

ЯТРОГЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

[Д. П. Холтобин¹, Е. В. Кульчавеня^{1,2}](#)

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России (г. Новосибирск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск)

Вакцина BCG (Bacille bilie' Calmette-Gue'rin) названа по имени ее создателей Альбера Кальметта (Albert Calmett) и Камилла Герена (C. Gue'rin). На базе экспериментальных данных ими была создана собственная концепция первичного инфицирования и противотуберкулезного иммунитета. В 1976 году Morales впервые применил инстилляцию 100 мг вакцины BCG больному раком мочевого пузыря, и с тех пор этот метод лечения получил широкое распространение. Однако BCG-терапия имеет ограниченные показания. В случае опухоли с низкой вероятностью прогрессии и рецидива риск развития осложнений превышает возможную пользу. Напротив, у пациентов с опухолью, имеющей тенденцию к прогрессированию, и при невозможности выполнения им радикальной цистэктомии следует после курса внутривезикулярной химиотерапии начать поддерживающую BCG-терапию. Побочные реакции могут быть местными, со стороны мочевого пузыря, и системными. Высокий уровень осложнений является фактором, сдерживающим широкое применение BCG-терапии. Было зарегистрировано 10 случаев смертельного исхода от сепсиса или анафилактической реакции после применения вакцины BCG. Эти случаи были обусловлены массивной бактериемией, связанной с травматической катетеризацией или недавней резекцией мочевого пузыря. Нами описан случай развития туберкулёза мочевого пузыря после курса инстилляций BCG.

Ключевые слова: туберкулез, мочевого пузыря, БЦЖ.

Кульчавеня Екатерина Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры туберкулёза ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза», рабочий телефон: 8 (383) 203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович — аспирант ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза», рабочий телефон: 8 (383) 203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

Туберкулёз мочеполовой системы более чем в половине случаев осложняется поражением мочевого пузыря [1]; несвоевременная диагностика и/или отсутствие патогенетической терапии приводят к развитию микроцистиса, сморщиванию мочевого пузыря вплоть до полной его облитерации. Как известно, туберкулёз — антропозоонозное заболевание. Взаимное заражение человека и животных, преимущественно крупного рогатого скота,

происходит через микобактерию бычьего вида — *M. bovis*. В 80-х годах прошлого столетия 16 % случаев нефротуберкулёза были вызваны *M. bovis*; в последние годы выявляемость бычьего вида свелась к спорадическим случаям.

В 70-х годах прошлого столетия Zbar B. et al. [10] обнаружили противоопухолевый ответ в месте введения вакцины BCG — искусственно выведенного штамма микобактерии туберкулёза бычьего вида, названного по имени его создателей A. Calmett и C. Guérin и применяемого для вакцинации детей и подростков. В 1976 году Morales впервые применил инстилляцию 100 мг вакцины BCG больному раком мочевого пузыря [7], и с тех пор этот метод лечения получил очень широкое распространение. Проведено несколько мета-анализов по оценке эффективности BCG-терапии при раке мочевого пузыря Ta—T1. В одних с уровнем доказательности 1a подчеркивается преимущество BCG-терапии после трансуретральной резекции (ТУР) по сравнению с только ТУР или ТУР в сочетании с химиотерапией в отношении рецидива [3, 8]. Два других мета-анализа [2, 9] показали, что BCG предотвращает или, по крайней мере, отдалает риск прогрессии опухоли (уровень доказательности 1a). Однако наряду с положительными результатами было отмечено и много осложнений, вплоть до летальных исходов [4–6].

Приводим пример развития туберкулёза мочевого пузыря, вызванного *M. bovis*. Больной Б.А.И., 50 лет. В 2003 году был диагностирован поверхностный переходно-клеточный рак мочевого пузыря, по поводу чего выполнена ТУР; адьювантная терапия не проводилась. При контрольной цистоскопии в 2004 году установлен рецидив опухоли в виде 4-х отдельных образований. Была повторно выполнена ТУР мочевого пузыря, (патоморфологически — переходно-клеточный рак без инвазии в мышечный слой), после чего пациент у онкоуролога не наблюдался.

