

## РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

С.А. Семенов<sup>1</sup>, Н.Ю. Семенова<sup>1,2</sup>, К.Х. Чибиров<sup>1</sup>, Г.А. Раскин<sup>1,3</sup>, А.Н. Муравьев<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия.

### Immunohistochemical diagnosis of urinary bladder tuberculosis

S.A. Semenov<sup>1</sup>, N.Yu. Semenova<sup>1,2</sup>, K.Kh. Chibirov<sup>1</sup>, G.A. Raskin<sup>1,3</sup>, A.N. Muraviev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Science Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Диагностика туберкулеза мочевого пузыря основывается на патоморфологической верификации. При рутинном гистологическом исследовании может выявляться гранулематозное воспаление, о характере которого без применения дополнительных методик достоверно говорить нельзя.

Целью исследования являлась оценка эффективности комплексного иммуногистохимического (ИГХ) исследования в диагностике туберкулеза мочевого пузыря.

Нами проведено микроскопическое исследование операционного материала от 21 пациента с резекцией мочевого пузыря в связи с нефротуберкулезом. У 2 больных специфические изменения в тканях мочевого пузыря выявлены при рутинном гистологическом исследовании, при ИГХ диагностике с антителами к микобактерии туберкулеза (МБТ) положительная реакция отмечена у 5 больных. Исследование функции нижних мочевых путей в отдаленном послеоперационном периоде показало, что у больных с выявлением антигена МБТ отмечается клинически значимая хроническая задержка мочеиспускания, а также увеличение степени расстройств мочеиспускания, оцененных с помощью опросника IPSS-QoL.

Таким образом, применение ИГХ метода в комплексе со стандартным гистологическим исследованием может повысить выявляемость туберкулеза мочевого пузыря, а также может быть одним из прогностических факторов отдаленных результатов хирургического лечения микроцистиса.

**Ключевые слова:** туберкулез мочевого пузыря, туберкулез мочеполовой системы, иммуногистохимический метод исследования.

### Введение

Туберкулез мочеполовой системы занимает первое место в структуре внелегочного туберкулеза в странах с высоким уровнем заболеваемости и на 3-м — в странах, благополучных по туберкулезу [1].

### Abstract

Diagnostics of urinary bladder tuberculosis bases on pathological verification. Standard histological staining (hematoxylin–eosin) reveals glaucomatous inflammation, but cannot estimate its etiology.

Aim of our study was to evaluate the role of complex immunohistochemical method in diagnostic of tuberculosis infection in bladder.

Our study included 21 histological specimen of the resected bladder in case of nephrotuberculosis. Standard histological examination revealed specific changes in bladder tissue only in 2 cases, while immunohistochemical method with antibodies to Mycobacterium tuberculosis (MBT) demonstrated positive reaction at 5 patients. Investigation of lower urinary tract function in late postoperative period showed that patients with positive anti-MBT reaction had clinically significant chronic urinary retention, as well as their degree of urinary disorders assessed using a questionnaire IPSS-QoL was higher.

Thus, the use of IHC method in combination with standard histological examination improves diagnostics of urinary bladder tuberculosis, and it may serve the predictor of long-term results of surgical treatment of microcystitis.

**Key words:** urinary bladder tuberculosis, genitourinary tuberculosis, immunohistochemical method.

Несмотря на достижения современной медицины, до 80% случаев нефротуберкулеза диагностируется в поздних и запущенных стадиях, что приводит к высокой (до 36,4%) доле инвалидизации [2]. В трети случаев её причиной при туберкулезе мочевой

