неоуретероцистоанастомоза слева. Уретерогидронефроз единственной функционирующей почки слева. Уретерокутанеостома слева. Сморщенная правая почка. Склероз шейки мочевого пузыря. Протяженная стриктура уретры. Цистостонеостома. Инфекция мочевыводящих путей, латентное течение. Хроническая болезнь почек IV-й стадии. Хроническая почечная недостаточность III-й стадии. Состояние после передней резекции прямой, сигмовидной кишки, одноствольная сигмостомия по поводу абсцесса малого таза, перфорации прямой кишки и мочевого пузыря, осложненных местным неотграниченным гнойно-фибринозный перитонитом.

Внешний вид пациента представлен на рисунке 49, данные рентгенологического обследования – на рисунках 50 и 51, уретроскопическая картина – на рисунке 52.



Рисунок 49 – Внешний вид пациента К. 54 лет



Рисунок 50 – МСКТ пациента К.: вторично-сморщенная правая почка, бугристая левая почка

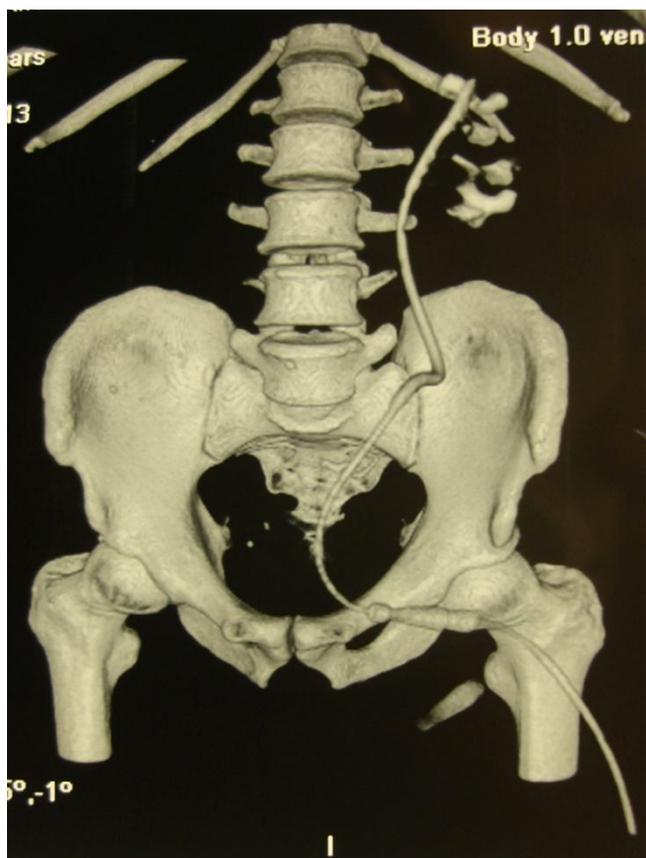


Рисунок 51 – МСКТ с контрастированием, 3D моделированием – отсутствие функции правой почки, множественные деструкции паренхимы левой почки

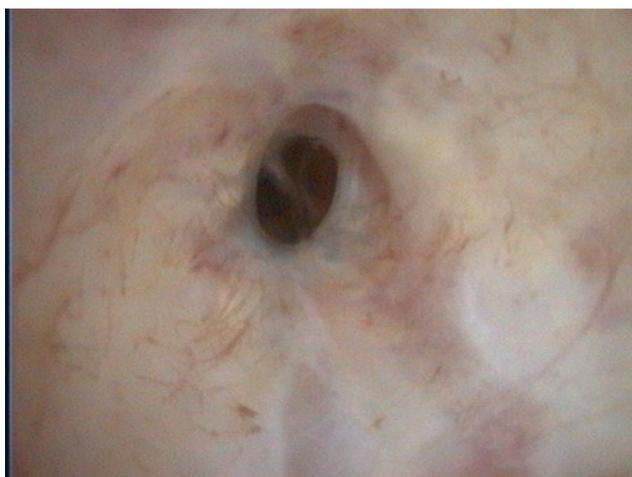


Рисунок 52 – Уретроскопия. Замещение стенок уретры фиброзной тканью, стриктура уретры

В 2015 году на 10-м съезде Российского общества фтизиатров утверждены федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза, в которых были выделены факторы высокой вероятности МПТ (ФВВ):

- 1) тесный контакт с туберкулезной инфекцией;
- 2) туберкулез любой локализации, перенесенный ранее или активный в момент обращения;
- 3) хронические инфекции урогенитального тракта, склонные к рецидивам, резистентные к стандартной терапии;
- 4) упорная дизурия;
- 5) прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря;
- 6) стерильная пиурия;
- 7) пиурия в 3 порциях у больного эпидидимитом;
- 8) пиоспермия, гемоспермия;
- 9) пиурия, гематурия;
- 10) свищи в поясничной области, в промежности, свищи мошонки.

Приведенный пример клинического наблюдения наглядно демонстрирует отсутствие настороженности и игнорирования множества ФВВ в отношении туберкулеза у данного больного специалистами, показывает просчеты диагностики и тактики ведения пациента.

Больной в течение многих лет получал неоптимальное лечение по поводу ИВЗ МПС, маскирующих МПТ. Результат гистологического исследования с отсутствием явных признаков специфического воспаления не исключает туберкулез, поскольку длительный прием туберкулостатических антимикробных препаратов может стирать классические патоморфологические проявления данного заболевания.

В ведении пациента К. очевидны и другие просчеты, помимо неоптимального выбора антибиотиков. Острый орхоэпидидимит с абсцедированием у больного пиелонефритом почти всегда свидетельствует о туберкулезной природе воспаления – однако у пациента К. ни разу не провели

гистологическое и бактериологическое исследование операционного материала после вскрытия абсцессов мошонки. Прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря у больного хроническим циститом, пиелонефритом также должно было насторожить в отношении туберкулеза.

Неоптимальная эмпирическая терапия по поводу урогенитальных инфекций препятствует своевременной диагностике МПТ, в то время как назначение антибиотиков, не влияющих на *M. tuberculosis*, можно рассматривать как терапию *ex juvantibus* 1-го типа; положительный эффект от лечебного комплекса, включающего нестероидные противовоспалительные препараты, фитотерапию и иммунопрофилактику позволяет исключить туберкулез. Сохранение клинических жалоб и/или лабораторных проявлений инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта является основанием не для смены антибиотиков и увеличения их дозировки, а поводом для исключения туберкулеза.

ГЛАВА 6 ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИАСКИНТЕСТА В КАЧЕСТВЕ СКРИНИНГОВОГО МЕТОДА В ОТНОШЕНИИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

6.1 Чувствительность и специфичность диаскинтеста у больных активным мочеполовым туберкулезом, сравнение результатов с подкожной провокационной туберкулиновой пробой Коха

Туберкулиновые пробы – внутрикожная с 2 ТЕ (проба Манту) и подкожная провокационная с 20–50–100 ТЕ (проба Коха) долгое время считались базовыми в диагностике туберкулеза любых локализаций. Появление в 2011 году отечественной разработки – аллерген туберкулезный рекомбинантный – диаскинтест, позволило дифференцировать поствакцинную и инфекционную аллергию у детей; ДСТ показал хорошие результаты как скрининговый метод при туберкулезе органов дыхания и широко используется во фтизиатрии и фтизиопедиатрии [10].

Настоящий раздел нашего исследования посвящен вопросу применения ДСТ у фтизиоурологических больных, для чего его результаты необходимо было сравнить с рутинной подкожной провокационной туберкулиновой пробой Коха.

В исследование было включено 197 пациентов, поступивших с целью дифференциальной диагностики в отделение внелегочных форм туберкулеза ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России в 2014–2016 гг.

Все больные были госпитализированы по направлению противотуберкулезных диспансеров. В отделении пациентам проводили комплексное фтизиоурологическое обследование, на основании которого диагноз МПТ подтверждали либо исключали. Диагностическую кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным выполняли на догоспитальном этапе.

Среди поступивших на диагностику больных было примерно одинаковое количество женщин и мужчин – 51,8 % (n = 102) и 48,2 % (n = 95) соответственно. Средний возраст пациентов составил (46,7 ± 1,26) лет.

По результатам проведенного обследования больные были распределены в две группы:

- 1-я группа – больные активным мочеполовым туберкулезом – 72 человека (36,6 %);

- 2-я группа – больные хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы, которые были госпитализированы в отделение с подозрением на МПТ, но после комплексного фтизиоурологического обследования диагноз был исключен – 125 человек (63,4 %).

В большинстве случаев диагноз активного МПТ был установлен на основании совокупности данных анамнеза, клинико-рентгенологических и лабораторных исследований – 48 пациентов (66,7 %). Бактериологически МПТ был верифицирован у 20 больных (27,8 %). В 5,5 % диагноз подтвержден результатами патоморфологического исследования.

Как и в общей когорте, распределение по полу в первой группе было с некоторым преобладанием женщин – 54,2 %.

Среди 72 больных активным МПТ у 59 пациентов (81,9 %) заболевание было впервые выявлено, обострение диагностировано у 9 человек (12,5 %), рецидив МПТ был зарегистрирован у 4 больных (5,6 %).

Согласно классификации МПТ у 35 (48,6 %) больных первой группы выявлен туберкулез мочевой системы, у 21 (29,2 %) – диагностирован туберкулез половых органов. У мужчин генитальный туберкулез регистрировали чаще, чем у женщин – 61,9 % и 38,1 % соответственно. Генерализованный МПТ (одновременное поражение органов мочевой и половой систем) был установлен у 16 больных (22,2 %) (таблица 12).

Таблица 12 – Структурная характеристика больных активным МПТ (1-я группа)

Группа 1 (n = 72)	n	%
Распределение по полу		
Мужчины	33	45,8
Женщины	39	54,2
Верификация диагноза		
По совокупности данных	48	66,7
Бактериологически	20	27,8
Патоморфологически	4	5,5
Активный МПТ		
Впервые выявленный	59	81,9
Обострение	9	12,5
Рецидив	4	5,6
Формы МПТ		
Туберкулез мочевой системы	35	48,6
Туберкулез половых органов:	21	29,2
из них: мужских	13	61,9
женских	8	38,1
Генерализованный МПТ	16	22,2

Тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в первой группе был выполнен 58 пациентам (80,5 %). У 37 человек (63,8 %) результат был положительный, у 21 больного (36,2 %) зарегистрирован отрицательный результат (рисунок 53).

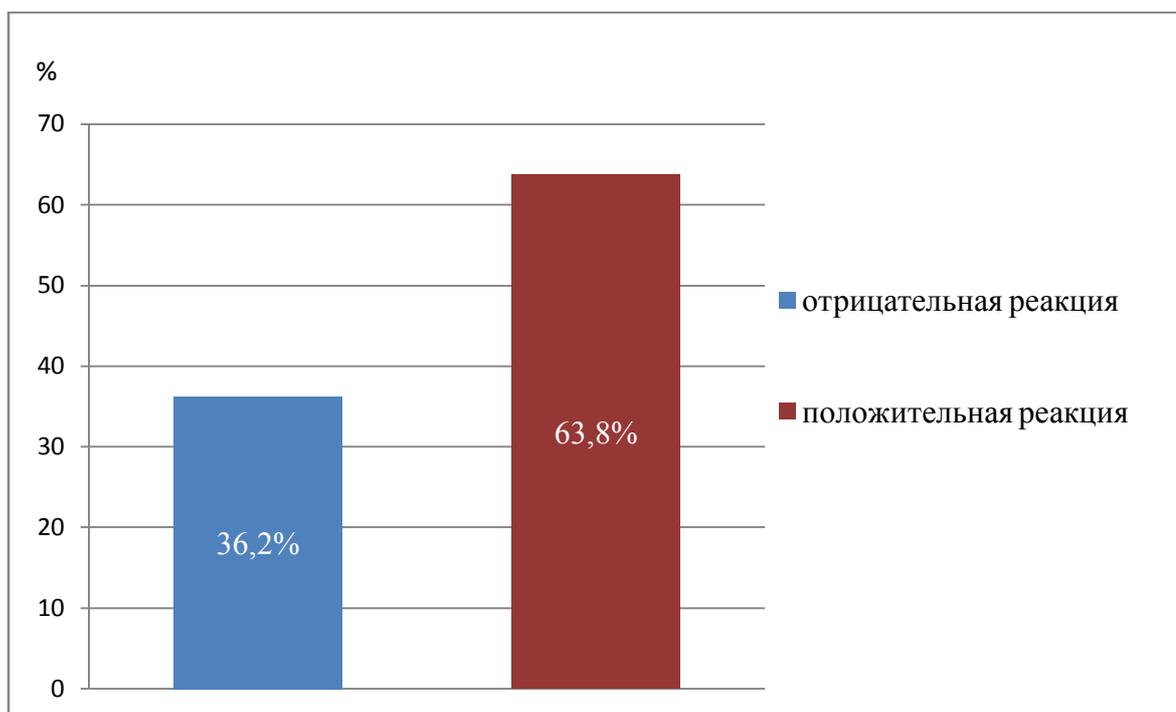


Рисунок 53 – Результаты внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных активным МПТ, группа 1 (n = 58)

Подкожная провокационная проба Коха была проведена 51 пациенту (70,8 %) активным МПТ. Положительная реакция на подкожное введение 50 ТЕ туберкулина была зарегистрирована у 41 пациента (80,4 %), сомнительный результат отмечен у 7 больных (13,7 %). Только у трех пациентов активным МПТ проба Коха была отрицательная (5,9 %). Графически результаты представлены на рисунке 54.

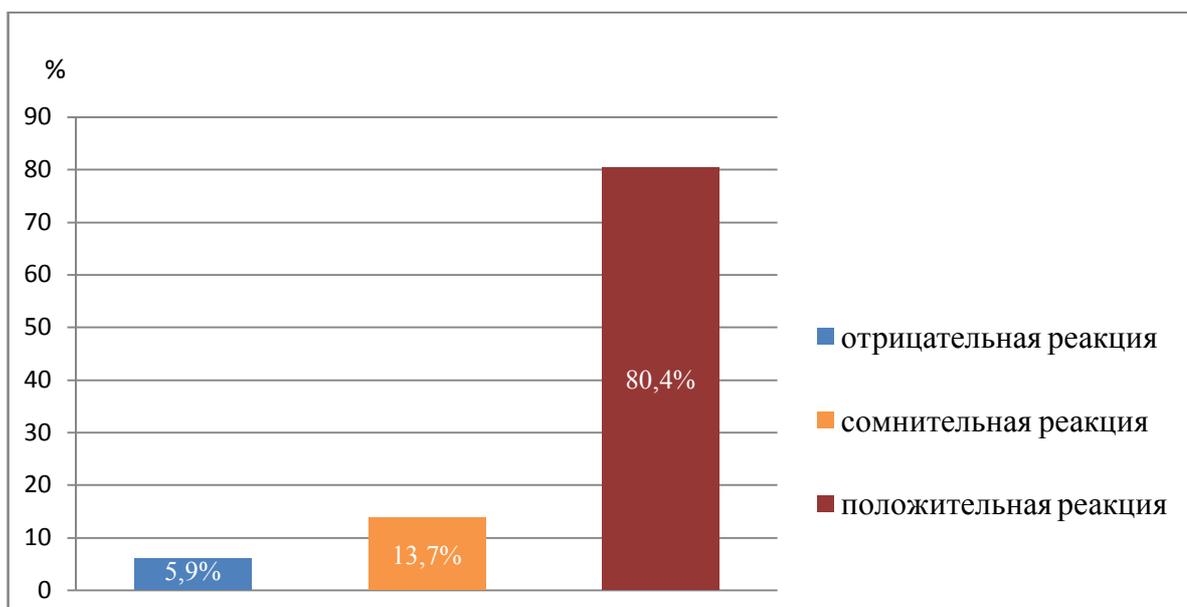


Рисунок 54 – Результаты подкожной провокационной пробы с 50 ТЕ туберкулина у больных активным МПТ (n = 51), группа 1

Таким образом, чувствительность ДСТ у больных активным МПТ составила 63,8 %. Результат чувствительности подкожной провокационной туберкулиновой пробы оказался выше – 80,4 %, на уровне отчетливой тенденции ($\chi^2 = 3,67$; $P = 0,055$) (рисунок 55).