В марте 2010 года в связи с макрогематурией госпитализирован в урологическое отделение. Цистоскопически выявлены множественные (больше 10) ворсинчатые образования от 5 до 20 мм в диаметре. Вновь выполнена ТУР мочевого пузыря с однократной внутрипузырной инстилляцией митомицина в дозе 40 мг. Гистологическое заключение: высоко дифференцированный переходно-клеточный рак без инвазии в мышечный слой. Через 4 недели после операции больному была начата BCG-терапия вакциной имурон в дозе 100 мг еженедельно. После 3-й инстилляции у больного появилась дизурия, повысилась температура до 38,5о. Пациенту был назначен левофлоксацин. Через неделю температура нормализовалась, однако учащённое болезненное мочеиспускание с интервалом до 30 мин сохранялось; максимальный объем выделенной мочи не превышал 50 мл. В августе 2010 года при цистоскопии обнаружена язва слизистой мочевого пузыря, просовидные бугорки; картину расценили как туберкулёз мочевого пузыря, было рекомендовано лечение у фтизиоуролога. Однако у больного развился острый инфаркт миокарда, по поводу чего в кардиологическом отделении было выполнено стентирование коронарных артерий; и только 7.09.2010 пациент поступил в отделение внелёгочных форм ННИИТ.

При поступлении предъявлял жалобы на частое болезненное мочеиспускание днём и ночью. Комплексное обследование выявило пиурию, гематурию, умеренную анемию. Функциональные показатели печени и почек были в пределах нормы. ПСА — 0,3 нг/мл. На обзорной и экскреторной урограммах в проекции лоханки правой почки определялся камень 15 × 10 мм, отмечалось замедление экскреции контраста справа, гидронефроз 2-й степени справа. Деструктивных изменений не выявлено. Восходящая цистография — ёмкость мочевого пузыря 50 мл, активный пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева. Микобактериурия не подтверждена ни культуральным методом, ни скопически, ни методом ПЦР-диагностики. Атипические клетки в моче также не выявлены.

На основании имеющихся жалоб, анамнеза, результатов объективного осмотра, рентгенологических, эндоскопических и лабораторных методов больному установлен диагноз: рак мочевого пузыря T1N0M0G1, состояние после ТУР мочевого пузыря и внутривезикулярной иммунотерапии вакциной имунон. Мочекаменная болезнь, камень правой почки. Вторичный хронический неспецифический пиелонефрит справа, гидронефроз 2-й степени справа. Туберкулез мочевого пузыря 4-й степени, микроцистис. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева. МБТ—.

Больному проводилась терапия рифампицином, изониазидом, пиперазидом и циклосерином на протяжении 4-х месяцев. На фоне лечения был купирован болевой синдром, но учащённое мочеиспускание малыми порциями сохранялось. Максимальная ёмкость мочевого пузыря по-прежнему не превышала 50 мл.

23.01.2011 кардиохирург разрешил системную анестезию, и 24.01.2011 больному одномоментно были выполнены пиелолитотомия справа, радикальная цистпростатэктомия, илеоцистопластика по Штудеру, аппендэктомия. Операция проходила стандартно, из особенностей отмечен выраженный рубцовый процесс в малом тазу. На рис. 1–4 представлены макро- и микропрепараты пациента Б.А.И.

Общее патоморфологическое заключение: слизистая мочевого пузыря выстлана переходным эпителием, местами одно-двурядным эпителием. Резко выражен отек и гиперемия, кровоизлияния в слизистом слое. В слизистом и подслизистом слое — диффузная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, лимфоидные скопления типа фолликулов. Сосочковое образование полностью повторяет строение слизистой. В стенке мочевого пузыря резко выражен склероз всех слоев, мышечный слой частично фрагментирован, мышечные пучки мелкие с широкими прослойками коллагеновых волокон. В предстательной железе картина хронического неспецифического простатита с очаговой, местами выраженной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией стромы вокруг протоков. Часть протоков заполнена лейкоцитами. Выражен склероз стромы с облитерацией протоков, часть их кистовидно расширены. Гранулёматоз аппендикса. Гранулёма из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа клеток Пирогова-Лангханса в герминативном центре лимфоидного фолликула.

Таким образом, проведение ВСГ-терапии спровоцировало развитие не только локального туберкулёза, но и генерализованного, что выразилось в формировании туберкулёза аппендикса. Однако патоморфологических признаков ни рака, ни туберкулёза в мочевом пузыре найдено не было.

Больной осмотрен через 2 месяца после операции. Ёмкость сформированного искусственного мочевого пузыря 400 мл, мочеиспускание свободное. Дневное удержание мочи полностью, ночью периодически отмечает явления инконтиненции.