системы является микроцистис [3]. Диагностика туберкулеза мочевого пузыря зачастую основывается на результатах патоморфологического исследования [4]. Эндоскопический метод, дополненный биопсией, является ведущим в диагностике заболеваний мочевого пузыря. Мультифокусная биопсия с последующим исследованием операционного материала позволяет повысить частоту выявления нефротуберкулеза от 18% до 45% [5]. Однако отношение ведущих специалистов к стандартному гистологическому исследованию биоптатов слизистой мочевого пузыря при туберкулезе мочевого пузыря системы неоднозначно. С одной стороны, выявление специфических изменений стенки мочевого пузыря и кислотоустойчивых микобактерий подтверждают диагноз нефротуберкулеза и туберкулеза мочевого пузыря [4]. С другой стороны, в силу возможного изменения патогенности и тинкториальных свойств микобактерий туберкулеза (МБТ) и иммунологического статуса макроорганизма результаты гистологических исследований биоптата далеко не всегда позволяют подтвердить и в то же время опровергнуть диагноз [6–8]. Изменения в стенке мочевого пузыря, характерные для туберкулезного воспаления при окраске гематоксилином-эозином, выявляются крайне редко, это связывают с предшествующей длительной противотуберкулезной терапией [9]. При микроскопическом исследовании наиболее значимым является обнаружение характерных для туберкулезного процесса гранул. Зачастую морфологу приходится сталкиваться с неспецифическими изменениями воспалительного и дистрофического характера. Картина туберкулезного воспаления в биоптатах мочевого пузыря при рутинном исследовании, по мнению различных авторов, выявляется у 17,3–54,0% больных нефротуберкулезом с симптомами нижних мочевых путей [8–10]. Наиболее широко во всем мире для выявления микобактерий в тканях используется окраска карболовым фуксином по методу Циля – Нильсена (Ц–Н), однако и она зачастую оказывается недостаточно информативной [4]. В связи с низкой чувствительностью стандартных гистологических методов выявления МБТ в последнее время стали появляться единичные работы по применению ИГХ исследования в диагностике туберкулезной инфекции, большинство из которых направлены на дифференциальную диагностику туберкулеза легких. Установлено, что ИГХ способ обнаружения микобактерий значительно (до 80–85% случаев) расширяет возможности их выявления [3], в то время как изучение мазков мокроты при окраске по Ц–Н позволяет визуализировать возбудителя в 40–45% исследований [11].

Современные ИГХ методы, применяемые в морфологической диагностике, позволяют определять родовую принадлежность возбудителя. По-

мимо выявления антигенов МБТ, ИГХ позволяет выявлять факторы, участвующие в становлении и развитии воспалительной реакции. Известно, что распознавание микроорганизмов и последующий сигналинг — это важная функция клеток иммунной системы первого звена, которая координирует и запускает иммунный ответ [12]. Различные микроорганизмы характеризуются характерными лигандами со специфическим расположением ключевых молекул, которые распознаются pattern recognition receptors (PRR). PRR экспрессируются во многих клетках, включая эпителиальные, фибробласты, лейкоциты. Другое название PRR — это toll-like рецепторы (TLR), которые распознают микроорганизмы, от простейших до вирусов [13].

Было идентифицировано 12 членов семейства TLR, каждый из которых активирует уникальный набор генов. Уже в 1999 г. было показано, что TLR2 и TLR4 способны распознать ряд инфекционных патогенов, в том числе запускают микобактерия-ассоциированный внутриклеточный сигналинг, и их сверхэкспрессия выявлялась у больных туберкулезом [14, 15]. В опытах на животных показано, что инициация TLR 2 является определяющим в активации иммунного ответа и формирования гранулем, тогда как роль другого рецептора — TLR 4, выражена в меньшей степени [16, 17]. При оценке распределения TLR в гранулах оказалось, что TLR2 и TLR4 экспрессируются как в иммунных клетках (лимфоциты, миелоидные клетки), так и в неиммунных (эпителий, пневмоциты 2 типа, перитциты) [18].

Литературных данных по иммуногистохимическому исследованию с использованием таких антител, как anti-МБТ, TLR2, TLR4 в изучении патогенеза туберкулеза мочевого пузыря и связи с клинической картиной нами не найдено.

**Цель исследования** — оценить роль комплексного иммуногистохимического исследования в диагностике туберкулеза мочевого пузыря.