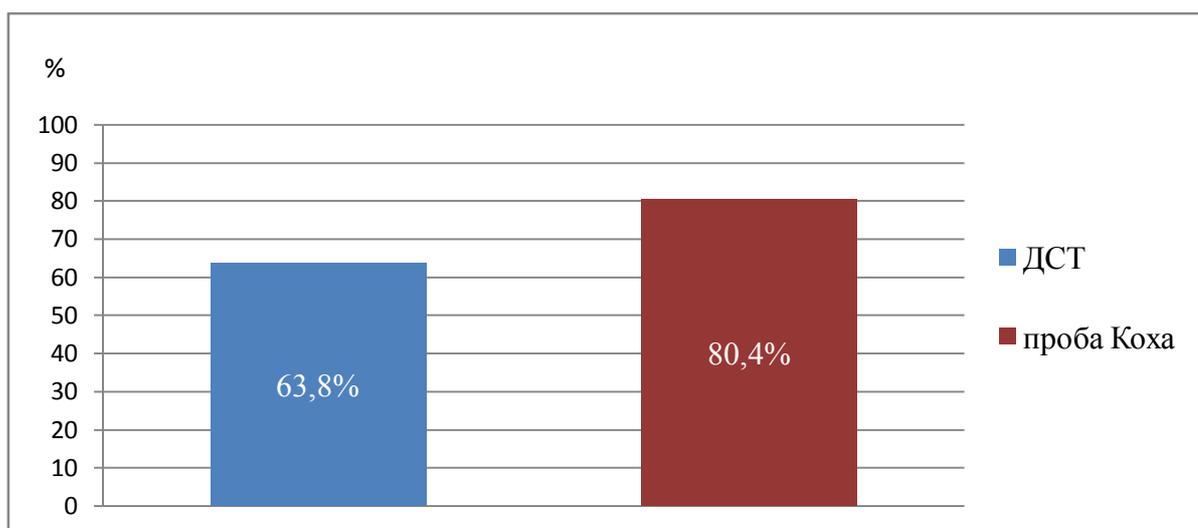


Рисунок 55 – Чувствительность ДСТ и пробы Коха у больных активным МПТ

По техническим причинам не удалось всем больным активным МПТ выполнить одновременно ДСТ и пробу Коха; такое совокупное обследование проведено 38 пациентам. Положительный результат ДСТ был зарегистрирован у 25 человек, проба Коха – у 31 больного. Соответственно чувствительность диагностических тестов у этих пациентов практически коррелировала с результатами группы активного МПТ в целом и составила 65,8 % у ДСТ и 81,6 % у пробы Коха. Данные различия также были на уровне тенденции ($\chi^2 = 2,44$; $P = 0,118$) (рисунок 56).

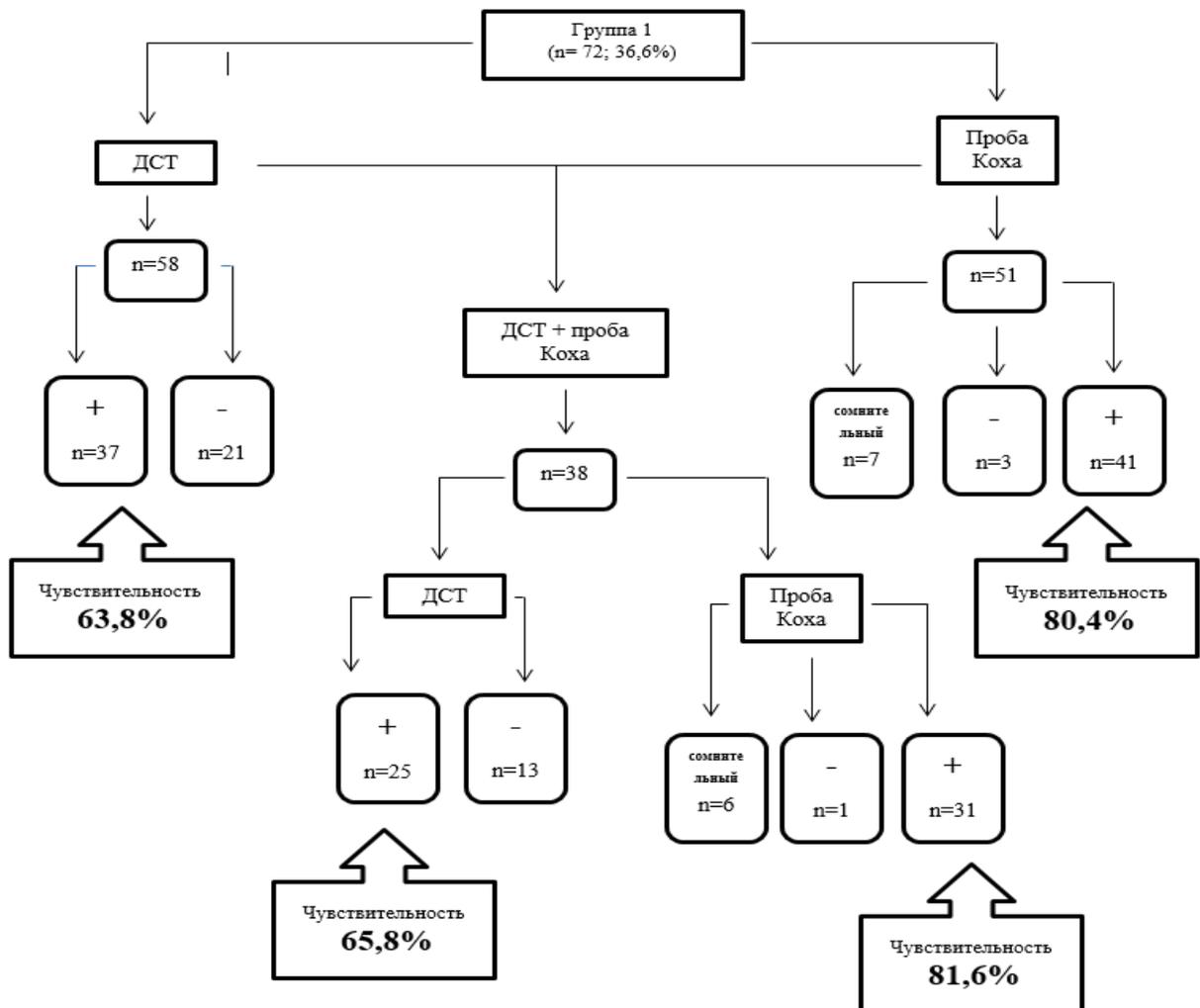


Рисунок 56 – Схема исследования по сопоставлению эффективности ДСТ и пробы Коха у больных активным МПТ

Во 2-ю группу (больные хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы, у которых диагноз туберкулеза был отвергнут) вошли 125 пациентов (63,4 %). Среди них было 69 женщин (55,2 %) и 56 мужчин (44,8 %).

В этой группе преимущественно были диагностированы неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы – 105 пациентов (84 %). Среди них каждому третьему больному был установлен диагноз пиелонефрит – (n = 38) (36,2 %).

У 125 пациентов, которым МПТ был исключен, ДСТ был выполнен 72 (57, %). Из них у 45 человек (62,5 %), результат оказался ложноположительным, что свидетельствует о низкой специфичности ДСТ в отношении мочеполового туберкулеза у взрослых (рисунок 57).

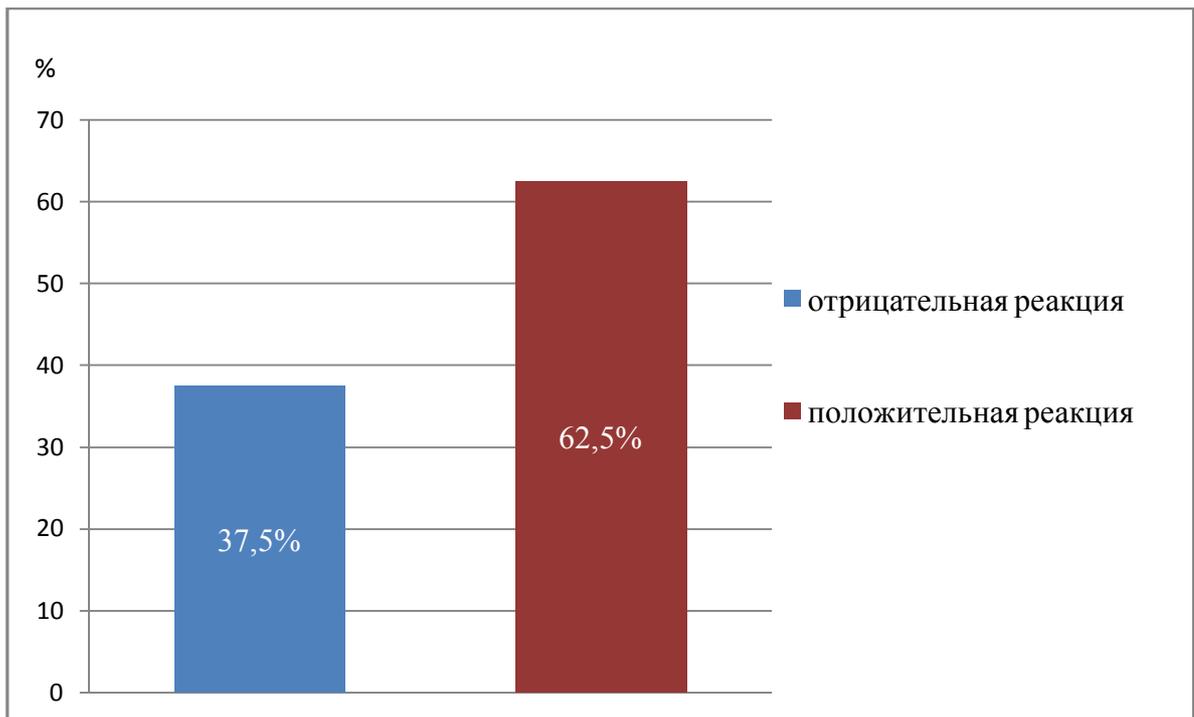


Рисунок 57 – Результат внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы (n = 72), группа 2

Подкожная провокационная туберкулиновая проба проведена 106 больным второй группы. У 97 пациентов (91,5 %) результат расценен как отрицательный, у 9 человек (8,5), проба носила сомнительный характер (рисунок 58).

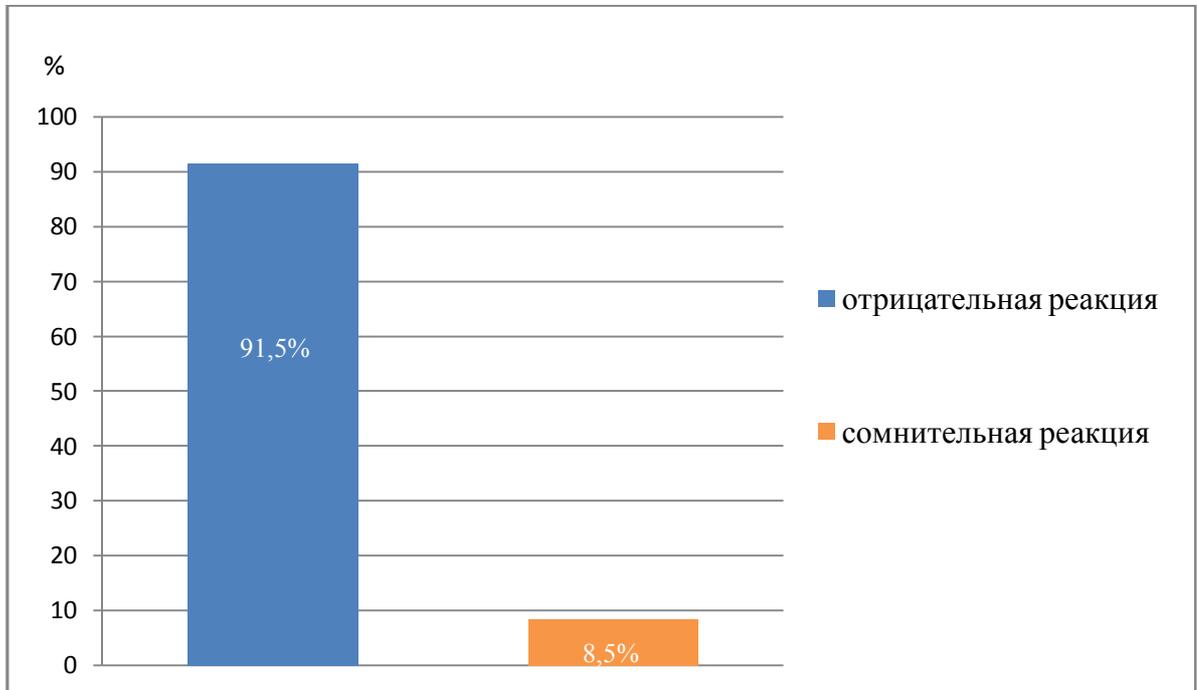
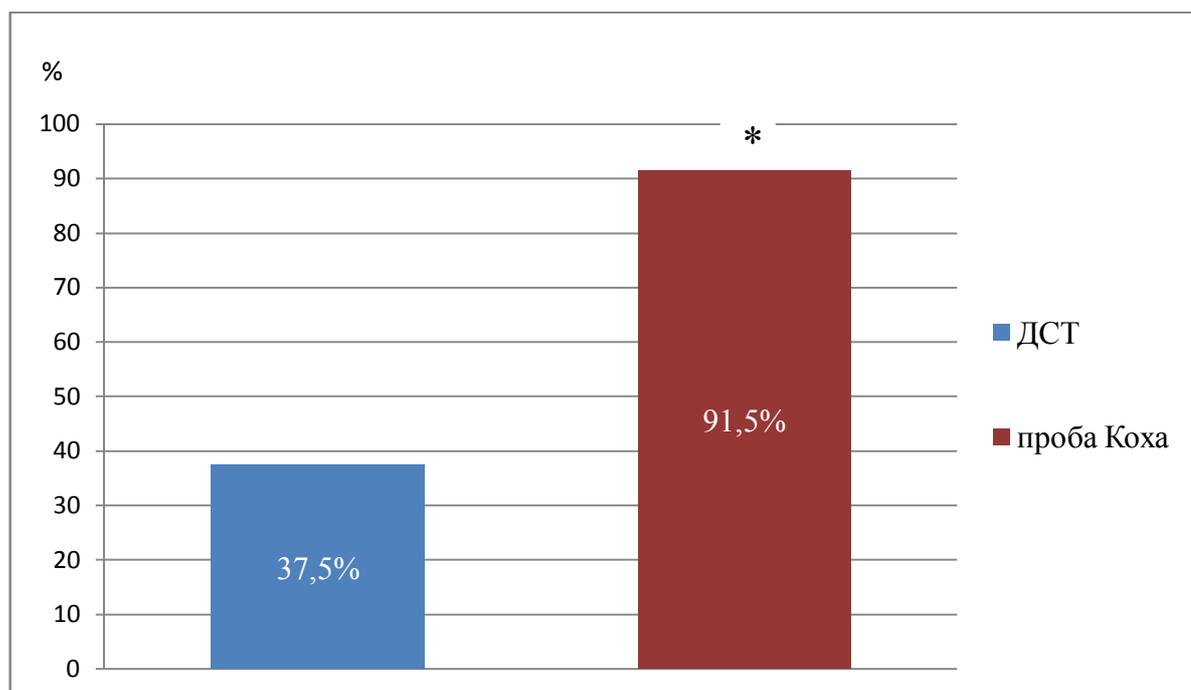


Рисунок 58 – Результаты подкожной провокационной пробы с 50 ТЕ туберкулина у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы (n = 106), группа 2

Соответственно специфичность пробы Коха составила 91,5 %, что свидетельствует о высокой диагностической ценности данного метода по сравнению с ДСТ ($\chi^2 = 88,67$; $P < 0,0001$) (рисунок 59).