Рис. 1. Удалённый мочевой пузырь и предстательная железа Б.А.И. на разрезе. Диаметр полости мочевого пузыря 4,5 см, стенки толстые. Слизистая красноватого цвета с кровоизлияниями. В области дна мочевого пузыря сосочковое образование размером 0,3 × 0,5 см. Предстательная железа серого цвета, плотная, ad oculus не изменена

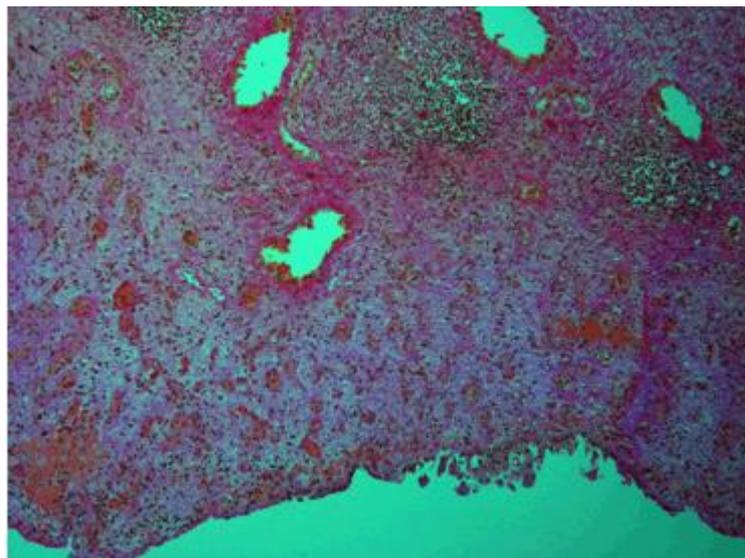


Рис. 2. Хронический эрозивный цистит. Внизу — эрозия обширной зоны слизистой мочевого пузыря. В собственной пластинке — неоангиогенез (грануляционная ткань), отек и начинающийся коллагеновый фиброз. Глубже (верхняя зона) — очаговая мононуклеарная воспалительная инфильтрация с формированием лимфоидных агрегатов, более грубый фиброз. Ув. 120, окраска по ван Гизону

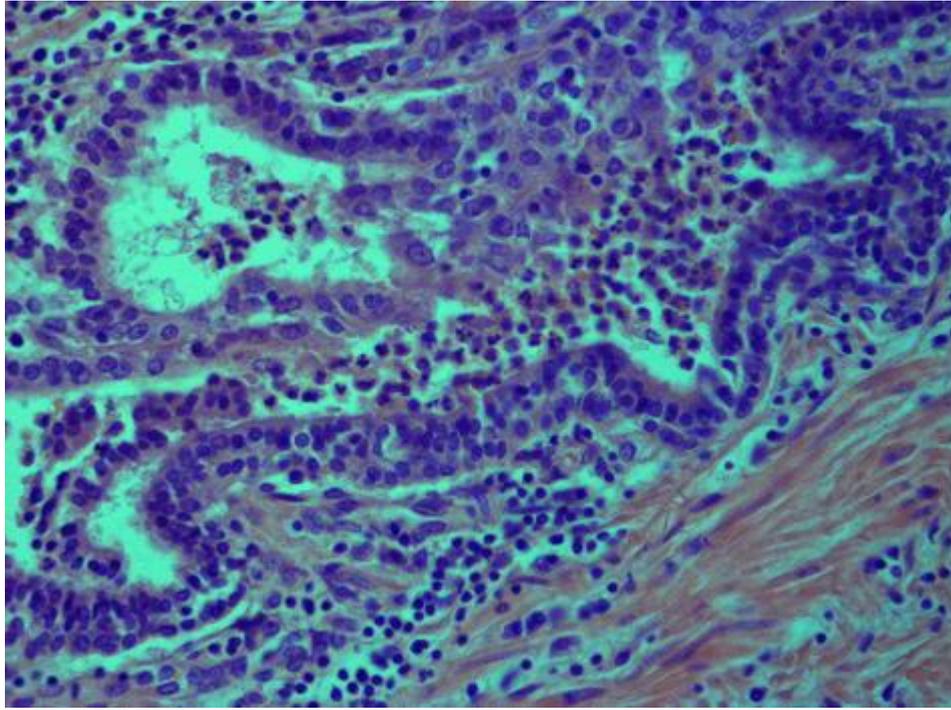


Рис. 3. Предстательная железа: полиморфноклеточная инфильтрация интерстиция простаты, скопления лейкоцитов в расширенных просветах желез. Ув. 600, окраска гематоксилином и эозином