#### Материалы и методы

Исследован гистологический материал, полученный после резекции мочевого пузыря у 21 больного туберкулезом мочевой системы, осложнившимся микроцистисом. Распределение больных по полу — 17 (80%) мужчин и 4 (20%) женщины, возраст составил от 21 до 70 лет, в среднем —  $52 \pm 3,0$  года.

Всем больным выполнялась супратригональная резекция мочевого пузыря с увеличительной илеоцистопластикой. Полученный препарат мочевого пузыря фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, проводили по стандартной методике, готовили гистологические срезы толщиной 4 микрона, окрашивали гематоксилином и эозином

и по методу Ц – Н. После этого выполнялось иммуногистохимическое исследование по стандартной методике. В качестве первых антител использовали к TLR2 (abcam, клон ab9100, разведение 1:200), TLR4 (abcam, клон ab47093-100, разведение 1:200), микобактерии туберкулеза (поликлональное кроличье антитело, фирма Vector, разведение 1:5000). Выявление реакции осуществлялась при помощи системы визуализации EnVision, в качестве хромогена использовался диаминобензидин.

Все больные, вошедшие в исследование, разделены на две группы. В первую группу вошло 2 больных (9,5%), у которых при стандартном гистологическом исследовании в препарате резецированного мочевого пузыря выявлены гранулемы туберкулезного типа. Во вторую группу – остальные 19 человек (90,5%), у которых в микропрепаратах определялись неспецифические изменения. Диагноз нефротуберкулеза у данных больных установлен на основании: гистологической верификации – специфические изменения, выявленные в удаленной почке – 7 пациентов, положительного роста МБТ в моче – 1 пациент, на основании клинических, лабораторных и рентгенологических данных – 11 пациентов.

Для определения степени нарушения мочеиспускания у всех больных оценивали объем остаточной мочи, заполнялась специализированная шкала IPSS-QoI, которая состоит из 7 вопросов, характеризующих степень расстройства мочеиспускания, восьмой вопрос – качество жизни пациента, возникшее в связи с наличием у него расстройств мочеиспускания. Комплексная оценка расстройств мочеиспускания проводилась через 12 месяцев после хирургического лечения.

Статистические методы анализа результатов исследования. Полученные в процессе исследования клинические результаты анализировались с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 9). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп),  $\chi^2$  Пирсона, одно- и двухстороннего критерия Фишера. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона [19].

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $P < 0,05$ . При этом устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных изменений нами формулировался тогда, когда мы имели сходные по сути результаты по всему набору применявшихся критериев.

## Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании препаратов мочевого пузыря 1-й группы в подслизистом слое определяются эпителиоидноклеточные гранулемы, с гигантскими клетками Лангханса, что соответствует картине гранулематозного туберкулезного воспаления. При окраске по Цилю – Нильсену кислото-устойчивые бактерии не определяются. Диагноз «Туберкулез мочевой системы» в 1-й группе установлен на основании: у первого больного выполнена нефрэктомия по поводу поликавернозного туберкулеза почек с последующей гистологической верификацией диагноза, у второго больного имел место положительный рост микобактерий туберкулеза в моче и гистологически верифицированный туберкулезный эпидидимит.

У больных 2-й группы в препаратах мочевого пузыря выявлялось хроническое воспаление разной степени выраженности, которое характеризовалось наличием смешанной макрофагально-, плазмоцитарно-, лимфоидной инфильтрацией, с выраженными склеротическими изменениями. При окраске по Ц – Н кислото-устойчивые бактерии выявлены в двух случаях (палочки и кокковидные структуры).

При проведении ИГХ исследования в первой группе во всех двух случаях выявлена положительная реакция на anti-МБТ (рис. 1) и TLR4, которая определялась в различных клетках: многоядерных гистиоцитах (рис. 2), лимфоцитах, макрофагах (рис. 3) – разной степени выраженности. Реакции на TLR2 не было ни в одном случае. Положительная ИГХ реакция на anti-МБТ и TLR4 показывает, что применение данных антител в дополнении к рутинному гистологическому исследованию возможно при туберкулезном воспалении мочевого пузыря.

