

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ТУБЕРКУЛЁЗА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ**А. А. НЕРСЕСЯН<sup>1,2</sup>, Ю. Р. ЗЮЗЯ<sup>2</sup>, Я. А. МЕРКУРЬЕВА<sup>1,2</sup>, А. В. КОНЬШЕВ<sup>2</sup>, Д. М. ФЛИГИЛЬ<sup>2</sup>, Ф. А. БАТЫРОВ<sup>1,2</sup>**COMPLEX DIAGNOSIS OF URINARY BLADDER TUBERCULOSIS,  
BY APPLYING AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY**A. A. NERSESYAN<sup>1,2</sup>, Yu. R. ZYUZYA<sup>2</sup>, Ya. A. MERKURYEVA<sup>1,2</sup>, A. V. KONYSHCHEV<sup>2</sup>, D. M. FLIGIL<sup>2</sup>, F. A. BATYROV<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Центральный НИИ туберкулёза РАМН,<sup>2</sup>Туберкулёзная клиническая больница № 7, г. Москва

С целью изучения возможностей комплексной диагностики туберкулёза мочевого пузыря обследованы 21 пациентка с выявленным туберкулёзом органов мочевой системы и 16 женщин с установленным ранее туберкулёзом мочевого пузыря, получивших основной курс противотуберкулёзной терапии по I режиму. Для клинической оценки степени нарушений мочеиспускания использовали шкалу IPSS и дневник мочеиспускания, что позволяет дать объективную характеристику дизурических расстройств. Во всех случаях изучали эндовезикальные биоптаты для дифференциальной диагностики поражений со сходной клинической и макроскопической картиной. В дополнение алгоритма диагностических методов использовали иммуногистохимический метод, позволивший верифицировать туберкулёзный процесс методом обнаружения антител микобактерий, что особенно важно в случаях отсутствия типичной морфологической картины туберкулёзного воспаления. Применение иммуногистохимического метода в комплексной диагностике туберкулёза мочевого пузыря расширяет диагностические возможности верификации туберкулёза.

*Ключевые слова:* туберкулёз мочевого пузыря, иммуногистохимический метод исследования.

To study the capacities of complex diagnosis of urinary bladder tuberculosis, the investigators examined 21 patients with detected urinary tract tuberculosis and 16 females with prior urinary bladder tuberculosis, who received a basic course of Regime 1. The international prostate symptom scale and urination diary were used for the clinical evaluation of the degree of urination disorders, which provides an objective characterization of dysuric disorders. In all cases, endovesical biopsy specimens were studied for the differential diagnosis of lesions with the similar clinical and macroscopic patterns. In addition to a diagnostic algorithm, an immunohistochemical technique verifying the tuberculosis process via detection of mycobacterial antibodies was used, which is particularly important in cases of no typical morphological pattern of tuberculous inflammation. The immunohistochemical technique used in the complex diagnosis of urinary bladder tuberculosis expands the diagnostic possibilities of tuberculosis verification.

*Key words:* urinary bladder tuberculosis, immunohistochemical study.

Несмотря на достижения современной медицины, до 80% случаев туберкулёза органов мочевой системы диагностируют в поздних и запущенных стадиях, что приводит к высокой – до 36,4% – доле инвалидизации [7]. В трети случаев её причиной при туберкулёзе органов мочевой системы являются микроцистит и гиперактивный мочевой пузырь. В доантибактериальную эру частота поражения мочевого пузыря при туберкулёзе почек и мужских гениталий составляла более 70%. Нефротуберкулёз осложняется поражением мочевого пузыря в 24,7–40,0% случаев [3, 4]. Основным методом диагностики туберкулёза мочевого пузыря является гистологическое исследование биоптатов слизистой. Отношение к биопсии слизистой мочевого пузыря при туберкулёзе органов мочевой системы неоднозначно: с одной стороны, гистологическое подтверждение вносит полную диагностическую ясность [8], с другой – в силу изменения патогенности микобактерий туберкулёза (МБТ), а также изменений иммунологического статуса и характера патоморфологических реакций самого макроорганизма результаты гистологических исследований биоптата далеко не всегда позволяют подтвердить диагноз туберкулёза [5, 14]. По данным различных авторов, специфические изменения при гистологическом исследовании биоптата определяют у

17,3–54,0% больных туберкулёзом органов мочевой системы с клинической картиной поражения мочевого пузыря [1, 6, 10, 12, 13].