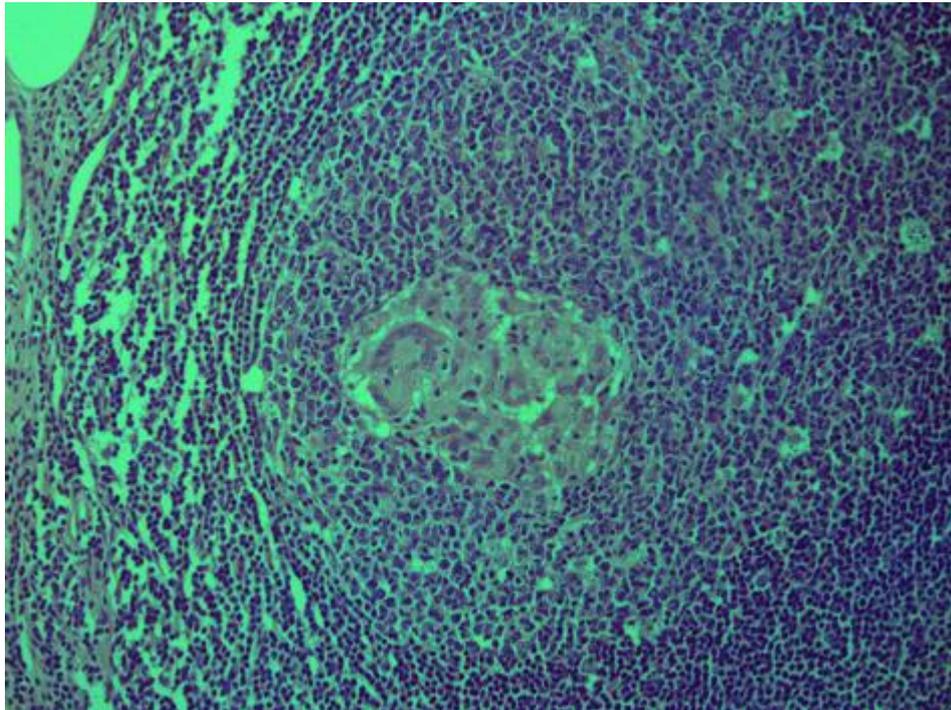


Рис. 4. Гранулематоз аппендикса. Гранулема из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа клеток Пирогова-Лангханса в герминативном центре лимфоидного фолликула. Ув. 600, окраска гематоксилином и эозином

Обсуждение. При определённых условиях (наличие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, замедление репаративных процессов, нарушение целостности и функциональной полноценности слизистой оболочки мочевого пузыря) происходит абсорбция возбудителя, и развивается изолированный туберкулёз

мочевого пузыря — первичный очаг инфекции. Неблагоприятные предпосылки и особенности макроорганизма могут привести к распространению туберкулёза — в первую очередь на предстательную железу, органы брюшной полости, региональные лимфатические узлы; в отдельных случаях возможна генерализация инфекции с фатальным исходом.

Таким образом, необходимо взвешенно подходить к отбору больных на BCG-терапию, строго учитывать все противопоказания, тщательно соблюдать технологию инстилляций и осуществлять наблюдение за пациентом во время лечения.

Список литературы

1. Кульчавеня Е. В. Атлас туберкулеза мочеполовой системы и других внелегочных локализаций / Е. В. Кульчавеня, П. Н. Филимонов, О. П. Швецова. — Новосибирск : «Тираж-Сибирь», 2007. — 78 с.
2. Bohle A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer : formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression / A. Bohle, P. R. Bock // *Urology*. — 2004. — April. — Vol. 3 (4). — P. 682–687.
3. Bohle A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer : a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity / A. Bohle, D. Jocham, P. R. Bock // *Journal d'urologie*. — 2003. — January. — Vol. 169 (1). — P. 90–95.
4. Foster D. R. Miliary tuberculosis following intravesical BCG treatment / D. R. Foster // *The British journal of radiology*. — 1997. — April. — Vol. 70 (832). — 429 p.
5. Gupta R. C. Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy / R. C. Gupta, R. Jr. Lavengood, J. P. Smith // *Diseases of the chest*. — 1988. — December. — Vol. 94 (6). — P. 1296–1298.
6. Hughes R. A. Arthritis associated with adjuvant mycobacterial treatment for carcinoma of the bladder / R. A. Hughes, S. A. Allard, R. N. Maini // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1989. — May. — Vol. 48 (5). — P. 432–434.
7. Morales A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors / A. Morales, D. Eiding, A. W. Bruce // *Journal d'urologie*. — 1976. — August. — Vol. 116 (2). — P. 180–3.
8. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer / M. D. Shelley, H. Kynaston, J. Court [et al.] // *BJU international*. — 2001. — August. — Vol. 88 (3). — P. 209–216.
9. Sylvester R. J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials / R. J. Sylvester, A. P. van der Meijden, D. L. Lamm // *Journal d'urologie*. — 2002. — November. — Vol. 168 (5). — P. 1964–70.
10. Tumor immunity produced by the intradermal inoculation of living tumor cells and living *Mycobacterium bovis* (strain BCG) / B. Zbar, I. Bernstein, T. Tanaka, H. J. Rapp // *Science*. — 1970. — December. — Vol. 11, N 170 (963). — P. 1217–8.