Примечание: * – существенные различия ($\chi^2 = 88,67$; $P < 0,0001$).

Рисунок 59 – Специфичность ДСТ и пробы Коха у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы

Так же как и в первой группе, дополнительно проанализированы результаты провокационных тестов у пациентов, которым при дифференциально-диагностическом обследовании выполнили обе пробы. Такое совокупное обследование проведено 63 больным. У 24 из них результат ДСТ был отрицательный, а у 39 – положительный.

Проба Коха вновь продемонстрировала большую специфичность: отрицательный результат был зарегистрирован у 58 больных, и лишь у 5 – положительный.

Соответственно специфичность внутрикожной пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном составила 38,1 %; специфичность пробы Коха оказалась в 2,5 раза выше – 92,1 % ($\chi^2 = 40,37$; $P < 0,0001$) (рисунок 60).

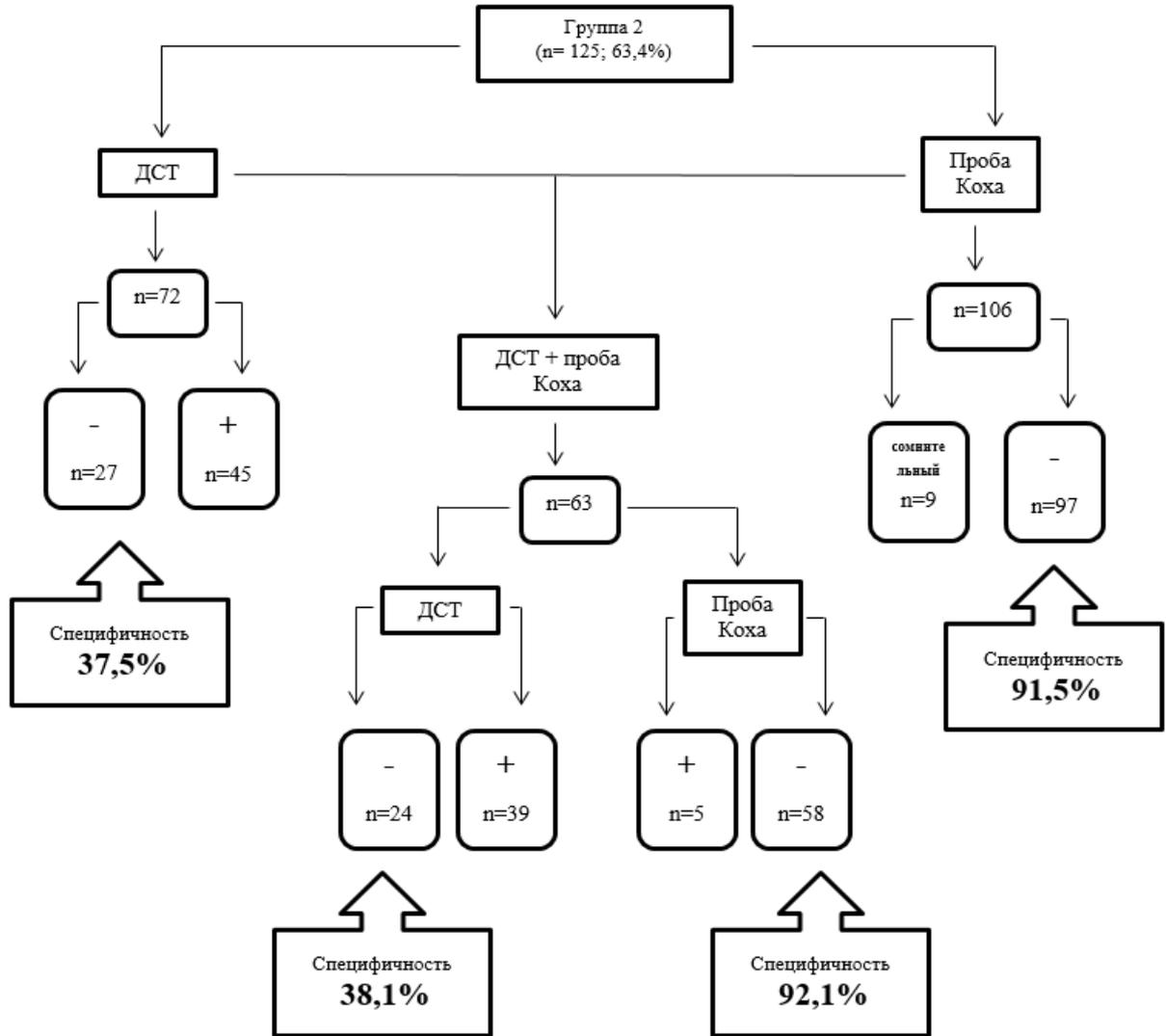


Рисунок 60 – Схема исследования по сопоставлению эффективности ДСТ и пробы Коха у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы

Таким образом, сопоставление чувствительности ДСТ и подкожной провокационной туберкулиновой пробы Коха у взрослых больных активным мочеполовым туберкулезом показало большую информативность традиционного метода диагностики: чувствительность пробы Коха составила 80,4 %, ДСТ – 63,8 %.

Специфичность пробы Коха составила 91,5 %, что позволяет по-прежнему считать подкожную провокационную туберкулиновую пробу важной в

дифференциальной диагностике мочеполового туберкулеза и неспецифических урогенитальных инфекций.

Высокий процент положительных результатов ДСТ у больных хроническими ИВЗ МПС обусловил низкую специфичность теста – 37,5 %. Известно, что аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении продуцируется генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Поскольку кишечная палочка играет ведущую роль в развитии инфекций мочевыводящих путей, можно предположить, что причина положительных результатов обусловлена перекрестным иммунологическим ответом организма на антигены *Escherichia coli*, которые могут присутствовать в составе ДСТ; эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Достоверных отличий в результатах определения информативности диагностических тестов при одновременном их выполнении у одного пациента или в целом в когорте не выявлено.

Таким образом, ДСТ может быть использован в скрининге МПТ, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности, проведения пробы Коха, которая показала высокую диагностическую эффективность.

ГЛАВА 7 АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Совокупность полученных в ходе выполнения настоящего диссертационного исследования данных позволила сформулировать следующий алгоритм:

1. Больной с клиническими симптомами ИВЗ МПС в качестве эмпирической терапии должен получать антибиотики, не влияющие на МБТ.
2. При положительном эффекте от лечения, пациента наблюдает уролог с контрольным обследованием через 3–6 месяцев; при отсутствии признаков обострения ИВЗ МПС в течение 6 месяцев – диагноз МПТ маловероятен.
3. Отсутствие эффекта от эмпирической терапии ИВЗ МПС является показанием для углубленного урологического обследования, включающего УЗИ мочеполовой системы; МСКТ мочевой системы с внутривенным контрастированием; обследование на инфекции, передаваемые половым путем; уретроцистоскопия (по показаниям); консультация гинеколога; бактериологическое исследование мочи, секрета простаты, эякулята на неспецифическую флору. Данное обследование показано также и при рецидиве ИВЗ МПС в течение 6 месяцев и менее после окончания терапии.
4. В случае визуализации деструкции паренхимы почек и/или предстательной железы, больной подлежит немедленному направлению во фтизиоурологический стационар.
5. При обнаружении уропатогена в диагностически значимом титре, проводится тропная к возбудителю антимикробная терапия. Положительный эффект от лечения, но при наличии факторов высокой вероятности МПТ являются показанием для контрольного обследования фтизиоурологом через 3 месяца.

6. Отсутствие эффекта от терапии, а также асептическая пиурия и/или лейкоспермия являются показанием для выполнения ДСТ и анализа мочи и/или секрета простаты и/или эякулята на определение МБТ методом ПЦР.

7. Наличие факторов высокой вероятности МПТ у больного с рецидивирующим течением ИВЗ МПС (даже при отрицательном ДСТ) являются показанием для углубленного комплексного фтизиоурологического обследования, которое включает:

1) общеклинические тесты – исследование мочи (общий анализ мочи, проба Нечипоренко, 3-х стаканная проба мочи), общий и биохимический анализ крови;

2) посевы на неспецифическую флору мочи и дериватов половых желез с определением чувствительности выявленных возбудителей к антимикробным препаратам;

3) исследование на *M. tuberculosis* (люминесцентная микроскопия, посевы на плотные питательные среды, бактериологические исследования с применением автоматизированных систем Bactec; молекулярно-генетические методы идентификации МБТ);

4) лучевые методы диагностики: ультразвуковое исследование МПС, рентгенологические методы (уретрография, микционная цистография, экскреторная урография и/или МСКТ с контрастированием, ретроградная пиелография);

5) уретроцистоскопия, урофлоуметрия и/или комплексное уродинамическое исследование;

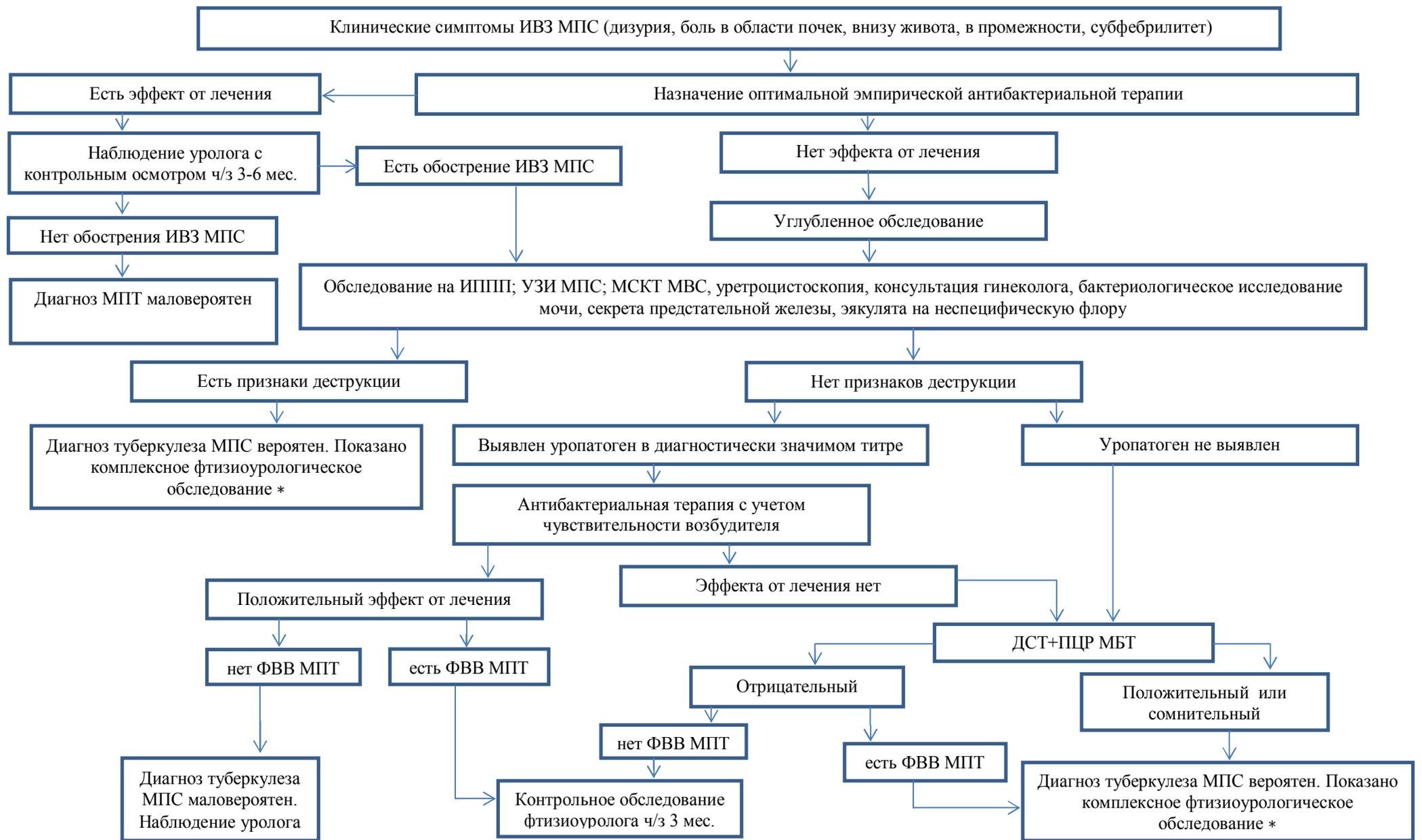
6) мужчинам дополнительно проводят исследование секрета предстательной железы, эякулята, женщинам – исследование мазков из цервикального канала, посев менструальной крови;

7) по показаниям выполняют биопсию мочевого пузыря, предстательной железы с патоморфологическим и бактериологическим исследованием биоптатов;

8) в качестве провокационных методов используют пробу Коха, лазерную провокацию.

При подозрении на инфильтративную форму ТПЖ целесообразно применение ЭУВВ).

Схема алгоритма ранней диагностики мочеполового туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы представлена на рисунке 61.



Примечание: * – комплексное фтизиоурологическое обследование включает в себя комплекс лабораторно-инструментальных исследований МПС, исследование на МБТ (ПЦР, ЛМС, посевы на жидкие и плотные питательные среды с применением автоматизированных систем Vacstec и GeneXpert), провокационные пробы (проба Коха, лазерная провокация), применение ЭУВВ (при подозрении на инфильтративный ТПЖ).

Рисунок 61 – Алгоритм ранней диагностики мочевого туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочеполовой туберкулез остается во многом нерешенной проблемой. В настоящее время неизвестна истинная эпидемическая ситуация по МПТ. Его доля в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза колеблется от 8 % до 48 %. Анализ половозрастной структуры МПТ также демонстрирует нестабильность в отличие от туберкулеза органов дыхания, скрининг и ранняя диагностика которого налажены хорошо [20].