Использование максимально специфичных антител позволяет повысить чувствительность и достоверность патоморфологического исследования. В 1941 г. А. Н. Соонс впервые получил меченные флюоросцеином антитела и применил их в диагностических целях. А. Г. Кохлер и С. Милштейн в 1975 г. разработали методику получения различных моноклональных антител в больших количествах, за что были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Этих учёных можно считать основателями метода иммуногистохимической диагностики, основанного на высокоспецифическом взаимодействии антигена с антителом и позволяющего выявить практически любой тканевый или клеточный антиген [2]. Более 20 лет иммуногистохимический метод исследования (ИГХ) успешно используют для дифференциальной диагностики опухолевых процессов. В последние годы появились литературные данные о применении ИГХ для диагностики туберкулёза [9, 11]. Установлено, что иммуногистохимический способ обнаружения микобактерий значительно – до 80–85% случаев – расширяет возможности их выявления, в то время как изучение мазков

мокроты при окраске по Цилю – Нильсену позволяет визуализировать возбудителя в 40-45% исследований [15]. Литературных данных по применению ИГХ в диагностике туберкулёза органов мочевой системы нами не найдено. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение эффективности иммуногистохимического исследования в диагностике туберкулёза мочевого пузыря.

## Материалы и методы

С целью изучения возможностей комплексной диагностики туберкулёза мочевого пузыря проанализированы истории болезни 21 пациентки, находившейся на обследовании и лечении во фтизиоурологическом отделении туберкулёзной клинической больницы (ТКБ) № 7 в 2008 г. с выявленным в отделении туберкулёзом органов мочевой системы. Из них выделены 11 больных с дизурическими расстройствами, составившие основную группу (1-ю) (возраст составил от 52 до 76 лет, средний возраст  $62,85 \pm 3,39$  года), и 10 больных, у которых мочеиспускание было удовлетворительным, составивших группу сравнения (2-ю) (возраст составил от 21 до 73 лет, средний возраст  $45,8 \pm 6,14$  года).

Для оценки результатов противотуберкулёзной терапии проанализированы истории болезней 16 женщин, наблюдающихся по IA группе диспансерного учёта (ГДУ). К моменту обследования все эти больные с установленным ранее диагнозом туберкулёза мочевого пузыря получили основной курс противотуберкулёзной терапии по I режиму и поступили во фтизиоурологическое отделение ТКБ № 7 на контрольное обследование. Из них выделены 10 больных с дизурическими расстройствами, составившие основную группу (3-ю) (возраст составил от 52 до 86 лет, средний возраст  $68,0 \pm 3,04$  года), и 6 больных, мочеиспускание которых было удовлетворительным, составивших группу сравнения (4-ю) (возраст составил от 42 до 82 лет, средний возраст  $65,38 \pm 5,77$  года).

Степень дизурических расстройств оценивали с помощью международной системы балльной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS), адаптированной к женщинам с нарушениями мочеиспускания.

Всем больным выполняли мультифокальную биопсию мочевого пузыря по стандартной методике с получением 3-5 фрагментов слизистой оболочки. Полученные фрагменты стенки мочевого пузыря фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной методике, готовили гистологические срезы толщиной 3-5 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином. Для верификации МБТ осуществлено иммуногистохимическое исследование. Использовали моноклональные антитела *M. tuberculosis mouse monoclonal antibody*, clone 1.1/3/1; Vector Lab. Демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере pH 6,0 в СВЧ-печи. В качестве детекционной системы применяли систему EnVision («Dako») с DAB-хромогеном. После проведения реакции срезы докрашивали гематоксилином и эозином. Изучали микропрепараты с помощью микроскопа «Olympus» VX51.