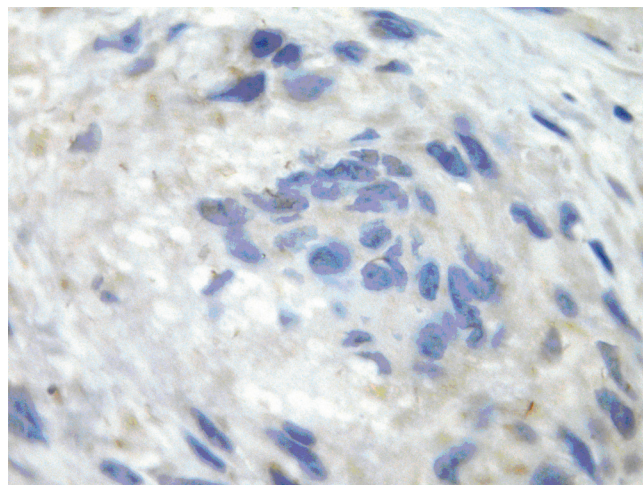
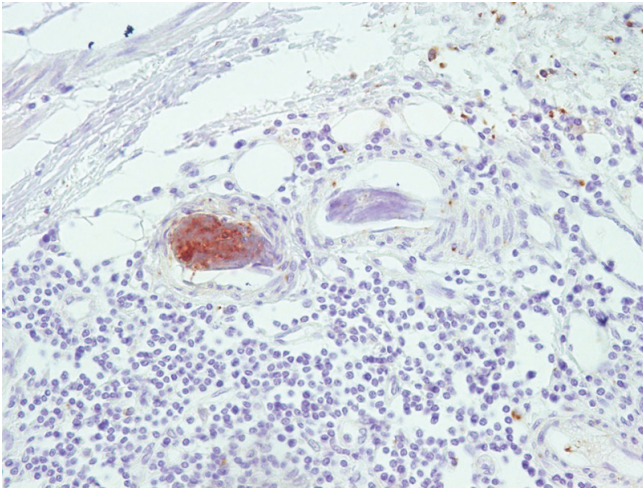
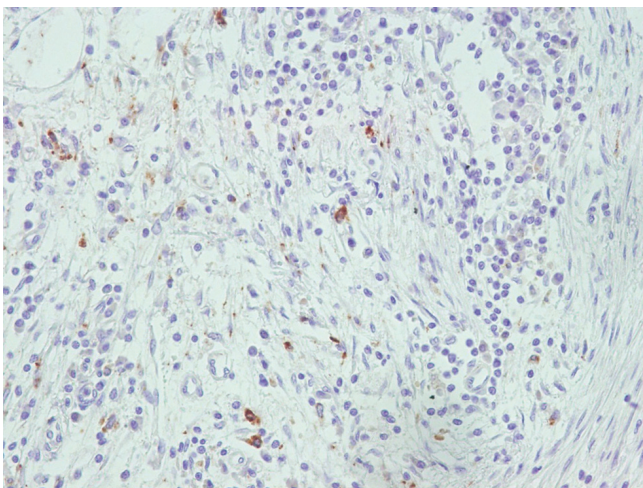


Рис. 1. Положительная реакция на anti-МБТ при иммуногистохимическом исследовании. Ув.  $\times 400$



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование TLR4. Позитивная цитоплазматическая реакция в многоядерном гистиоците. Ув. ×400