Сибирский и Дальневосточный федеральные округа относятся к регионам с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом [44].

В условиях напряженной эпидемической ситуации вопросы совершенствования организации и повышения качества противотуберкулезной помощи населению должны разрабатываться на основе изучения региональных особенностей распространения туберкулеза [75].

Статистические отчетные формы включают в себя только общую заболеваемость МПТ, не акцентируя внимания на клинических формах, сроках установления диагноза. Вместе с тем тактика ведения пациента существенно различается в зависимости от локализации и стадии заболевания. Поздняя диагностика часто приводит к серьезным, непоправимым последствиям, требующим выполнения сложных высокоспециализированных, а как следствие – дорогостоящих операций. Бесплодие – еще одна социально-экономическая проблема запущенных форм МПТ. Генитальный туберкулез у мужчин и женщин репродуктивного возраста почти всегда приводит к бесплодию [1].

В России среди впервые выявленных больных МПТ характерно преобладание осложнённых, запущенных форм, что говорит о дефектах диагностики. В 35–60 % случаев туберкулез мочеполовой системы был установлен на поздних стадиях, хотя многие пациенты длительное время находились под наблюдением поликлиник общей лечебной сети [87].

В своей работе мы подробно изучили уровень и структуру заболеваемости ВЛТ, клиническую и половую характеристику больных МПТ, определили сроки

диагностики МПТ в эпидемически неблагополучных регионах России (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа). Проведен анализ оценки заболеваемости и структуры ВЛТ на территориях СФО и ДФО за последние 10 лет – с 2006 по 2015 гг., изучена структура заболеваемости, клиническая и половозрастная характеристика больных МПТ на территориях СФО и ДФО за 2003, 2008, 2013 и 2015 гг. (всего в разработку вошло 456 выписок); проанализирована структура заболеваемости изолированными формами ВЛТ в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции в Новосибирской области с 2015 по 2016 гг.

Выполненное исследование показало, что, несмотря на общую тенденцию снижения уровня заболеваемости ВЛТ в СФО и ДФО, эпидемиологические показатели превышают общероссийские данные. В 2008 году произошли кардинальные изменения в структуре заболеваемости ВЛТ: на первое место вышел КСТ; доля туберкулеза МПС уменьшилась в 1,5 раза; доля туберкулеза ЦНС удвоилась.

ВИЧ-инфекция повышает риск заболевания туберкулезом в 20–37 раз. В 2014 году в России среди всех впервые выявленных больных туберкулезом 15,5 % были ВИЧ-инфицированы [80]. Нечаева О. Б. прогнозирует существенный рост заболеваемости туберкулезом среди данной категории больных [45].

Анализ структуры ВЛТ в зависимости от наличия или отсутствия инфицирования вирусом иммунодефицита человека в Новосибирской области продемонстрировал неоднозначные данные. В условиях эпидемического неблагополучия среди ВЛТ отмечен безусловный рост только туберкулеза ЦНС и КСТ, в значительно меньшей степени – ТПЛУ, а при МПТ обнаружена парадоксально обратная корреляция: среди заболевших урогенитальным туберкулезом ВИЧ-инфицированных было в 11,5 раз меньше, чем иммунокомпетентных лиц.

Лидирующее место в структуре МПТ за изучаемый период в СФО и ДФО занимал туберкулез мочевой системы. Однако в последние годы отмечено достоверное снижение доли НТ и увеличение доли полового и генерализованного

МПП. У каждого четвертого больного НТ заболевание было выявлено на стадии формирования каверн. Достоверной закономерности в частоте выявления туберкулеза тех или иных половых органов мужчин установить не удалось.

Диагностика МПП занимала длительный период. Двум третям пациентов (65 %) диагноз был установлен в срок от года и более лет. При этом доля больных, которые наблюдались с ошибочным диагнозом более 5 лет, составила 16 %.

Активное применение в последние годы новых автоматических систем Bactec, GeneXpert, широкое внедрение полимеразной цепной реакции в диагностике МПП, позволило повысить идентификацию возбудителя в исследуемых средах.

Таким образом, детальный анализ структуры урогенитального туберкулеза показал существенные проблемы ранней диагностики, снижение эффективности стандартных методов бактериологической верификации МБТ, а как следствие – рост удельной доли генерализованных форм МПП.

Для МПП характерен полиморфизм клинических проявлений и отсутствие патогномичных симптомов. Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы – одна из наиболее частых «масок» мочеполового туберкулеза.

Нами проведена оценка структуры ИВЗ МПС на амбулаторном приеме поликлиники, охарактеризованы особенности диагностики МПП в зависимости от предшествующего этиотропного лечения больных с ИВЗ МПС. Для этого были выполнены исследования: проанализирована структура ИВЗ МПС на амбулаторном приеме поликлиники с января 2014 по март 2015 года; проанализированы причины поздней диагностики туберкулеза мочевого пузыря (4-й стадии) на основании изучения *anamnesis morbi* 26 больных с верифицированным диагнозом, поступивших в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России для выполнения реконструктивных операций; проведен анализ амбулаторных карт больных, состоящих на учете в Новосибирском ОПТД по

поводу туберкулеза предстательной железы (72 пациента), для определения ведущих причин установки диагноза данного заболевания.

Мы установили, что в амбулаторной структуре обращений к специалистам по урологическому профилю преобладают ИВЗ МПС, причем с хроническим течением в 10 раз чаще, чем острые. Хронический пиелонефрит занял лидирующее место – 2066 обращений (72,2 %). Наиболее частым поводом заподозрить туберкулез предстательной железы, был хронический простатит, резистентный к стандартной терапии. Все случаи ТМП 4-й стадии были ятрогенные, необратимое инвалидизирующее осложнение сформировалось вследствие неоптимальной терапии (в первую очередь это назначение фторхинолонов и амикацина) по поводу ИВЗ МПС, под маской которых протекал туберкулез. В свою очередь только 43,5 % больных с воспалением мочевого пузыря получали амбулаторно оптимальную терапию, а в лечении 56,5 % пациентов применяли препараты, ингибирующие рост МБТ и/или антибиотики, к которым зарегистрирована высокая резистентность уропатогенов.

Таким образом, широкое использование антимикробных препаратов, обладающих туберкулостатическим действием в лечении ИВЗ МПС, препятствует бактериологической и патоморфологической верификации МПТ, затрудняя раннюю диагностику данного заболевания.

Действующий приказ N 932н от 15 ноября 2012 года МЗ РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» при подозрении на туберкулез внелегочной локализации в медицинских организациях не содержит четких алгоритмов своевременной диагностики данного заболевания.

Нерсесян А. А. в докторской диссертации [42] показал, что информативность экскреторной урографии и ультразвукового исследования при нефротуберкулезе составляет 80,3 %. Мультиспиральная компьютерная томография позволяет с достоверностью 93,3 % оценить анатомо-функциональное состояние верхних мочевых путей при туберкулезе органов мочевой системы и визуализировать сосудистое русло почки. Это в свою очередь позволяет

установить правильный топический диагноз, оценить функциональные резервы пораженного органа и выработать оптимальную тактику ведения больного. Структурные изменения, зафиксированные при мультиспиральной компьютерной томографии, в 100 % случаев совпадают с данными патоморфологического исследования. Однако лучевые методы диагностики информативны только при сформировавшейся деструкции/полости; МСКТ в ряде регионов ограничено доступна и не входит в алгоритм рутинной диагностики на амбулаторном этапе.

Леявин К. Б. [32] установил, что пункционная биопсия при узловых образованиях предстательной железы обладает высокой информативностью в диагностике туберкулеза предстательной железы в случае дополнения морфологического исследования бактериологическим посевом смывов с пункционной иглы и биоптата на специальные питательные среды. Но интервенционные методы имеют ограниченное применение; в мире ежегодно регистрируют до 1 млн серьезных осложнений, в том числе летальных, от биопсии предстательной железы.

Кавернозная форма ТПЖ может быть выявлена путем ретроградной уретропростатографии, в отличие от инфильтративной формы ТПЖ, которая при любом рентгенологическом методе исследования не будет определена.

Нами проведено открытое пилотное проспективное несравнительное исследование. Включено 14 пациентов, госпитализированных в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ с 2014 по 2015 годы с подозрением на инфильтративный ТПЖ, у которых при стандартном комплексном обследовании возбудитель туберкулеза не был найден. Применение курса ЭУВВ с электромагнитным способом генерации ударной волны на область промежности интенсивностью 5–7 мДЖ, частотой ударов 5,0 Гц два раза в неделю через два дня в течение 3 недель с последующим контрольным исследованием сред, позволило получить подтверждение диагноза ТПЖ на ранней стадии посредством идентификации МБТ у 10 пациентов (71,4 %).

Особое место в повышении эффективности ранней диагностики урогенитального туберкулеза уделяют выделению групп риска и факторам

высокой вероятности по развитию МПТ [20; 64; 74]. Настороженность врачей выходит на первый план.

С целью определения уровня знаний врачами разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) особенностей клинической картины и ранней диагностики МПТ, уровня их настороженности в отношении этого заболевания выполнено проспективное популяционное исследование. В анкетировании приняли участие 265 человек. Респонденты были распределены в пять групп согласно специализации.

Нами также выполнено проспективное популяционное исследование по определению предпочтений специалистов в выборе эмпирической терапии ИМС. Проведен анализ результатов анкетирования врачей урологов, гинекологов и фтизиатров лечебных учреждений Новосибирской области и города Новосибирска ($n = 103$), а также интернов, ординаторов ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России ($n = 298$). Всего в анкетировании принял участие 401 специалист.

Оказалось, что уровень знаний МПТ у специалистов общей лечебной сети (урологи, гинекологи, терапевты) недостаточный; уровень настороженности (*index suspicion*) низкий; треть специалистов выбирает неоптимальные препараты для лечения ИВЗ МПС. Полученные данные коррелируют с опубликованными материалами о частоте назначений антимикробных препаратов при хроническом цистите врачами некоторых городов Южного федерального округа [40].

Проблема осложняется еще и тем, что в регионах наблюдается дефицит фтизиоурологов и фтизиогинекологов, а нередко их полное отсутствие.

В диагностике туберкулеза широко применяются иммуноаллергические пробы. Туберкулиновые пробы – внутрикожная с 2 ТЕ (проба Манту) и подкожная с 20–50–100 ТЕ (проба Коха), – долгое время считались базовыми в диагностике туберкулеза любых локализаций. Появление в 2011 году отечественной разработки – аллерген туберкулезный рекомбинантный – диаскинтест, позволило дифференцировать поствакцинную и инфекционную аллергию у детей; ДСТ показал хорошие результаты как скрининговый метод при

туберкулезе органов дыхания и широко используется во фтизиатрии и фтизиопедиатрии [10]. Однако его эффективность в отношении больных МПТ до сих пор не была определена. Поиск в системах e.library, pubmed по сопоставлению результатов ДСТ с традиционными пробами у больных МПТ не обнаружил ни одной работы.

С целью изучения возможности использования диаскинтеста в качестве скринингового метода для дифференциальной диагностики МПТ выполнено проспективное открытое когортное исследование. Было включено 197 пациентов, поступивших с целью дифференциальной диагностики в отделение урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ в 2014–2016 гг.

Все больные были госпитализированы по направлению противотуберкулезных диспансеров. В отделении пациентам проводили комплексное фтизиоурологическое обследование, на основании которого диагноз МПТ подтверждали либо исключали.

Сопоставление чувствительности ДСТ и подкожной провокационной туберкулиновой пробы Коха у взрослых больных активным мочеполовым туберкулезом показало большую информативность традиционного метода диагностики: чувствительность пробы Коха составила 80,4 %, ДСТ – 63,8 %.

Высокая специфичность пробы Коха (91,5 %) позволяет по-прежнему считать этот тест важным в дифференциальной диагностике мочеполового туберкулеза и неспецифических урогенитальных инфекций.

Высокий процент положительных результатов ДСТ у больных хроническими заболеваниями мочеполовой системы обусловил низкую специфичность теста – 37,5 %. Известно, что аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении продуцируется генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Поскольку кишечная палочка играет ведущую роль в развитии инфекций мочевыводящих путей, можно предположить, что причина положительных результатов обусловлена перекрестным иммунологическим ответом организма на антигены

Escherichia coli, которые могут присутствовать в составе ДСТ. Однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Достоверных отличий в результатах определения информативности диагностических тестов при одновременном их выполнении у одного пациента или в целом в когорте не выявлено.

Таким образом, ДСТ может быть использована в скрининге МПТ, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности, проведения пробы Коха, которая показала высокую диагностическую эффективность.

Резюме

Таким образом, своевременной диагностике МПТ препятствуют объективные и субъективные факторы. К объективным относятся отсутствие патогномичной картины, скудное и непостоянное бактериовыделение, отсутствие надежных скрининговых методов, дефицит специалистов в регионах. К субъективным – низкий уровень настороженности (*index suspicion*), недостаточная приверженность врачей клиническим рекомендациям и резолюциям съездов.

Предложенный новый способ диагностики инфильтративного туберкулеза предстательной железы позволит повысить эффективность своевременного распознавания этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость внелегочным туберкулезом в СФО и ДФО в период с 2006 по 2015 гг. превышала общероссийскую. В СФО заболеваемость внелегочным туберкулезом была наибольшей и не имела статистически значимого снижения.

2. Структура заболеваемости внелегочным туберкулезом и клиническая структура мочеполового туберкулеза в СФО и ДФО за 10 лет существенно изменилась: на первое место вышел туберкулез костей и суставов, доля туберкулеза мочеполовой системы уменьшилась в 1,5 раза; доля туберкулеза ЦНС удвоилась преимущественно за счет увеличения числа ВИЧ-инфицированных. Отмечено достоверное снижение доли изолированного нефротуберкулеза ($\chi^2 = 12,71$; $p = 0,0004$) и увеличение доли туберкулеза половых органов ($\chi^2 = 3,46$; $p = 0,06$) и генерализованных форм мочеполового туберкулеза ($\chi^2 > 6,46$; $p < 0,01$). Частота туберкулеза паренхимы почек уменьшилась в 1,5 раза ($\chi^2 = 4,38$; $p < 0,04$); частота туберкулезного папиллита удвоилась ($\chi^2 = 8,63$; $p = 0,003$). В каждом 4-м случае нефротуберкулез был диагностирован несвоевременно.

3. В структуре амбулаторных обращений к специалистам по урологическому профилю преобладают инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы (47,3 %), причем в 10 раз чаще с хроническим течением, что свидетельствует о неоптимальной терапии первого эпизода заболевания. Все проанализированные случаи туберкулеза мочевого пузыря 4-й стадии сформировались вследствие неоптимальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, под маской которых протекал туберкулез.

4. Уровень знаний специалистов общей лечебной сети (урологи, гинекологи, терапевты) о мочеполовом туберкулезе недостаточный; уровень настороженности (index suspicion) низкий; треть специалистов выбирает неоптимальные курсы антибактериальных препаратов для лечения

инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

5. Чувствительность диаскинтеста у взрослых больных активным мочеполовым туберкулезом составила 63,8 %, что позволяет использовать данный тест в качестве скрининга. Положительный результат является поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности, проведения пробы Коха, специфичность которой составила 92,1 %.