Обработку материалов осуществляли на компьютере IBM PC с использованием программ Microsoft Office. Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $m$ ), критерия ( $z$ ). Различия основных параметров считались достоверными при  $p < 0,05$ , доверительный интервал  $P \approx 0,95$ . При расчётах применяли статистический раздел программного пакета электронных таблиц Microsoft Excel 2003 for Windows и программу BIOSTAT Primer for Windows McGraw – Hill.

## Результаты и обсуждение

У больных 1-й и 3-й групп имела место дизурия по ирритативному типу, преобладали жалобы на учащённое, малыми порциями мочеиспускание, средний балл IPSS составил 14,1 и 12,1 соответственно (табл. 1). У больных 2-й группы сравнения режим мочеиспускания соответствовал общепринятой норме, у больных 4-й группы сравнения мочеиспускание было несколько учащено (в среднем до 6,7 раза в сутки), порции в среднем составляли 256,4 мл, однако активных жалоб на изменение ритма мочеиспускания эти пациентки не предъявляли, и незначительные расстройства были выявлены у них при ведении дневника мочеиспусканий.

Таблица 1

Параметры мочеиспускания у больных, включённых в исследование

Параметры мочеиспускания	ГДУ при поступлении		ОБ		IA	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	3-я группа	4-я группа
Средний балл, IPSS	14,2	2,1	12,1	3,2		
Средний объём мочеиспускания, мл	110,3	340,8	93,5	256,4		
Средняя частота мочеиспускания, раз/сут	15,5	4,4	18,1	6,7		

Эндоскопическая картина мочевого пузыря у больных с дизурическими явлениями, включённых в исследование, представляла собой отёк и участки гиперемии слизистой оболочки, шероховатость, зернистость и бугорковые образования слизистой

грязно-серого цвета диаметром 1-2 мм с венчиком гиперемии, буллёзный отёк в области устьев мочеточников (рис. 1). У больных без дизурии слизистая была преимущественно бледно-розового цвета, подчас трабекулярного характера.



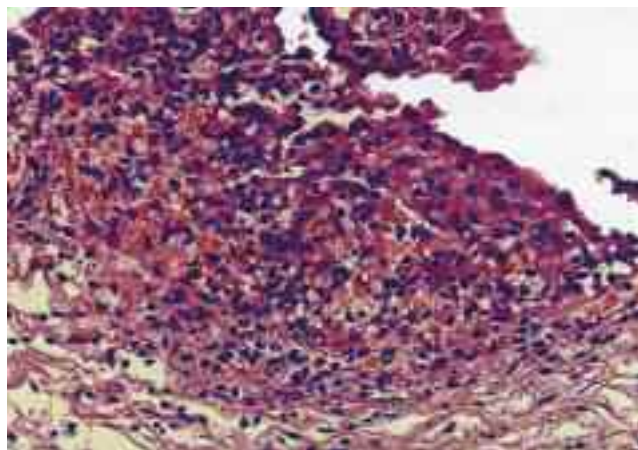
*Рис. 1. Эндоскопическая картина, подозрительная на туберкулёз мочевого пузыря: бугорковые высыпания с венчиком гиперемии, буллезный отёк в зоне устья мочеточника*

При микроскопическом исследовании наиболее значимой являлась визуализация характерных для туберкулёзного процесса специфических изменений в виде разновеликих гранулём, сливающихся между собой, эпителиоидно-гигантоклеточных (с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса и типа инородных тел), иногда с наличием лейкоцитов и формированием в центре казеозного некроза. По периферии гранулём формировался лимфоидно-клеточный вал (рис. 2).