**Рис. 3.** Иммуногистохимическое исследование TLR4. Позитивная цитоплазматическая реакция в макрофагах. Ув. ×400

Во второй группе реакции на anti-МБТ выявила у 3 больных преимущественно в макрофагах, у 2 из них выявлены кислото-устойчивые бактерии при окраске по Ц – Н. Реакция на TLR2 отмечена у 1 больного, на TLR4 – у 7 больных, которые также преимущественно выявлялись в макрофагах. Одновременной реакции в одном препарате anti-МБТ, TLR2 и TLR4 отмечено не было. В зависимости от метода установки диагноза нефротуберкулеза распределение антител приведено в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что маркер воспаления TLR2, как и в 1-й группе, обладает наименьшей информативной ценностью. Отрицательная реакция по всем трем антителам может свидетельствовать о невозможности судить об этиологии формирования малого мочевого пузыря. Реакция anti-МБТ

отмечена у 2 больных с гистологически верифицированным нефротуберкулезом и одного – с положительным ростом МБТ в моче.

Таблица 1

**Распределение TLR2, TLR4 и anti-МБТ в зависимости от способа постановки диагноза нефротуберкулеза и результатов ИГХ во 2-й группе**

ИГХ	Положительный рост МБТ в моче n = 2	Гистологическая верификация после нефрэктомии n = 7	Клинико-рентгенологически n = 10
Anti-МБТ	1	2	0
TLR2	0	0	1
TLR4	0	4	3
Нет реакции антител	1	1	6

При анализе результатов диагностики туберкулеза мочевого пузыря мы видим, что положительная реакция на anti-МБТ имела место в 23,8% случаев (5 больных), тогда как при стандартном гистологическом исследовании туберкулезное воспаление выявлено только у 2 больных – 9,5%. Положительный результат окраски по Ц – Н отмечен у двух пациентов с обнаружением антигена МБТ. Полученные результаты свидетельствует о возможно более высокой чувствительности ИГХ метода в диагностике туберкулеза мочевого пузыря.

В зависимости от типа антигенов, выявленных при ИГХ исследовании, была изучена функция нижних мочевых путей в отдаленном послеоперационном периоде. Проанализирован объем остаточной мочи (ООМ) и результаты анкетирования по специализированному опроснику IPSS-QoI, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Зависимость ООМ и показателей IPSS-QoI от результатов ИГХ исследований**

ИГХ	Объем остаточной мочи	IPSS	QoI
Anti-МБТ (5 больных)	122±18* **	22,2±3,7*	4,2±0,5* **
TLR4 (9 больных)	26,1±8,2	13,4±1,9	2,7±0,2
Отрицательный результат (7 больных)	26,6±10	10,1±1,1	2,3±0,2

\* –  $p < 0,05$  – достоверны различия показателей ООМ и количества баллов IPSS-QoI у больных с выявленным anti-МБТ и отрицательным результатам ИГХ исследования;

\*\* –  $p < 0,05$  – достоверны различия показателей ООМ и количества баллов IPSS-QoI у больных с выявленным anti-МБТ и TLR4.

Согласно представленным в таблице 2 данным, у больных с положительным anti-МБТ в отдаленном послеоперационном периоде отмечается клинически значимая хроническая задержка мочеиспускания. Помимо этого, в данной группе имеется статистически значимое увеличение ООМ, показателей IPSS-QoI в сравнении с оставшимися группами. Наилучшие показатели получены у больных с отрицательным результатом по трем антителам.

### Заключение

Проведение комплексного ИГХ исследования показало, что реакция anti-МБТ в тканях мочевого пузыря происходит во всех случаях с гистологической верификацией туберкулезного воспаления, и положительным результатом окраски по Ц — Н, что говорит о возможном использовании этих антител в диагностике туберкулеза мочевого пузыря. Выявление TLR4 является дополнительным косвенным аргументом в пользу активно протекающего туберкулезного воспаления. Использование сыворотки к TLR2 оказалось менее информативным.

Наиболее характерные клетки мишени при ИГХ исследовании с применением anti-МБТ и TLR4 являются макрофаги, а при наличии характерных специфических изменений ткани мочевого пузыря и гигантские клетки Лангханса.