6. Экстракорпоральное ударно-волновое воздействие в комплексной диагностике пациентов с подозрением на инфильтративную форму туберкулеза предстательной железы повышает частоту выявления МБТ в исследуемых средах до 74,1 %.

7. Разработанный алгоритм ранней диагностики мочеполового туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы позволяет оптимизировать своевременное выявление урогенитального туберкулеза в эпидемически неблагополучных регионах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Отсутствие эффекта от стандартной терапии ИВЗ МПС или рецидивирующее течение заболевания являются показанием к обследованию больного согласно разработанному алгоритму.

2. Пациентам с подозрением на инфильтративную форму ТПЖ, при сомнительных результатах комплексного фтизиоурологического обследования, показано дополнительно применение ЭУВВ (6 сеансов ЭУВВ аппаратом Dornier ARIES с электромагнитным способом генерации ударной волны на область промежности интенсивностью 5–7 мДЖ, частотой ударов 5,0 Гц два раза в неделю через два дня в течение 3 недель с последующим контрольным исследованием сред).

3. ДСТ целесообразно использовать как скрининговый метод МПТ. Положительный результат является поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности, проведения пробы Коха.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЛТ	внелегочный туберкулез
ГБОУ ВПО НГМУ	Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский государственный медицинский университет
ГБУЗ	Государственное бюджетное учреждение
ГП №26	здравоохранения «Городская поликлиника №26»
гр. ДУ	группа диспансерного учета
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ	диаскинтест; аллерген туберкулезный рекомбинантным
ДФО	Дальневосточный федеральный округ
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЗ	инфекционно-воспалительные заболевания
КСТ	туберкулез костей и суставов
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛМС	люминесцентная микроскопия
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЗ	Министерство здравоохранения
МКБ	мочекаменная болезнь
МПТ	туберкулез мочевых и половых органов
МПС	мочеполовая система
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НСО	Новосибирская область
НТ	нефротуберкулез

ОПТД	областной противотуберкулезный диспансер
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РФ	Российская Федерация
СД	сахарный диабет
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СФО	Сибирский федеральный округ
ТМП	туберкулез мочевого пузыря
ТМПО	туберкулез мужских половых органов
ТОД	туберкулез органов дыхания
ТПЖ	туберкулез предстательной железы
ТПЛУ	туберкулез периферических лимфатических узлов
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГБУ	Федеральное государственное бюджетное
ННИИТ	учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»
ФВВ	факторы высокой вероятности
ЦНС	центральная нервная система
p	уровень значимости
U	критерий Манна – Уитни
χ^2	хи квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе, А. А. Роль туберкулеза в структуре женского бесплодия / А. А. Абашидзе, В. Ф. Аракелян // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 32.
2. Алексеев, А. П. Опыт применения диаскинтеста в республике Татарстан / А. П. Алексеев, Р. Х. Фатыхова // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2014. – № 10. – С. 61–64.
3. Альховик, О. И. Некоторые факторы естественной устойчивости человека к туберкулезной инфекции / О. И. Альховик, Е. В. Кульчавеня, А. Г. Чередниченко // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2014. – №5. – С. 22–24.
4. Амлаев, К. Р. Санитарное просвещение и формирование приверженности у социально уязвимых групп фтизиатрических больных / К. Р. Амлаев, В. Б. Зафиров, И. М. Узденов // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2014. – № 10. – С. 11–13.
5. Анализ смертности от туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / О. П. Фролова [и др.] // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2014. – № 7. – С. 32–36.
6. Быхалов, Л. С. Характер патоморфологических изменений в почках умерших лиц при коинфекции – ВИЧ-инфекция/туберкулёз / Л. С. Быхалов // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2015. – № 7. – С. 26–27.
7. Викторова, И. Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулёз) у беременных женщин / И. Б. Викторова, А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2015. – № 12. – С. 8–18.
8. Внутрикожная проба с препаратом диаскинтест в дифференциальной диагностике туберкулёза / В. П. Евсеев [и др.] // *Туберкулёз и социально значимые заболевания.* – 2016. – № 1. – С. 29–32.
9. Возможности и ограничения теста QuantiFeron-TB Gold in Tube в лабораторной диагностике туберкулёза лёгких / Е. В. Васильева [и др.] // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2013. – № 2. – С. 13–17.

10. Возможности применения ДИАСКИНТЕСТА® при туберкулёзе у детей и взрослых / Л. В. Слогоцкая [и др.] // К 70-летию В. И. Литвинова: сб. науч. тр. – М. : МНПЦБТ. – 2011. – С. 40–51.
11. Два наблюдения сморщивания мочевого пузыря под воздействием микобактерий туберкулёза разного вида / Д. П. Холтобин [и др.] // Урология. – 2012. – № 3. – С. 44–47.
12. Диагностика репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулёзом органов дыхания / С. И. Каюкова, И. А. Васильева, Н. Л. Карпина, О. В. Демихова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 2. – С. 15–18.
13. Диагностика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 10. – С. 3–13.
14. Динамика чувствительности к кожной пробе с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным у детей с латентной туберкулёзной инфекцией / Е. П. Шилова, Л. В. Поддубная, И. М. Степченко, В. Г. Кононенко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 9. – С. 19–22.
15. Зангиева, З. А. Урологические заболевания у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом / З. А. Зангиева, О. Г. Жученко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 8. – С. 40–43.
16. К вопросу о причинах поздней выявляемости больных урогенитальным туберкулёзом / Е. В. Кульчавеня [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 108–113.
17. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулёза у детей на территориях Северо-западного региона России при внедрении в диагностику туберкулёзной кожной пробы с диаскинтестом и компьютерной томографии / И. Ф. Довгалюк [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 1. – С. 4–8.
18. Ковешникова, Е. Ю. Туберкулёзный спондилит в Западной Сибири / Е. Ю. Ковешникова, Ю. Т. Куряченко, У. В. Кульчавеня. – Saarbrücken: Palmarium Academix Publishing (Germany), 2012. – 181 с.
19. Ковешникова, Е. Ю. Туберкулёзный спондилит сегодня: клинико-эпидемиологические особенности [Электронный ресурс] / Е. Ю. Ковешникова,

- Е. В. Кульчавеня // Медицина и образование в Сибири. – 2012 – № 2. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=695.
20. Кульчавеня, Е. В. Альманах внелёгочного туберкулёза / Е. В. Кульчавеня, В. А. Краснов, А. В. Мордык. – Новосибирск : Сибпринт, 2015. – 247 с.
21. Кульчавеня, Е. В. Внелёгочный туберкулёз в Сибири и на Дальнем востоке [Электронный ресурс] / Е. В. Кульчавеня, Д. П. Холтобин // Медицина и образование в Сибири. – 2013 – № 2. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=976.
22. Кульчавеня, Е. В. Диагностика урогенитального туберкулёза / Е. В. Кульчавеня, А.Г. Чередниченко, А.А. Баранчукова. // Урология. – 2015 – № 5. – С. 124–128.
23. Кульчавеня, Е. В. Динамика структуры и чувствительности уропатогенов в Новосибирске / Е. В. Кульчавеня, А. Г. Чередниченко, С. Ю. Шевченко // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2015. – № 18. – С. 10–14.
24. Кульчавеня, Е. В. Дифференциальная диагностика туберкулёза мочеполовой системы / Е. В. Кульчавеня, Д. П. Холтобин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 7. – С. 3–8.
25. Кульчавеня, Е. В. Избранные вопросы фтизиоурологии / Е. В. Кульчавеня, В. А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2010. – 142 с.
26. Кульчавеня, Е. В. К вопросу о низкой выявляемости *M.tuberculosis* в моче / Е. В. Кульчавеня, О. И. Альховик, А. Г. Чередниченко // Урология. – 2014.– № 5. – С. 53–55.
27. Кульчавеня, Е. В. Оптимизация диагностики урогенитального туберкулёза / Е. В. Кульчавеня, Е. В. Брижатюк, А. А. Баранчукова. – Saarbrücken : Palmarium Academix Publishing (Germany), 2015. – 77 с.
28. Кульчавеня, Е. В. Основные понятия и клинические проявления урогенитального туберкулёза / Е. В. Кульчавеня // Урология. – 2015.– № 1. – С. 104–107.

29. Кульчавеня, Е. В. Особенности поло-возрастной характеристики больных туберкулёзом легких и мочеполовой системы / Е. В. Кульчавеня, Т. А. Алексеева, С. Ю. Шевченко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 5. – С. 104–106.
30. Кульчавеня, Е. В. Причины позднего выявления туберкулёза мочевого пузыря / Е. В. Кульчавеня, Д. П. Холтобин // Урология. – 2015. – № 3. – С. 29–32.
31. Кульчавеня, Е. В. Структура уротуберкулёза в Новосибирской области [Электронный ресурс] / Е. В. Кульчавеня, Д. П. Холтобин. // Медицина и образование в Сибири. – 2012 – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=884.
32. Лелявин, К. Б. Пункционная биопсия узловых образований предстательной железы в выявлении морфологических особенностей туберкулеза простаты / К. Б. Лелявин, Е. М. Лебедев, А. Ю. Сисенкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 7 (45). – С. 66–69.
33. Михайловский, А. М. Морфология туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патолого-анатомического исследования) / А. М. Михайловский, Л. Н. Лепеха, В. В. Ерохин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 10. – С. 65–70.
34. Моисеева, Н. Н. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулёз / Н. Н. Моисеева, В. С. Одинец // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 92–93.
35. Моисеева, Н. Н. Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулёз. Фармакоэкономический анализ / Н. Н. Моисеева, В. А. Аксенова, В. С. Одинец // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 2. – С. 45–52.
36. Мотанова, Л. Н. Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией / Л. Н. Мотанова, Г. Е. Коваленко, Ю. В. Попова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 4. – С. 34–39.
37. Мочеполовой туберкулёз в Ставропольском крае / Р. Х. Уртенев, Л. Ю. Тарасенко, Е. М. Богородская, О. Н. Зубань // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 143.

38. Муканбаев, К. Особенности клинического течения мочеполового туберкулёза у детей и подростков в Кыргызстане и в Сибири [Электронный ресурс] / К. Муканбаев, Е. В. Кульчавеня, Е. Ю. Ковешникова // Медицина и образование в Сибири. – 2012 – № 4. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=762.
39. Нарушение сексуальной функции у больных туберкулёзом лёгких / М. Н. Щербань, Е. В. Кульчавеня, Е. В. Брижатюк, А. В. Осадчий // Уральский медицинский журнал. – 2012 – № 3. – С. 97–101.
40. Нарушения мочеиспускания. Все ли мы о них знаем? / З. К. Гаджиева [и др.] // Урология. – 2014. – № 1. – С. 20–27.
41. Нейрогенный мочевой пузырь у больной рассеянным склерозом, симулирующий туберкулёзный цистит / Е. В. Брижатюк [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 112–114.
42. Нерсесян, А. А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочеполового туберкулеза : дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.26 / Нерсесян Аветис Агванович. – М., 2007. – 244 с.
43. Нефроуретерэктомия в лечении больных с туберкулёзом почек / О. Н. Зубань [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 2. – С. 29–35.
44. Нечаева, О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Н. В. Эйсмонт // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 19–19.
45. Нечаева, О. Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 9–15.
46. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по внелёгочному туберкулёзу в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, В. В. Скачков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 8. – С. 3–9.
47. Образ жизни молодых людей и грамотность в вопросах профилактики туберкулёза / К. Р. Амлаев, В. Б. Зафирова, Р. У. Айбазов, Е. В. Степанова // Туберкулёз и болезни лёгких, 2015. – № 3. – С. 10–14.

48. Осадчий, А. В. Репродуктивная дисфункция как следствие инфекционно-воспалительных заболеваний / А. В. Осадчий, Е. В. Кульчавеня // Урология. – 2015. – № 5. – С. 104–109.
49. Осадчий, А. В. Социально-демографическая характеристика больных туберкулёзом лёгких и внелёгочных локализаций / А. В. Осадчий // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 2. – С. 46–48.
50. Осадчий, А. В. Туберкулёз половых органов мужчин как причина репродуктивных нарушений / А. В. Осадчий, Е. В. Кульчавеня // Вестник урологии. – 2015. – № 3. – С. 79–103.
51. Особенности клинического течения и лечения мочевого туберкулёза / Р. К. Ягафарова, М. Р. Авзалов, Ю. А. Васильев, В. Ф. Юничев // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 164–165.
52. Особенности течения и диагностики нефротуберкулёза в сочетании с туберкулёзом органов дыхания / З. Х. Корнилова, Р. Р. Рахматуллин, Ф. А. Батыров, А. Т. Сигаев // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 2. – С. 23–35.
53. Оценка эффективности специфической химиопрофилактики с помощью пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с диаскинтестом / Ю. А. Яровая, О. И. Король, Е. Б. Васильева, Л. В. Ключкова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 169–170.
54. Патология почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулёза / А. А. Турица [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 140.
55. Перепанова, Т. С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов / Т. С. Перепанова, Р. С. Козлов, В. А. Руднов // Российские национальные рекомендации. – М., 2013. – С. 21.
56. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «Оба хуже» / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 3–8.

57. Проба с диаскинтестом у лиц с ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная, Т. Н. Чикурова, О. В. Игонина, В. А. Дорогань // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 9. – С. 56–57.
58. Профилактика туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 10. – С. 3–8.
59. Профилактика туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе / Е. С. Довгополюк [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – № 2. – С. 13–25.
60. Пути выявления туберкулёза предстательной железы [Электронный ресурс] / Е. В. Кульчавеня [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1809.
61. Результаты эпиднадзора ВИЧ-ассоциированного туберкулёза в Республике Беларусь / А. П. Астровко [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 17–21.
62. Сафарян, М. Д. Клиника, диагностика и лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией в Республике Армения / М. Д. Сафарян, Л. Т. Николаян, Н. Г. Азизян // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 22–24.
63. Сметанин, А. Г. Диагностическая ценность кожных иммунологических тестов у детей, больных туберкулёзом / А. Г. Сметанин, Я. А. Даулетова, С. Л. Леонов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 1. – С. 25–34.
64. Современные аспекты проблемы ранней диагностики туберкулеза у женщин репродуктивного возраста в Нижегородской области / Г. Ф. Русановская [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 4(17). – С. 65–68.
65. Социально-психологическая реабилитация больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, ранее пребывавших в местах лишения свободы / В. В. Ерохин [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 25–33.
66. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (Т-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулёзной инфекции у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом /

- А. А. Старшинова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 133–134.
67. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулёза органов дыхания / А. А. Старшинова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 132–133.
68. Стогова, Н. А. Кожная проба с диаскинтестом в диагностике туберкулёзного экссудативного плеврита / Н. А. Стогова, А. И. Печерских, А. С. Руснак // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 4. – С. 54–58.
69. Туберкулёз в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
70. Туберкулёз в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2012. – 246 с.
71. Туберкулёз мочеполовой системы сегодня / И. И. Жукова [и др.] // Урология. – 2013. – № 1. – С. 13–16.
72. Туберкулёз мочеполовой системы у детей и подростков в Сибири и Кыргызстане / Е. В. Кульчавеня [и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 2. – С. 35–38.
73. Туберкулёз у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О. П. Фролова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 10. – С. 9–12.
74. Уртенев, Р. Х. Результаты дифференцированного формирования и рационального обследования групп риска по мочеполовому туберкулезу в Ставропольском крае / Р. Х. Уртенев, В. С. Одинец, Л. Ю. Тарасенко // Медицинский альянс. – 2015. – № 2. – С. 29–33.
75. Хантаева, Н. С. Медико-социальные аспекты распространения туберкулеза в современных социально-экономических условиях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – Т. 46, № 5. – С. 46–49.
76. Холтобин, Д. П. Консервативное и оперативное лечение больных туберкулёзом мочевого пузыря / Д. П. Холтобин, Е. В. Кульчавеня // Урология. – 2013. – № 5. – С. 112–115.