IATROGENIC TUBERCULOSIS OF URINARY BLADDER

D. P. Kholto bin¹, E. V. Kulchavenya^{1,2}

¹*FBHE Novosibirsk SRI of tuberculosis Minhealthsocdevelopment (Novosibirsk c.)*

²*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

BCG vaccine (Bacille bilie' Calmette-Gue'rin) is named after its creators Albert Kalmetta (Albert Calmett) and Camilla Gerena (C. Gue'rin). On the basis of experimental data they created their own concept of primary infection and antitubercular immunity. In 1976 Morales for the first time applied instillation of 100 mg of BCG vaccine to patient with cancer of urinary bladder, and this method of treatment has been widely used since that time. However BCG therapy has limited indications. The risk of complications development exceeds the possible advantage in case of tumor with low probability of progression and recurrence. But BCG supporting therapy should be performed after intravesical chemotherapy at patients with tumor tending to progressing, and at impossibility of radical cystectomy. Concurrent reaction can be local concerning urinary bladder and systemic. High level of complications is constraining factor for wide usage of BCG therapy. 10 fatal cases from sepsis or anaphylactic reaction were registered after application of BCG vaccine. These cases were determined by the massive bacteremia connected with traumatic catheterization or recent resection of urinary bladder. We described the case of development of tuberculosis of urinary bladder after BCG instillations course.

Keywords: tuberculosis, urinary bladder, BCG.

About authors:

Kulchavenya Ekaterina Valeryevna — doctor of medical sciences, professor of tuberculosis chair of FAT & PDD at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», chief research officer, head of urology department at FBHE Novosibirsk SRI of tuberculosisMinhealthsocdevelopment, office phone: 8 (383) 203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

Holtobin Denis Petrovitch — post-graduate student of at FBHE Novosibirsk SRI of tuberculosisMinhealthsocdevelopment, office number: 8 (383) 203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

List of the Literature:

1. Kulchavenya E. V. Atlas of tuberculosis of urinogenital system and other extra pulmonary localizations / E. V. Kulchavenya, P. N. Filimonov, O. P. Shvetsova. — Novosibirsk: «Circulation Siberia», 2007. — 78 P.
2. Bohle A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer : formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression / A. Bohle, P. R. Bock // Urology. — 2004. — April. — Vol. 3 (4). — P. 682–687.
3. Bohle A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer : a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and

- toxicity / A. Bohle, D. Jocham, P. R. Bock // *Journal d'urologie*. — 2003. — January. — Vol. 169 (1). — P. 90–95.
4. Foster D. R. Miliary tuberculosis following intravesical BCG treatment / D. R. Foster // *The British journal of radiology*. — 1997. — April. — Vol. 70 (832). — 429 p.
 5. Gupta R. C. Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy / R. C. Gupta, R. Jr. Lavengood, J. P. Smith // *Diseases of the chest*. — 1988. — December. — Vol. 94 (6). — P. 1296–1298.
 6. Hughes R. A. Arthritis associated with adjuvant mycobacterial treatment for carcinoma of the bladder / R. A. Hughes, S. A. Allard, R. N. Maini // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1989. — May. — Vol. 48 (5). — P. 432–434.
 7. Morales A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors / A. Morales, D. Eidinger, A. W. Bruce // *Journal d'urologie*. — 1976. — August. — Vol. 116 (2). — P. 180–3.
 8. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer / M. D. Shelley, H. Kynaston, J. Court [et al.] // *BJU international*. — 2001. — August. — Vol. 88 (3). — P. 209–216.
 9. Sylvester R. J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials / R. J. Sylvester, A. P. van der Meijden, D. L. Lamm // *Journal d'urologie*. — 2002. — November. — Vol. 168 (5). — P. 1964–70.
 10. Tumor immunity produced by the intradermal inoculation of living tumor cells and living *Mycobacterium bovis* (strain BCG) / B. Zbar, I. Bernstein, T. Tanaka, H. J. Rapp // *Science*. — 1970. — December. — Vol. 11, N 170 (963). — P. 1217–8.