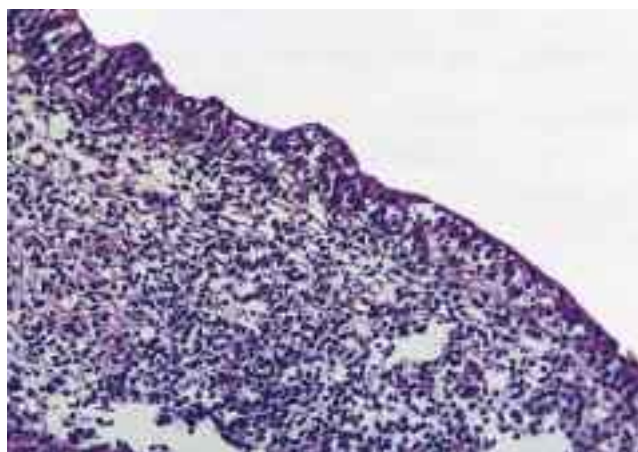


*Рис. 2. Туберкулёзное воспаление мочевого пузыря с обилием эпителиоидно-гигантоклеточных гранулём. Окраска гематоксилином и эозином, ×280*

Помимо специфического воспаления при туберкулёзном поражении мочевого пузыря, обычно выявляли и неспецифические морфологические изменения воспалительного и дистрофического характера. В слизистой оболочке отмечали полнокровные сосуды, отёк, периваскулярную инфильтрацию различного клеточного состава: лимфоидно-клеточную, макрофагально-лимфоидную, с примесью лейкоцитов и плазматических клеток. Переходный эпителий слизистой оболочки мочевого пузыря – с дистрофическими изменениями различной выраженности, атрофией, плоскоклеточной метаплазией (рис. 3 и 4). Использование ИГХ-метода исследования позволило обнаружить единичные микобактерии в макрофагах гранулём и собственной пластинке слизистой оболочки (рис. 5).



*Рис. 3. Вакуолизация клеток переходного эпителия; отёк, полнокровие и умеренно выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином, ×400*



*Рис. 4. Дистрофические изменения переходного эпителия, отёк и клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоидными клетками, гистиоцитами с примесью лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ×400*

У 21 женщины, поступившей во фтизиоурологическое отделение ТKB № 7 для проведения



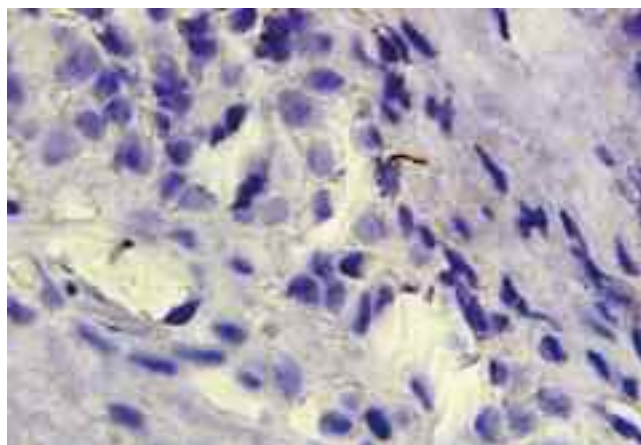


Рис. 5. Единичные МБТ в собственной пластинке слизистой оболочки. Иммуногистохимическое исследование, *M. tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1; Vector Lab* ( $\times 1000$ , иммерс.)

комплекса диагностических мероприятий, был выявлен туберкулёз органов мочевой системы. Диагноз был верифицирован на основании выявления

МБТ в моче у 10 (47,62%) больных, по результатам гистологического исследования операционного материала – у 6 (28,57%) больных и на основании положительного эффекта от терапии *ex juvantibus* – у 5 (23,81%) больных. У всех больных наблюдали мочевого синдром и рентгенологические изменения со стороны верхних мочевых путей, характерные для нефротуберкулёза (сглаженность сводов и размытость контуров отдельных чашечек, выключённые очаги деструкции почечной ткани различных размеров). Среди этих больных (в дальнейшем «диагностических») при поступлении у 11 (52,38%) женщин (1-я группа) имела место дизурия по ирритативному типу, что дало предпосылки предположить у них также туберкулёзный цистит. У оставшихся 10 (47,62%) женщин (2-я группа) симптомы нижних мочевых путей отсутствовали.