77. Холтобин, Д. П. Туберкулёз мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание / Д. П. Холтобин, Е. В. Кульчавеня, В. Т. Хомяков // Урология. – 2014. – №5. – С. 26–29.
78. Холтобин, Д. П. Хирургическое лечение больных туберкулёзом мочевого пузыря / Д. П. Холтобин, Е. В. Кульчавеня. – Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing (Germany), 2013. – 76 с.
79. Цинзерлинг, В. А. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты / В. А. Цинзерлинг, В. В. Свистунов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 56–60.
80. Цыбинова, Э. Б. Анализ смертности от туберкулёза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации / Э. Б. Цыбикова, А. В. Владимиров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 12. – С. 37–43.
81. Чотчаев, Р. М. Качество жизни больных туберкулёзом предстательной железы / Р. М. Чотчаев, О. Н. Зубань // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 152.
82. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулёзным у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 11. – С. 16–20.
83. Шугаева, С. Н. Клиника и течение туберкулёза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С. Н. Шугаева, А. Г. Петрова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 10. – С. 24–27.
84. Щербань, М. Н. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулёзом лёгких / М. Н. Щербань, Е. В. Кульчавеня, Е. В. Брижатюк // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. – № 10. – С. 31–36.
85. Эйсмонт, Н. В. Заболеваемость и особенности клинического течения туберкулёза у детей с ВИЧ-инфекцией в Свердловской области / Н. В. Эйсмонт, Г. Г. Попкова, А. С. Подымова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 35–41.

86. Эйсмонт, Н. В. Опыт использования аллерегена туберкулёзного рекомбинантного для диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией / Н. В. Эйсмонт // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 10. – С. 54–56.
87. Эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Омской области за 10-летний период наблюдения (2003–2012) [Электронный ресурс] / Л. В. Пузырева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1128.
88. Эпидемиология туберкулёза у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе / Е. С. Довгополок [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 72, № 6. – С. 47–49.
89. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в республике Башкортостан / Р. К. Ягафарова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 165–166.
90. A nagy imitator / M. Murányi [et al.] // Orv. Hetil. – 2016. – Vol. 157, № 9. – P. 350–356.
91. A patient with urinary tract tuberculosis during treatment with Etanercept / S. Shibata [et al.] // Am. J. Case Reports. – 2015. – Vol. 16. – P. 341–346. – DOI:10.12659/AJCR.893416.
92. A simple algorithm for the diagnosis of AIDS-associated genitourinary tuberculosis / S. Perez [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 15, № 42 (12). – P. 1807–1808.
93. Abbara, A. Etiology and management of genitourinary tuberculosis / A. Abbara, R. N. Davidson // Nat. Rev. Urol. – 2011. – Vol. 8, № 12. – P. 678–688.
94. Abdominal tuberculosis in a low prevalence country / A. Fillion [et al.] // Med. Mal. Infect. – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 140–145. – DOI:10.1016/j.medmal.2016.02.003.
95. Analysis of 30 patients with acupuncture-induced primary inoculation tuberculosis / Y. Liu [et al.] // PloS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e100377. – DOI:10.1371/journal.pone.0100377.

96. Babalık, A. Multidrug resistant tuberculosis with multiple organ involvement / A. Babalık, H. C. Çalışır // *Tuberk. Torak.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 261–264.
97. Bacci, M. R. Complicated urinary infection and extrapulmonary tuberculosis / M. R. Bacci, J. J. Namura, A. T. Lera // *J. Med. Case Reports.* – 2012. – Vol. 2012. – P. bcr2012007553.
98. Badmos, K. B. Tuberculous epididymo-orchitis mimicking a testicular tumour: a case report / K. B. Badmos // *Afr. Health Sci.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 395–297.
99. Baranyai, E. The changed clinical picture of urogenital tuberculosis / E. Baranyai // *Acta Chir. Acad. Sci. Hung.* – 1977. – Vol. 18, № 3. – P. 241–244.
100. Biswas, A. Haematuria and loin pain, could this be tuberculosis? / A. Biswas, S. P. Meghjee // *J. Med. Case Reports.* – 2015. – Vol. 2015. – DOI:10.1136/bcr-2014-205810.
101. Centers for Disease Control and Prevention, «Reported tuberculosis in the United States, 2012» [Electronic resource]: Surveillance Report. – URL: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/>.
102. Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / L. Norbis [et al.] // *Exp. Rev. Anti-Infect. Therapy.* – 2014. – Vol. 12, № 5. – P. 633–647.
103. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011 [Electronic resource] / I. Solovic [et al.] // *Eur. Surv.* – 2013. – Vol. 18, № 12. – URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20432>.
104. Chen, H. Diffuse calcification of the urinary system and miliary tuberculosis due to delayed diagnosis of genitourinary tuberculosis: A Case report / H. Chen, Y. Liu, D. Wu // *Iran. J. Pub. Health.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 276–278.
105. Clinical aspects, paraclinics and therapeutics of uro-genital tuberculosis / A. Tembély [et al.] // *Mali Med.* – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 23–31.
106. Co-infection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in an infertile female patient with genital tuberculosis / P. Kokkayil [et al.] // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2013. – Vol. 56, № 4. – P. 457–459.

107. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases / A. Sunnetcioglu [et al.] // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2015. – Vol. 14. – P. 34. – DOI:10.1186/s12941-015-0092-2.
108. Comparison of interferon gamma release assay & tuberculin skin tests for diagnosis of latent tuberculosis in patients on maintenance haemodialysis / S. K. Agarwal [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2015. – Vol. 141, № 4. – P. 463–468.
109. Culqui-Lévano, D. R. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007–2012 National Study / D. R. Culqui-Lévano, E. Rodriguez-Valín, J. de Mata Donado-Campos // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* – 2016. – Pii: S0213-005X(16)30148-3. – DOI:10.1016/j.eimc.2016.06.002.
110. Daher, E. D. F. Renal tuberculosis in the modern era / E. D. F. Daher, G. B. da Silva Junior, E. J. G. Barros // *Am. J. Trop. Med.* – 2013. – Vol. 88, № 1. – P. 54–64.
111. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S. Cole [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 398. – P. 537–544.
112. Dell'Atti, L. Unusual isolated tuberculous epididymitis. Case report / L. Dell'Atti // *G. Chir.* – 2014. – Vol. 35, № 5–6. – P. 134–136.
113. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001–2007 / S. Gunal [et al.] // *BMC Public Health.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 1–12.
114. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany / M. Forssbohm [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 99–105.
115. Detection of mycobacteria tuberculosis in patients with urogenital tuberculosis by PCR method / T. Z. Dochviri [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2005. – Vol. 119. – P. 14–17.
116. Disseminated tuberculosis after extracorporeal shock-wave lithotripsy in an AIDS patient presenting with urosepsis / A. Tourchi, M. Ebadi, A. Hosseinzadeh, M. Shabaninia // *Int. J. STD AIDS.* – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 231–234. – DOI:10.1177/0956462413498580.
117. Disseminated tuberculosis involving allograft in a renal transplant recipient / H. C. Sutariya, T. N. Panchal, V. K. Pandya, K. N. Patel // *J. Global Infect. Dis.* – 2016.

– Vol. 8, № 1. – P. 55–56. – DOI:10.4103/0974–777X.176151.

118. Drug-resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* strains from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis during 2006 to 2013 in a Korean tertiary medical center / H. Y. Lee [et al.] // *Korean J. Int. Med.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 325–334. – DOI: 10.3904/kjim.2015.30.3.325.

119. Dynamic IgG antibody response to immunodominant antigens of *M. tuberculosis* for active TB diagnosis in high endemic settings / B. Pathakumari [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2016. – Vol. 28, № 461. – P. 25–33. – DOI:10.1016/j.cca.2016.06.033.

120. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model / T. Gomes [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 14–19.

121. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States: high rates persist in the post-HIV era / H. Adada [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 12. – P. 1516–1521.

122. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006 / H. M. Peto [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 9. – P. 1350–1357.

123. Evaluation of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults: a retrospective case series analysis / S. Ates Guler [et al.] // *Med. Prin. Pract.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 75–79.

124. Exploring the sociodemographic and clinical features of extrapulmonary tuberculosis in Saudi Arabia / S. Al-Hajoj [et al.] // *PloS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0101667. – DOI:10.1371/journal.pone.0101667.

125. Extensive nephroureteric calcification presenting with renal failure: A rare case report / S. B. Patil, A. S. Desai, A. N. Biradar, V. S. Kundargi // *Urol. Ann.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 375–377. – DOI:10.4103/0974–7796.157958.

126. Extensive renal and ureteral calcification due to tuberculosis: rare images for an uncommon condition / J. Prakash [et al.] // *J. Med. Case Reports.* – 2013. – Vol. 2013. – Pii: bcr2012008508. – DOI:10.1136/bcr–2012–008508.

127. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis / O. Y. Gonzalez [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7, № 12. – P. 1178–1185.

128. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993–2001 / L. A. te Beek, M. J. van der Werf, C. Richter, M. W. Borgdorff // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1375–1382.
129. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors / J. F. García-Rodríguez [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* – 2011. – Vol. 29, № 7. – P. 502–509.
130. Extrapulmonary tuberculosis / W. Ketata, W. K. Rekik, H. Ayadi, S. Kammoun // *Rev. Pneumol. Clin.* – 2015. – Vol. 71, № 2–3. – P. 83–92. – DOI:10.1016/j.pneumo.2014.04.001.
131. Feasibility of the interferon- γ release assay for the diagnosis of genitourinary tuberculosis in an endemic area / J. K. Kim [et al.] // *Korean J. Urol.* – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 123–126.
132. Gallivan, M. Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003–2011 / M. Gallivan, N. Shah, J. Flood // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 435–443. – DOI:10.3201/eid2103.141539.
133. Genital tuberculosis with variable presentation: a series of three cases / R. Sachan, M. L. Patel, P. Gupta, A. K. Verma // *J. Med. Case Reports.* – 2012. – Vol. 2012. – Pii: bcr2012006665. – DOI:10.1136/bcr-2012-006665.
134. Genito-urinary tuberculosis in 67 cases: experience from a tertiary care centre in India / B. Datta, C. Datta, B. Halder, D. K. Pahari // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 112, № 1. – P. 22–25.
135. Genitourinary tuberculosis in North America: A rare clinical entity / M. W. Sourial, F. Brimo, R. Horn, S. Andonian // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2015. – Vol. 9, № 7–8. – P. E 484–489. – DOI:10.5489/cuaj.2643.
136. Genito-urinary tuberculosis revisited-13 years' experience of a single centre / J. P. Singh [et al.] // *Indian J. Tuberc.* – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 15–22.
137. Genitourinary tuberculosis: a rare cause of obstructive uropathy in pregnancy / E. H. Adhikari [et al.] // *Case Rep. Obst. Gynecol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 2014:985682. – DOI:10.1155/2014/985682.

138. Global tuberculosis report 2016 [Electronic resource]. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016. – URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
139. Gupta, N. Tuberculosis of the prostate and urethra: A review / N. Gupta, A. K. Mandal, S. K. Singh // *Indian J. Urol.* – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 388–391. – DOI:10.4103/0970–1591.42623.
140. Hadadi, A. Unilateral testicular tuberculosis: case report / A. Hadadi, G. Pourmand, B. Mehdipour-Aghabagher // *Andrologia.* – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 70–72.
141. Ho, C. C. Scrotal lump: do not forget tuberculosis! / C. C. Ho, A. R. Rusdi // *Clin. Ter.* – 2013. – Vol. 165, № 2. – P. 107–109.
142. Huang, H. C. Epidemiology and clinical features of renal tuberculosis: 239 cases report / H. C. Huang, X. Li, J. Jin // *Beijing da xue xue bao.* – 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 600–604.
143. Imaging findings of urinary tuberculosis on computerized tomography versus excretory urography: through 46 confirmed cases / S. Sallami, R. Ghariani, A. Hichri, O. Zrayer // *Tunis. Med.* – 2014. – Vol. 92, № 12. – P. 743–747.
144. Insight to the epidemiology and risk factors of extrapulmonary tuberculosis in Tianjin, China during 2006–2011 / X. Wang [et al.] // *PloS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e112213. – DOI:10.1371/journal.pone.0112213.
145. Interferon Gamma Release Assay Result is Associated with Disease Site and Death in Active Tuberculosis [Electronic resource] / S. C. Auld [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. [Epub ahead of print].
146. Investigation and management of genito-urinary tuberculosis / A. Fillion [et al.] // *Rev. Med. Int.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 808–814.
147. Investigation of the high rates of extrapulmonary tuberculosis in Ethiopia reveals no single driving factor and minimal evidence for zoonotic transmission of *Mycobacterium bovis* infection / S. Berg [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 112. – DOI:10.1186/s12879–015–0846–7.

148. Investigation of Toll-Like Receptor-2 (2258G/A) and Interferon Gamma (+ 874T/A) Gene Polymorphisms among Infertile Women with Female Genital Tuberculosis / V. Bhanothu [et al.] // *PloS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130273.
149. Is urinary lipoarabinomannan the result of renal tuberculosis? Assessment of the renal histology in an autopsy cohort of Ugandan HIV-infected adults / J. A. Cox [et al.] // *PloS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0123323.
150. Isolated tuberculosis of tunica albuginea and tunica vaginalis presenting as acute hydrocoele: a diagnostic dilemma / S. Khan [et al.] // *J. Med. Case Reports*. – 2015. – Vol. 2015. – Pii: bcr2014207744. – DOI:10.1136/bcr-2014-207744.
151. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: a case report / A. A. Bouchikhi [et al.] // *J. Med. Case Reports*. – 2013. – Vol. 7. – P. 97. – DOI:10.1186/1752-1947-7-97.
152. Isolation frequency of the Mycobacterium genus in urine samples / L. M. Mederos [et al.] // *Rev. Chil. Infect.* – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 591–592.
153. Kaufmann, S. H. EFIS lecture. Immune response to tuberculosis: How to control the most successful pathogen on earth / S. H. Kaufmann // *Immunol. Lett.* – 2016. – Vol. 175. – P. 50–57. – DOI:10.1016/j.imlet.2016.05.006.
154. Kholto bin, D. Kidney tuberculosis in last century and now – is it the same disease? / D. Kholto bin, E. Kulchavenya // *ERS annual Congress, 21th: Abstract*. – Amsterdam, 2011. – 496s. – P2695.
155. Kholto bin, D. Masks of kidney tuberculosis / D. Kholto bin, E. Kulchavenya // *ERS annual Congress, 21th: Abstract*. – Amsterdam, 2011. – 496s. – P2693.
156. Kholto bin, D. The reasons for late diagnosis of nephrotuberculosis / D. Kholto bin, E. Kulchavenya // *ERS annual Congress, 21th: Abstract*. – Amsterdam, 2011. – 496s. – P2694.
157. Kim, S. H. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis // *J. Korean Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 57, № 1. – P. 34–40.
158. Kruijshaar, M. E. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999–2006 / M. E. Kruijshaar, I. Abubakar // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, № 12. – P. 1090–1095.