Проведение ИГХ диагностики в комплексе со стандартным патоморфологическим исследованием тканей удаленного мочевого пузыря, позволяет прогнозировать функциональные результаты хирургического лечения в отдаленном послеоперационном периоде.

Применение ИГХ реакций в комплексной диагностике туберкулеза мочевого пузыря еще требует более углубленного изучения на большем количестве случаев, однако уже сейчас можно говорить о прогностической ценности нового метода.

### Литература

1. Kulchavenya, E.V. Some aspects of Urogenital Tuberculosis / E. Kulchavenya / *Int. J. Nephrol. Urol.* — 2010. — № 2 (2). — P. 351–360.
2. Нерсисян, А.А. Инвалидизация больных урогенитальным туберкулезом / А.А. Нерсисян [и др.] // *Пробл. туб.* — 2005. — № 8. — С. 32–35.
3. Нерсисян, А.А. Комплексная диагностика туберкулеза мочевого пузыря с применением иммуногистохимического метода исследования / А.А. Нерсисян, Ю.Р. Зюзя, Я.А. Меркурьева // *Туберкулез и болезни легких.* — 2010. — № 7. — С. 58–62.
4. Флигель, Д.М. Возможности и ограничения морфологических методов выявления возбудителей гранулематозов / Д.М. Флигель [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана.* — 2010. — № 3. — С. 91–92.
5. Кульчавеня, Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: консервативное и хирургическое лечение / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2011. — № 2. — С. 83–87.

6. Богин, Ю.Б. Диагностика нефротуберкулеза в современных условиях / Ю.Б. Богин [и др.] // *Труды Всероссийской научно-практической конференции «Внегочечный туберкулез — актуальная проблема здравоохранения».* — СПб., 1997. — С. 29.

7. Шапапиро, А.Л. Цистоскопия и эндовезикальная биопсия при туберкулезе почки / А.Л. Шапапиро, В.И. Витер // *Урология и нефрология.* — 1989. — № 1. — С. 12–15.

8. Hemal, A.K. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture / A.K. Hemal [et al.] // *Urology.* — 2000. — 56(4). — P. 570–574.

9. Кульчавеня, Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк // *Урология.* — 2006. — № 3. — С. 61–66.

10. Benckekroun, A. Urogenital tuberculosis. 80 cases / A. Benckekroun [et al.] // *Ann Urol (Paris).* — 1998. — № 32 (2). — P. 89–94.

11. Ulrichs, T. Modified immunohistological staining allows detection of Zeil-Neelsen — negative Mycobacterium tuberculosis organisms and their precise localization in human tissue / T. Ulrichs [et al.] // *J. Pathol.* — 2005. — V. 205. — P. 633–640.

12. Salomao, R. TLR signaling pathway in patients with sepsis / R. Salomao [et al.] // *Shock.* — 2008. — № 30 (1). — P. 73–77.

13. Nasu, K. Pattern Recognition via the Toll-Like Receptor System in the Human Female Genital Tract / K. Nasu, H. Narahara // *Human Immunology.* — 2005. — № 66 (5). — P. 469–482.

14. Brightbill, H.D. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors / H.D. Brightbill [et al.] // *Science.* — 1999. — № 285 (5438). — P. 732–736.

15. Means, T.K. Human Toll-like receptors mediate cellular activation by Mycobacterium tuberculosis / T.K. Means [et al.] // *J. Immunol.* — 1999. — № 163. — P. 3920–3927.

16. Bhatt, K. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis / K. Bhatt, P. Salgame // *J. Clin. Immunol.* — 2007. — № 27. — P. 347–362.

17. Teixeira-Coelho, M. TLR2 deficiency by compromising p19 (IL-23) expression limits Th 17 cell responses to Mycobacterium tuberculosis / M. Teixeira-Coelho [et al.] // *Int. Immunol.* — 2011. — № 23. — P. 89–96.

18. Fenhalls, G. Associations between Toll-like receptors and interleukin-4 in the lungs of patients with tuberculosis / G. Fenhalls [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2003. — 29. — P. 28–38.

19. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВмедА, 2005. — 266 с.

### References

1. Kulchavenya EV. Some aspects of Urogenital Tuberculosis. *Int. J. Nephrol. Urol.* 2010; 2(2):351-60.
2. Nersesyan AA, et al. Problemy tuberkuleza. 2005; 8: 32-5.
3. Nersesyan AA, Zyuzya YuR, Merkur'yeva YaA. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010; 7: 58-62.
4. Fligel DM, Zyuzya YuR, Alvares Figeroa MV, et al. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2010; 3: 91-2.
5. Kulchavenya YeV, Kholto bin DP, Brizhatyuk YeV. *Byulleten sibirskoy meditsiny.* 2011; 2: 83-7.
6. Bogin YuB, et al. Diagnostika nefrotuberkuleza v sovremennykh usloviyakh [Diagnosis of nephrotuberculosis in

modern conditions] In: Vnelegochnyy tuberkulez – aktualnaya problema zdravookhraneniya [Extrapulmonary tuberculosis – current health problem]. Proceedings of Russian scientific and practical conference. St.Petersburg (Russia); 1997. p 29. Russian.

7. Shapapiro AL, Viter VI. Urologiya i nefrologiya. 1989; 1: 12-5.

8. Hemal AK, 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):570-4.

9. Kulchavenya YeV, Brizhatyuk YeV. Urologiya. 2006; 3: 61-6.

10. Benchekroun A, et al. Urogenital tuberculosis. 80 . Ann Urol (Paris). 1998; 32(2): 89-94.

11. Ulrichs T, et al. Modified immunohistological staining allows detection of Zeil-Neelsen – negative Mycobacterium tuberculosis organisms and their precise localization in human tissue. J. Pathol. 2005; 205: 633-640.

12. Salomao R, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis. Shock. 2008; 30(1): 73-7.

13. Nasu, K. Pattern Recognition via the Toll-Like Receptor System in the Human Female Genital Tract / K. Nasu, H. Narahara // Human Immunology. - 2005; 66(5): 469-82.

14. Brightbill HD, et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors .Science. 1999; 285(5438):732-6.

15. Means TK, Wang S, Lien E, et al. Human Toll-like receptors mediate cellular activation by Mycobacterium tuberculosis . J. Immunol. 1999; 163: 3920-7.

16. BhattK, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. J. Clin. Immunol. 2007; 27: 347–362.

17. Teixeira-Coelho M , et al. TLR2 deficiency by compromising p19 (IL-23) expression limits Th 17 cell responses to Mycobacterium tuberculosis. Int Immunol. 2011; 23: 89–96.

18. Fenhalls G, et al. Associations between Toll-like receptors and interleukin-4 in the lungs of patients with tuberculosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003; 29: 28-38.

19. Yunkerov VI, Grigoryev SG. Mathematical and statistical analysis of medical research data. Lectures for graduate students and adjuncts. St.Petersburg (Russia): VMA; c2005. 266 p. Russian.

---

*Авторский коллектив:*

*Семенов Сергей Александрович* – очный аспирант, врач-уролог, клиники фтизионефрологии и урологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел. + 7-921-303-18-16, e-mail: semenovsergej@yandex.ru

*Семенова Наталья Юрьевна* – лаборант отделения патоморфологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; тел.: + 7-904-607-14-48; e-mail: natyciel87@gmail.com

*Чибиров Константин Хозбулатович* – научный сотрудник клиники фтизионефрологии и урологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, тел. + 7-921-306-59-88, e-mail: kosta05@gmail.com

*Раскин Григорий Александрович* – ведущий научный сотрудник отделения патоморфологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии. к.м.н.; тел. + 7-963-346-11-67, e-mail: rasking@list.ru

*Муравьев Александр Николаевич* – руководитель клиники фтизионефрологии и урологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел. + 7(911)914-18-53, e-mail: urolog5@gmail.com