Среди «диагностических» больных с дизурией по ирритативному типу (1-я группа) туберкулёз мочевого пузыря был подтверждён гистологически у 1 больной, а методом ИГХ – у 7 (табл. 2).

Таблица 2

**Верификация туберкулёза мочевого пузыря у «диагностических» больных с подтверждённым в последующем диагнозом туберкулёза органов мочевой системы**

Дизурия по ирритативному типу	Метод верификации туберкулёза мочевого пузыря				p
	Гистологическое исследование		ИГХ		
	абс.	доля	абс.	доля	
Есть (1-я группа) n = 11	1	0,09	7	0,64	0,025
Нет (2-я группа) n = 10	0	0	1	0,1	1,000

Наибольший интерес для ИГХ-исследования представляли случаи с отсутствием типичного для туберкулёза гранулематозного воспаления. В слизистой оболочке отмечали мононуклеарную или полиморфно-клеточную инфильтрацию с последующим обнаружением микобактерий, которые чаще локализовались в цитоплазме макрофагов (рис. 6).

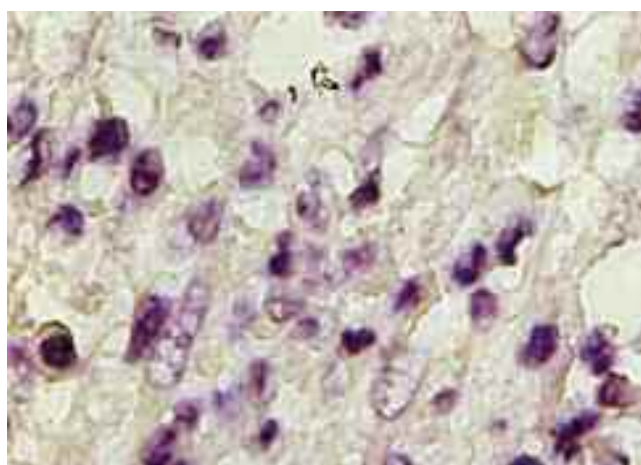


Рис. 6. Мелкие скопления МБТ в собственной пластинке слизистой оболочки. Иммуногистохимическое исследование, *M. tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1; Vector Lab* ( $\times 1000$ , иммерс.)

У «диагностических» больных без расстройств мочеиспускания (2-я группа сравнения) гистологических признаков туберкулёза в биоптатах слизистой мочевого пузыря не выявлено. Иммуногистохимическим методом в биоптате одной больной визуализированы единичные МБТ. В последующем у неё был выявлен поликавернозный нефротуберкулёз, осложнённый пионефрозом и паранефритом. Массивностью деструктивного процесса и бактериовыделения можно объяснить персистенцию МБТ в слизистой мочевого пузыря без клиники поражения мочевого пузыря.

Среди больных туберкулёзом органов мочевой системы, прошедших основной курс противотуберкулёзной терапии и поступивших в отделение для контрольного обследования, с сохраняющимися жалобами на учащённое, малыми порциями мочеиспускание (3-я группа), гистологически туберкулёз мочевого пузыря подтверждён у 2 пациенток. Иммуногистохимическим методом микобактерии выявлены у 9 больных (табл. 3), что не позволяло исключить специфический характер процесса. У больных без дизурии (4-я группа) туберкулёз мочевого пузыря не верифицирован.

Для туберкулёза мочевого пузыря характерна дизурия по ирритативному типу. Для оценки степени нарушений мочеиспускания как при первичном осмотре, так и в процессе динамического наблюдения следует широко использовать шкалу IPSS и дневник мочеиспускания.

Изучение биопсийного материала мочевого пузыря (эндовезикальной мультифокальной биопсии) с применением дополнительных гистологических окрасок и иммуногистохимического метода является важным моментом в дифференциальной диагностике поражений со сходной клинической и макроскопической картиной и позволяет верифицировать патологический процесс. Однако макроскопическая картина не носит строго патогномичного характера, и туберкулёзный цистит необходимо морфологически дифференцировать с различными злокачественными опухолями, лейкоплакией, малакоплакией и разнообразными формами циститов.