159. Kulchavenya, E. Current Therapy and Surgery for Urogenital Tuberculosis / E. Kulchavenya. – Switzerland: Springer International Publishing, 2016. – 97 p. – DOI:10.1007/978-3-319-28290-9:
160. Kulchavenya, E. Diagnosis and therapy for prostate tuberculosis / E. Kulchavenya, E. Brizhatyuk, V. Khomyakov // Ther. Adv. Urol. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 129–134.
161. Kulchavenya, E. Diseases masking and delaying the diagnosis of urogenital tuberculosis / E. Kulchavenya // Ther. Adv. Urol. – 2015. – Vol. 7, № 16. – P. 331–338. – DOI: 10.1177/1756287215592604.
162. Kulchavenya, E. Epidemiology of urogenital tuberculosis in Siberia / E. Kulchavenya // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 2, Suppl 2. – P. 150.
163. Kulchavenya, E. Extrapulmonary Tuberculosis: are statistical reports accurate? / E. Kulchavenya // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 61–70. – DOI:10.1177/2049936114528173
164. Kulchavenya, E. Spectrum of Urogenital Tuberculosis / E. Kulchavenya, I. Zhukova, D. Kholto bin // J. Infect. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 880–883.
165. Kulchavenya, E. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment / E. Kulchavenya, K. Naber, T. E. Bjerklund Johansen // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 112–121.
166. Kulchavenya, E. Urogenital tuberculosis: definition and classification / E. Kulchavenya // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 2, № 5–6. – P. 117–122.
167. Kulchavenya, E. Urogenital Tuberculosis: Epidemiology, Diagnosis, Therapy / E. Kulchavenya. – New York: Springer Cham Heidelberg; London: Dordrecht, 2014. – 137 p. – DOI:10.1007/978-3-319-04837-6.
168. Kumar, S. A rare presentation of tuberculous prostatic abscess in young patient / S. Kumar, B. D. Kashyapi, S. S. Bapat // Int. J. Surg. Case Reports. – 2015. – Vol. 10. – P. 80–82.
169. Lee, J. Y. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis / J. Y. Lee // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2015. – Vol. 78, № 2. – P. 47–55.

170. Linden-Castro, E. Penile tuberculosis after intravesical bacille Calmette-Guerin immunotherapy / E. Linden-Castro E, M. Pelayo-Nieto, A. Alias-Melgar // *BMC Urol.* – 2014. – Vol. 84, № 2. – P. e3. – DOI:10.1016/j.urology.2014.04.037.
171. Makesh Kumar, V. Polymerase chain reaction targeting insertion sequence for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / V. Makesh Kumar, R. Madhavan, S. Narayanan // *Indian J. Med. Res.* – 2014. – Vol. 139, № 1. – P. 161–166.
172. Male genital tuberculosis: epidemiology and diagnostic / E. Kulchavenya, Chul-Sung Kim, O. Bulanova, I. Zhukova // *World J. Urol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 15–21.
173. Male genitourinary tuberculosis -13 years experience at a tertiary care center in India /S. Chandra [et al.] // *Southwest. Med.* – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 364–369.
174. Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis / S. R. Prakasha [et al.] // *J. Global Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – C. 54–59. – DOI:10.4103/0974–777X.112277.
175. Mazza-Stalder, J. Extrapulmonary tuberculosis /J. Mazza-Stalder, L. Nicod, J. P. Janssens // *Rev. Mal. Respir.* – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 566–578.
176. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis /C. Naing [et al.] // *Lung.* – 2013. – Vol. 191, № 1. – P. 27–34.
177. Michel, P. Urogenital tuberculosis revealed by scrotal trauma / P. Michel // *Presse Med.* – 1990. – Vol.19, № 31. – P. 1454–1555.
178. Minecan, N. Diagnosis of bacteriologically unconfirmed urogenital tuberculosis / N. Minecan, A. Andrei, A. Segal // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 1980. – Vol. 84, № 2. – P. 241–244.
179. Miyake, H. Tuberculosis in urogenital organs / H. Miyake, M. Fujisawa // *Nihon Rinsho.* – 2011. – Vol. 69, № 8. – P. 1417–1421.
180. Mok, J. H. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Healthcare Workers / J. H. Mok // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2016. – Vol. 79, № 3. – P. 127–133. – DOI:10.4046/trd.2016.79.3.127.

181. Oliveira de, J. L. Tuberculosis-associated chronic kidney disease / J. L. de Oliveira, G. B. Silva Junior, E. D. F. Daher // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 84, № 6. – P. 843–844.
182. Outbreak of extrapulmonary tuberculosis infection associated with acupuncture point injection / Z. Jia [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 349–353.
183. Paucibacillary tubercular vulval ulcer in a sexually inactive pubertal girl: role of therapeutic trial / C. Sharma [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. e123–e124. – DOI:10.1016/j.jpag.2012.07.005.
184. Periorificial cutaneous tuberculosis of the vulva / D. Jiménez-Gallo [et al.] // *Actas DermoSifiliogr.* – 2012. – Vol. 103, № 10. – P. 929–930.
185. Peterson, R. R. Spinal tuberculosis in an infant associated with maternal urinary tuberculosis / R. R. Peterson, I. Agarwal, S. Gibikote // *Indian J. Tuberc.* – 2012. – Vol. 59, № 3. – P.168–170.
186. Prevalence of nontuberculous mycobacteria among extrapulmonary tuberculosis cases in tertiary care centers in Northern India / A. K. Maurya [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 465403. – DOI:10.1155/2015/465403.
187. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las tuberculosis extrapulmonares / A. E. Gimeno [et al.] // *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* – 2014. – Vol. 11, № 52. – P. 3091–3097.
188. Pseudotumoral tuberculous ureteritis: a case report / A. A. Bouchikhi [et al.] // *J. Med. Case Reports.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 1.
189. Raghavaiah, N. V. Tuberculosis of the male urethra / N. V. Raghavaiah // *J. Urol.* – 1979. – Vol. 122, № 3. – P. 417–418.
190. Rapidly progressive glomerulonephritis in tuberculosis / R. Waikhom, D. Sarkar, M. Bennikal, R. Pandey // *J. Dis. Transplant.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 872–875.
191. Relevance of semen polymerase chain reaction positive for tuberculosis in asymptomatic men undergoing infertility evaluation / S. K. Regmi [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 165–169. – DOI:10.4103/0974–1208.165148.
192. Renal allograft tuberculosis with infected lymphocele transmitted from the donor

- / M. A. Al-Nesf, O. I. Al-Ani, A. A. Al-Ani, A. H. Rashed // *J. Dis. Transplant. Saudi.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – C. 370–375.
193. Renal tuberculosis presenting as a complicated renal cyst / L. H. Huang [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 80, № 6. – P. e69–e70.
194. Renal tuberculosis with lobar calcification / A. Balani, A. K. Dey, S. S. Sarjare, A. Narkhede // *Indian J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 149–150. – DOI:10.4103/0971–4065.156906.
195. Renal tuberculosis: a case report / S. Toccaceli [et al.] // *G. Chir.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 76–78.
196. Review of genitourinary tuberculosis with focus on end-stage renal disease / N. A. Lima [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 57–60.
197. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women / G. Goel [et al.] // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 155–157. – DOI:10.4103/0377–4929.118670.
198. Salmanzadeh, S. Comparison study of QuantiFERON test with tuberculin skin testing to diagnose latent tuberculosis infection among nurses working in teaching hospitals of Ahvaz, Iran / S. Salmanzadeh, H. Abbasissifar, S.M. Alavi // *J. Int. Med.* – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 82–87.
199. Sandgren, A. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 / A. Sandgren, V. Hollo, M. J. van der Werf // *Eur. Surv.* – 2013. – Vol. 18, № 12. – Pii: 20431.
200. Santra, A. Renal tuberculosis presenting as a mass lesion in a two-year-old girl: report of a rare case / A. Santra, F. Mandi, A. Bandyopadhyay // *Univ. Med. J.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. e105–108. – DOI:10.18295/squmj.2016.16.01.020.
201. Serial interferon-gamma release assays for latent tuberculosis in dialysis patients with end stage renal disease in a Korean population / S. H. Lee [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 381. – DOI:10.1186/s12879–015–1117–3.

202. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model / M. W. Moses [et al.] // *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 30781. – DOI:10.1038/srep30781.
203. Shah, H. N. Genitourinary tuberculosis; an update / H. N. Shah, G. H. Badlani // *Curr. Reports.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 186–196.
204. Shin, H. S. Tuberculosis of the glans penis presenting as glans gangrene / H. S. Shin, J. S. Park // *Urogenital Tract. Infect.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 36–38.
205. Should men with idiopathic obstructive azoospermia be screened for genitourinary tuberculosis? / R. Gupta [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 43.
206. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection / I. L. Leeds [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 75–81.
207. Sonographic Findings of Tuberculous Vasitis / D. M. Yang [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2014. – Vol. 33, № 5. – P. 913–916.
208. Suhler, A. Bladder biopsy in the diagnosis of urogenital tuberculosis / A. Suhler, J. C. Masson, J. Blanchard // *J. Urol.* – 1984. – Vol. 90, № 6. – P. 409–410.
209. Testicular tuberculosis in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. / J. W. Seo [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 767–769. – DOI:10.1007/s10156-012-0508-2.
210. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis / H. Alsdurf [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Pii: S1473-3099(16)30216-X. – DOI:10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
211. The molecular diagnosis of pelvic tuberculosis: a case report / Á. A. Faccini-Martínez [et al.] // *Rev. Salud Pública.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 350–355.
212. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175–182.
213. The pros and cons of the QuantiFERON test for the diagnosis of tuberculosis, prediction of disease progression, and treatment monitoring / E. N. Ndzi [et al.] // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 177–184. – DOI:10.1016/j.ijmyco.2016.02.005.

214. Thermostability of IFN- γ and IP-10 release assays for latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: A TBnet study / T. Blauenfeldt [et al.] // *Tuberculosis*. – 2016. – Vol. 98. – P. 7–12. – DOI:10.1016/j.tube.2015.04.013.
215. Think global, act local: chronic dysuria and sterile pyuria in an Eritrean-American woman / R. L. Rutishauser [et al.] // *J. Med. Case Reports*. – 2014. – Vol. 2014. – Pii: bcr2013201546. – DOI:10.1136/bcr-2013-201546.
216. Transition of overlooked sterile pyuria / H. P. Hwang [et al.] // *Nephrology*. – 2013. – Vol. 18, № 11. – P. 744–745.
217. Tuberculosis of the glans penis healing with meatal stenosis / R. K. Sinha, S. Mukherjee, M. R. Kamal, D. Karmakar // *J. Med. Case Reports*. – 2014. – Vol. 2014. – Pii: bcr2013202155. – DOI:10.1136/bcr-2013-202155.
218. Tuberculosis: Experience in a low endemic area Australian tertiary hospital / P. Gill [et al.] // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 984–990.
219. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 / A. Vyazovaya [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 4. – P. 2349–2357.
220. Urachal tuberculosis / K. Fujimoto [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2000. – Vol. 7, № 7. – P. 274–276.
221. Ureterocutaneous fistula caused by vesicoureteral reflux after nephrectomy / A. Otunctemur [et al.] // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 151–152.
222. Urinary tract tuberculosis in a child with late presentation posterior urethral valves / L. J. Johnson [et al.] // *Can. J. Urol.* – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 7154.
223. Urinary tuberculosis is associated with the development of urothelial carcinoma but not renal cell carcinoma: a nationwide cohort study in Taiwan / Y. C. Lien [et al.] // *Brit. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 109, № 11. – P. 2933–2940.
224. Urinary tuberculosis presented as isolated bladder lesion—a case report / F. H. Siddique [et al.] // *MMJ*. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 145–149.
225. Urinary tuberculosis with renal failure: challenges in management / V. G. Wagaskar [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – DOI:10.7860/JCDR/2016/16409.7017.

226. Urinary tuberculosis: a cohort of 79 adult cases. / M. R. Altiparmak [et al.] //Renal Failure. – 2015. – T. 37. – № 7. – С. 1157–1163.
227. Urogenital tuberculosis. Experience in 10 years / K. el Khader [et al.] // Prog. Urol. – 2001. – Vpl. 11, № 1. – P. 62–67.
228. Usefulness of interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in young children / K. W. Yun [et al.] // Korean J. Pediatr. – 2016. – Vol. 59, № 6. – P. 256–61. – DOI:10.3345/kjp.2016.59.6.256. Epub 2016 Jun 30.
229. Utility of T-cell interferon- γ release assays for etiological diagnosis of classic fever of unknown origin in a high tuberculosis endemic area-a pilot prospective cohort / X. Shi [et al.] //PloS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0146879. – DOI:10.1371/journal.pone.0146879.
230. Viville, C. Urogenital tuberculosis in 1974 / C. Viville // J. Chir. –1975. – Vol. 109, № 5–6. – P. 661–676.
231. Yüksel, Ö. H. Treatment of tuberculous ureteritis. What is the appropriate time for invasive treatment? A case report and review of literature / Ö. H. Yüksel, A. Ürkmez, A. Verit // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2014. – Vol. 86, № 3. – P. 224–226.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 000 населения.....	С. 59
2	Рисунок 2 – Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 000 населения в России.....	С. 60
3	Рисунок 3 – Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 000 населения в ДФО и СФО.....	С. 61
4	Рисунок 4 – Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в динамике.....	С. 62
5	Рисунок 5 – Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в динамике.....	С. 63
6	Рисунок 6 – Заболеваемость КСТ и МПТ в СФО в динамике.....	С. 64
7	Рисунок 7 – Заболеваемость КСТ и МПТ в ДФО в динамике.....	С. 65
8	Рисунок 8 – Суммарная структура МПТ (n = 456).....	С. 68
9	Рисунок 9 – Структура МПТ в динамике.....	С. 68
10	Рисунок 10 – Суммарная структура НТ (n = 314).....	С. 70
11	Рисунок 11 – Структура НТ в динамике.....	С. 71
12	Рисунок 12 – Суммарная структура туберкулеза половых органов (n = 101).....	С. 75
13	Рисунок 13 – Спектр выявленных больных МПТ в зависимости от пола.....	С. 77
14	Рисунок 14 – Спектр выявленных больных НТ в зависимости от пола.....	С. 78
15	Рисунок 15 – Суммарные сроки диагностики МПТ (n = 412).....	С. 79
16	Рисунок 16 – Сроки диагностики МПТ в динамике.....	С. 80
17	Рисунок 17 – МСКТ почек больной Е. – гидронефроз, множественные каверны левой почки.....	С. 83
18	Рисунок 18 – Ретроградная цистограмма больной Е. – микроцист, пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа, пузырно-	

- влагалищный свищ (наличие контраста во влагалище)..... С. 84
- 19 Рисунок 19 – Нисходящая МСКТ цистограмма, 3D моделирование больной Е. - микроцист, пузырно-влагалищный свищ..... С. 84
- 20 Рисунок 20 – Макропрепарат левой почки больной Е. – множественные каверны заполненные казеозными массами..... С. 85
- 21 Рисунок 21 – Макропрепарат мочевого пузыря больной Е. – уменьшен в размере, стенка резко утолщена, полость мочевого пузыря резко сужена, слизистая красного цвета с кровоизлияниями..... С. 85
- 22 Рисунок 22 – МСКТ МВС с контрастированием, 3D моделирование больной Е. Контроль после операции..... С. 86
- 23 Рисунок 23 – КУМ в казеозном очаге почки; окраска по Циль-Нильсену..... С. 88
- 24 Рисунок 24 – Казеозный уретерит; окраска гематоксилин-эозин..... С. 89
- 25 Рисунок 25 – Суммарная структура верификации МПТ (n = 434).. С. 90
- 26 Рисунок 26 – Структура верификации МПТ в динамике..... С. 91
- 27 Рисунок 27 – Структура заболеваемости ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.); (n = 190). Классификация РФ..... С. 92
- 28 Рисунок 28 – Структура ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.)..... С. 94
- 29 Рисунок 29 – Нозологическая структура обращений пациентов в поликлинику по урологическому профилю за 15 месяцев (n = 6753)..... С. 101
- 30 Рисунок 30 – Структура хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (n = 2863)..... С. 102
- 31 Рисунок 31 – Структура острых инфекционно-воспалительных

	заболеваний органов мочеполовой системы (n = 296).....	C. 103
32	Рисунок 32 – Половозрастная структура хронического пиелонефрита (n = 2066).....	C. 104
33	Рисунок 33 – Половозрастная структура острого пиелонефрита (n = 51).....	C. 105
34	Рисунок 34 – Возрастная структура острого и хронического цистита (n = 828).....	C. 106
35	Рисунок 35 – Возрастная структура острого и хронического простатита (n = 173).....	C. 107
36	Рисунок 36 – Возрастная структура воспалительных заболеваний головки полового члена, яичек, придатков яичек (n = 76).....	C. 107
37	Рисунок 37 – Структура туберкулеза почек, осложненного ТМП 4-й стадии (n = 26).....	C. 110
38	Рисунок 38 – Сроки наблюдения больных ТМП в общей лечебной сети до верификации диагноза (n = 26).....	C. 111
39	Рисунок 39 – Пути выявления туберкулеза предстательной железы.....	C. 116
40	Рисунок 40 – Число правильных ответов на вопросы теста.....	C. 124
41	Рисунок 41 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных острым циститом (n=158), группа 1.....	C. 126
42	Рисунок 42– Выбор препаратов для эмпирической терапии больных острым циститом (n = 517), группа 2.....	C. 127
43	Рисунок 43 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных хроническим циститом (n=88), группа 1.....	C. 128
44	Рисунок 44 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных хроническим циститом (n = 425), группа 2.....	C. 129
45	Рисунок 45 – Выбор препаратов для эмпирической терапии	

	больных пиелонефритом (n = 104), группа 1.....	С. 130
46	Рисунок 46 – Выбор препаратов для эмпирической терапии больных пиелонефритом (n = 130), группа 2.....	С. 131
47	Рисунок 47 – Вопрос № 1.....	С. 132
48	Рисунок 48 – Вопрос № 2.....	С. 133
49	Рисунок 49 – Внешний вид пациента К., 54 лет.....	С. 137
50	Рисунок 50 – МСКТ пациента К.: вторично-сморщенная правая почка, бугристая левая почка.....	С. 137
51	Рисунок 51 – МСКТ с контрастированием, 3D моделированием – отсутствие функции правой почки, множественные деструкции паренхимы левой почки.....	С. 138
52	Рисунок 52 – Уретроскопия. Замещение стенок уретры фиброзной тканью, стриктура уретры.....	С. 138
53	Рисунок 53 – Результаты внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных активным МПТ (n = 58), группа 1.....	С. 144
54	Рисунок 54 – Результаты подкожной провокационной пробы с 50 ТЕ туберкулина у больных активным МПТ (n = 51), группа 1.....	С. 145
55	Рисунок 55 – Чувствительность ДСТ и пробы Коха у больных активным МПТ.....	С. 145
56	Рисунок 56 – Схема исследования по сопоставлению эффективности ДСТ и пробы Коха у больных активным МПТ....	С. 146
57	Рисунок 57 – Результат внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы (n = 72), группа 2..	С. 147
58	Рисунок 58 – Результаты подкожной провокационной пробы с 50 ТЕ туберкулина у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы (n = 106), группа 2.....	С. 148

59	Рисунок 59 – Специфичность ДСТ и пробы Коха у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы.....	C. 149
60	Рисунок 60 – Схема исследования по сопоставлению эффективности ДСТ и пробы Коха у больных хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы.....	C. 150
61	Рисунок 61 – Алгоритм ранней диагностики мочеполового туберкулеза у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы.....	C. 155
62	Таблица 1 – Основные формы внелегочного туберкулёза в 11 странах Евросоюза, 2011 год.....	C. 20
63	Таблица 2 – Структура МПТ по годам (n = 456).....	C. 69
64	Таблица 3 – Структура НТ по годам (n = 314).....	C. 72
65	Таблица 4 – Структура осложненного НТ (n = 24)	C. 73
66	Таблица 5 – Структура полового туберкулеза по годам (n = 101).....	C. 74
67	Таблица 6 – Спектр заболеваемости ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.).....	C. 94
68	Таблица 7 – Спектр заболеваемости ВЛТ в НСО (2015–2016 гг.).....	C. 95
69	Таблица 8– Структура сочетанных форм туберкулеза в НСО (2015–2016 гг.).....	C. 97
70	Таблица 9 – Структура инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на амбулаторном приеме (n = 3194).....	C. 101
71	Таблица 10 – Результаты анализов больных после курса ЭУВВ.....	C. 118
72	Таблица 11 – Число правильных ответов на вопросы теста.....	C. 122

73	Таблица 12 – Структурная характеристика больных активным МПТ (1-я группа).....	С. 143
----	--	--------

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ
«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЁЗ»**

1. Самая смертельная инфекция для взрослых в мире:
 - а) черная оспа;
 - б) холера;
 - в) чума;
 - г) грипп (все разновидности);
 - д) *туберкулез*.

2. Для человека патогенны:
 - а) *M. Microti*;
 - б) *M. Tuberculosis*;
 - в) *M. Canetti*;
 - г) *M. Africanum*;
 - д) *M. Bovis*;
 - е) все виды микобактерий.

3. Вероятность роста МБТ в моче больного туберкулезом выше, если сеять:
 - а) утреннюю мочу;
 - б) суточную мочу;
 - в) *дневную порцию*;
 - г) не имеет значения.

4. Туберкулез передаётся следующим путём:
 - а) алиментарным;
 - б) половым;
 - в) контактным;
 - г) трансмиссивным;
 - д) внутриутробным;
 - е) воздушно-капельным;
 - ж) *возможны все перечисленные*;

5. Латентный микробизм – это:
 - а) поствакцинная аллергия;
 - б) отсутствие реакции организма в силу истощения адаптивных возможностей;
 - в) бессимптомное течение туберкулеза;
 - г) *отсутствие реакции организма на первоначальное внедрение микобактерий туберкулеза, т.к. она не вырабатывает экзотоксин.*

6. МБТ внутри клетки защищается путём:

- а) встраивания в РНК;
- б) нарушения синтеза ДНК;
- в) нарушая проницаемость клеточной мембраны;
- г) *нарушая функцию лизосом.*

7. МБТ делится:

- а) каждые 20 минут;
- б) 1 раз в час;
- в) 1 раз в сутки;
- г) *1 раз в 12–18 часов.*

8. При туберкулёзе иммунитет:

- а) *клеточный;*
- б) гуморальный.

9. В структуре внелегочных форм туберкулеза мочеполовой занимает место:

- а) *первое* (на момент опроса; в настоящее время – второе);
- б) второе;
- в) третье;
- г) четвёртое.

10. Туберкулёзом мочеполовой системы чаще болеют

- а) мужчины
- б) *женщины.*

11. Преимущественно туберкулёз мочеполовой системы выявляют у лиц в возрасте:

- а) до 20 лет;
- б) 20 – 40 лет;
- в) *40–60 лет;*
- г) старше 60 лет.

12. В структуре туберкулёза почек ведущей формой является:

- а) туберкулёз паренхимы;
- б) туберкулёзный папиллит;
- в) *кавернозный туберкулёз;*
- г) поликавернозный нефротуберкулёз.

13. При туберкулёзе мочеполовой системы процесс первоначально развивается:

- а) *в почках;*
- б) в стенке мочевого пузыря;
- в) в мочеточнике.

14. Основным путем распространения туберкулезной инфекции на мочевую систему является:
- а) контактный;
 - б) гематогенный;
 - в) лимфогенный.
15. Туберкулезные изменения в почке локализуются преимущественно:
- а) в мозговом слое;
 - б) в кортикальном слое паренхимы и периглобулярной зоне;
 - в) в чашечно-лоханочной системе.
16. Изолированный туберкулёз мочевого пузыря бывает:
- а) да;
 - б) нет.
17. Изолированный туберкулёз предстательной железы бывает:
- а) да;
 - б) нет.
18. Основным методом лечения туберкулёза мочеполовой системы являются:
- а) консервативный;
 - б) хирургический.
19. Наиболее характерными для туберкулеза мочевой системы клиническими признаками являются:
- а) ноющая боль в области поясницы;
 - б) мактрогематурия;
 - в) почечная колика;
 - г) субфебрилитет;
 - д) дизурия.
20. Наиболее характерными для туберкулеза мочевой системы лабораторными признаками являются:
- а) лейкоцитоз;
 - б) гематурия;
 - в) повышенная СОЭ;
 - г) микобактериурия;
 - д) неспецифическая бактериурия;
 - е) лейкоцитурия.
21. К основным методам выявления туберкулеза мочевой системы не относится:
- а) рентгенологический;

- б) микробиологический;
- в) туберкулиновых проб;
- г) *клинический.*

22. Среди инструментальных методов исследования наибольшее значение для распознавания туберкулеза мочевого пузыря имеет:

- а) ретроградная пиелография;
- б) цистоскопия;
- в) внутривенная урография;
- г) инфузионная урография;
- д) хромоцистоскопия;
- е) *цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря.*

23. При нефротуберкулезе поражается в первую очередь:

- а) *канальцевый аппарат почки;*
- б) клубочковый.

24. Для диагностики туберкулеза мочевой системы особенно у детей и подростков следует учитывать:

- а) наличие контакта с больными туберкулезом;
- б) ранее перенесенный внелегочный туберкулез;
- в) текущий туберкулез других локализаций;
- г) *все вышеперечисленные факторы.*

25. Основным путем выявления туберкулеза мочеполовой системы сегодня является:

- а) обследование контактов;
- б) *обращение к врачу;*
- в) систематическая постановка туберкулиновых проб;
- г) исследование анализа мочи;
- д) проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости.

26. Для выявления больных туберкулезом мочевой системы особое внимание следует обращать на лиц:

- а) с опухолью почек;
- б) с аномалией развития мочевой системы;
- в) с хроническими воспалительными заболеваниями почек;
- г) с мочекаменной болезнью;
- д) с заболеваниями туберкулезом других органов;
- е) *все перечисленное.*

27. Применение антибиотиков широкого спектра действия при туберкулезе мочеполовой системы показано при:

- а). сочетании специфической и неспецифической инфекции мочевой системы;
- б) *наличии клиники пиелонефрита;*
- в) наличии признаков мочекаменной болезни.

28. Основными хирургическими методами, применяющимися при лечении туберкулеза мочевых органов, являются:

- а) органосохраняющие операции;
- б) *нефрэктомия;*
- в) наложение уретерцистонастомоза.

29. Показанием к проведению оргауносящих операций на почках при туберкулезе мочевой системы не является:

- а) *множественные полости с упорной пиурией;*
- б) *множественные полости с упорной микобактериурией;*
- в) появление микобактерий туберкулеза в моче;
- г) *отсутствие или резкое снижение функции органа.*

30. Основными противопоказаниями к проведению операций при туберкулезе мочевой системы являются:

- а) *большая распространенность специфического процесса в обеих почках;*
- б) туберкулез других органов;
- в) хроническая почечная недостаточность (ХПН);
- г) активный туберкулез почек.

31. Исходы туберкулеза почек – это:

- а) нефролитиаз;
- б) *обызвествление каверн;*
- в) гидронефроз;
- г) *посттуберкулезный пиелонефрит с деформацией чашечно–лоханочной системы;*
- д) все ответы правильные.

32. Основными критериями излечения туберкулеза мочевой системы являются:

- а) прекращение лейкоцитурии;
- б) нормализации функциональных показателей почек;
- в) развитие стеноза мочеточника;
- г) формирование кальцинатов в паренхиме почек;
- д) *прекращение микобактериурии.*

33. После завершения основного курса лечения больные туберкулезом мочеполовой системы

- а) нуждаются в санаторном лечении;*
- б) санаторное лечение желательно, но не обязательно;
- в) в санаторном лечении не нуждаются.

Примечание: курсивом выделены варианты правильных ответов.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ВОПРОСЫ АНКЕТЫ НА ТЕМУ «ВЫБОР
ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВОЙ
СИСТЕМЫ»**

1. Выберите, пожалуйста, оптимальные на Ваш взгляд антимикробные препараты для эмпирического лечения острого цистита (можно указать несколько групп препаратов):

- защищенные пенициллины (амоксиклав, флемоклав, флемоксин, и т.д.);
- цефалоспорины (цефтриаксон, панцеф, супракс солютаб, цефотаксим, цефипим, и т.д.);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, и т.д.);
- фосфомицин (монурал, урофосфабол);
- нитрофураны (фурагин, фурадонин, фурамаг, и т.д.);
- растительные уросептики (канефрон Н, цистон, уролесан, фитолизин, и т.д.)
- другие (перечислите название) _____

2. Выберите, пожалуйста, оптимальные на Ваш взгляд антимикробные препараты для эмпирического лечения хронического цистита (можно указать несколько групп препаратов):

- защищенные пенициллины (амоксиклав, флемоклав, флемоксин, и т.д.);
- цефалоспорины (цефтриаксон, панцеф, супракс солютаб, цефотаксим, цефипим, и т.д.);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, и т.д.);
- фосфомицин (монурал, урофосфабол);
- нитрофураны (фурагин, фурадонин, фурамаг, и т.д.);
- растительные уросептики (канефрон Н, цистон, уролесан, фитолизин, и т.д.);
- другие (перечислите название) _____

3. Выберите, пожалуйста, оптимальные на Ваш взгляд антимикробные препараты для эмпирического лечения пиелонефрита (можно указать несколько групп препаратов):

- защищенные пенициллины (амоксиклав, флемоклав, флемоксин, и т.д.);
- цефалоспорины (цефтриаксон, панцеф, супракс солютаб, цефотаксим, цефипим, и т.д.);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, и т.д.);
- фосфомицин (монурал, урофосфабол);
- нитрофураны (фурагин, фурадонин, фурамаг, и т.д.);
- растительные уросептики (канефрон Н, цистон, уролесан, фитолизин, и т.д.);
- другие (перечислите название) _____