Следует отметить, что в силу малых размеров биоптатов, получаемых при традиционной щипковой эндовезикальной биопсии, гистологически не всегда удаётся выявить специфические туберкулёзные изменения. В случаях отсутствия типичной морфологической картины туберкулёзного воспаления выявление микобактерий иммуногистохимическим методом позволяет предположить специфический характер процесса.

Таким образом, иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря можно считать перспективным для диагностики туберкулёзного цистита. Иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря следует включить в комплекс обследования «диагностических» больных и больных с установленным диагнозом туберкулёза органов мочевой системы, особенно при возникновении или усугублении у этих пациентов дизурии по ирритативному типу.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Зюзя Юлия Рашидовна**

*Фтизиопатологоанатомический центр*

*при ТКБ № 7 Департамента Здравоохранения г. Москвы,*

*кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом.*

*107061, г. Москва, ул. Большая Черкизовская, д.5, корп. 3, кв. 95.*

*Тел.: 8 (499) 268-25-26.*

*E-mail: zuzaju@mail.ru.*

1. *Богин Ю. Б., Мочалова Т. П., Каргин А. М., Васильевская Л. Г.* Диагностика нефротуберкулёза в современных условиях // Труды Всероссийской научно-практической конференции «Внелёгочный туберкулёз – актуальная проблема здравоохранения». – СПб., 1997. – С. 29.

2. *Глузман Д. Ф., Склярченко Л. М., Надгорная В. А., Крачок И. А.* Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. – Киев: Морнион. – 2003. – 155 с.

3. *Зубань О. Н., Комяков Б. К., Биспен А. В. и др.* Оперативное лечение больных с микроцистисом туберкулёзной и иной этиологии // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 50-54.

4. *Зубань О. Н., Ягафарова Р. К., Виноградова Т. И.* Диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефротуберкулёзом // Урология. – 2006. – № 5. – С. 37-45.

5. *Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В.* Туберкулёз мочевого пузыря: диагностика и лечение // Урология. – 2006. – № 3. – С. 61-66.

6. *Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В.* Этиопатогенетическая терапия больных туберкулёзом мочевого пузыря // Врачебное сословие. № 7. – 2005. – С. 14-16.

7. *Нерсисян А. А., Меркурьева Я. А., Ларюшин С. И. и др.* Инвалидизация больных урогенитальным туберкулёзом // Пробл. туб. – 2005. – № 8. – С. 32-35.

8. *Фрейдювич А. И.* Клиническая фтизиоурология. – М.: Медицина, 2002. – 304 с.

9. *Чужов А. Л., Беллендир Э. Н.* Туберкулёз и другие микобактериальные инфекции кожи. – СПб: ЭЛБИ-СПб. – 2007. – 127 с.

10. *Шапиро А. Л., Витер В. И.* Цистоскопия и эндовезикальная биопсия при туберкулёзе почки // Урология и нефрология. – 1989. – № 1. – С. 12-15.

11. *Эллиниди В. Н., Ариэль Б. М., Самусенко И. А., Туголукова Л. В.* Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулёза // Арх. пат. – 2007. – № 5. – С. 36-38.

12. *Benchekroun A., Lachkar A., Soumana A. et al.* Urogenital tuberculosis. 80 cases // Ann. Urol (Paris). – 1998. – Vol. 32, № 2. – P. 89-94.

13. *Hemal A. K., Gupta N. P., Rajeev T. P. et al.* Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture // Urology. – 2000. – 56, № 4. – P. 570-574.

14. *Khanna P. C., Kukreja K. U., Merchant S. A., Farooq M.* Virtual cystoscopy: reality in imaging of bladder tuberculosis // J. Postgrad Med. – 2006. – 52, № 1. – P. 35-37.

15. *Ulrichs T., Lefman M., Reich M. et al.* Modified immunohistochemical staining allows detection of Ziel – Neelsen – negative *Mycobacterium tuberculosis* organisms and their precise localization in human tissue // J. Pathol. – 2005. – Vol. 205. – P. 633-640.

Поступила 18.02.2010