

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-4-48-55>

Микобактериальные осложнения иммунотерапии вакциной БЦЖ рака мочевого пузыря

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.Н. Зубан^{1,2}, Ю.Р. Сикаев¹, Р.М. Чотчаев^{1,2,3}, В.Б. Авдентова^{1,2}

¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы; Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Москва, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; Москва, Россия

Контакт: Зубан Олег Николаевич, ZubanON@zdrav.mos.ru

Аннотация:

Введение. Для лечения поверхностного рака мочевого пузыря применяется внутривенная иммунотерапия бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ), частота микобактериальных осложнений при этом не превышает 1%, но они могут протекать с вовлечением мочеполовых и других органов.

Цель. Изучить клинико-рентгенологические особенности туберкулеза, развившегося после внутривенной БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. Проанализировано 19 случаев туберкулеза, ассоциированного с БЦЖ-терапией рака мочевого пузыря, в период с января 2015 по август 2025 годы. Все пациенты были мужского пола, средний возраст 63 года.

Результаты. Туберкулез мочеполовой системы выявлен у 15 (78,9%) пациентов, органов дыхания – у 3 (15,8%), генерализованный с поражением ЦНС, легких, почек, мочеточников и мочевого пузыря – у 1 (5,3%). У 11 (57,9%) больных выявлен туберкулез предстательной железы, с вовлечением придатков яичек – у 1 (5,3%), семенных пузырьков – также у 1 (5,3%), изолированный туберкулезный эпидидимит – у 1 (5,3%). У 3 (15,8%) пациентов развился туберкулез мочевой системы: у 2 (10,5%) – туберкулез почек, у 1 (5,3%) – мочевого пузыря и правого мочеточника. Оперировано 12 (63,2%) пациентов: выполнено 10 трансуретральных резекций предстательной железы или мочевого пузыря, 6 эпидидимектомий и 1 илеоцистопластика.

Заключение. В настоящее время при всех низкодифференцированных и некоторых высокодифференцированных не мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) для профилактики рецидивов применяется внутривенная БЦЖ иммунотерапия, которая доказала свою эффективность. Однако одним из серьезных осложнений БЦЖ-терапии являются различные микобактериальные осложнения. Необходимо отметить трудности диагностики различных форм туберкулеза после БЦЖ-терапии, для подтверждения диагноза следует проводить биопсию тканей для гистопатологического исследования и обнаружения *M. bovis*. Больным с микобактериальными осложнениями может потребоваться комбинированная противотуберкулезная терапия в течение 3–12 месяцев, а также применение хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; иммунотерапия рака мочевого пузыря; БЦЖ; микобактериальные осложнения; туберкулез.

Для цитирования: Зубан О.Н., Сикаев Ю.Р., Чотчаев Р.М., Авдентова В.Б. Микобактериальные осложнения иммунотерапии вакциной БЦЖ рака мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2025;18(4):48-55; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-4-48-55>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-4-48-55>

Mycobacterial complications of BCG immunotherapy for bladder cancer

CLINICAL STUDY

O.N. Zuban^{1,2}, Yu.R. Sikaev¹, R.M. Chotchaev^{1,2,3}, V.B. Avdentova^{1,2}

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Moscow, Russia

³ RUDN University; Moscow, Russia

Контакт: Олег Н. Зубан, ZubanON@zdrav.mos.ru

Summary:

Introduction. Intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) is used to treat superficial bladder cancer. The incidence of mycobacterial complications does not exceed 1%, but they can occur with the involvement of the genitourinary and other organs.

Aim: to study the clinical and radiological features of tuberculosis associated with intravesical BCG therapy for bladder cancer.

Materials and methods. A total of 19 cases of tuberculosis associated with BCG therapy for bladder cancer were analyzed between January 2015 and August 2025. All patients were male, the average age was 63 years.

Results. Urogenital tuberculosis was detected in 15 patients (78.9%), respiratory system tuberculosis – in 3 (15.8%), miliary tuberculosis with the central nervous system, lungs, kidneys, ureters and bladder involvement – in 1 (5.3%). Tuberculosis of the prostate gland was detected in

11 patients (57.9%), with the epididymis involvement – in 1 (5.3%), seminal vesicles – also in 1 (5.3%), isolated tuberculous epididymitis – in 1 (5.3%). Tuberculosis of the urinary system developed in 3 patients (15.8%): the kidney tuberculosis in 2 (10.5%), tuberculosis of the bladder and right ureter in 1 (5.3%). A total of 12 patients (63.2%) were underwent surgery: 10 transurethral resections of the prostate gland or bladder, 6 epididymectomies and 1 ileocystoplasty were performed.

Conclusion. Currently, intravesical BCG immunotherapy, which has proven effective, is used to prevent relapses in all low-grade and some high-grade NMIBC. However, various mycobacterial complications are a serious complication of BCG therapy. Difficulties in diagnosing various forms of tuberculosis after BCG therapy should be noted; to confirm the diagnosis, a tissue biopsy should be performed for histopathological examination and detection of *M. bovis*. Patients with mycobacterial complications may require combination antituberculosis therapy for 3–12 months, as well as surgical intervention.

Key words: bladder cancer; bladder cancer immunotherapy; BCG; mycobacterial complications; tuberculosis.

For citation: Zuban O.N., Sikaev Yu.R., Chotchaev R.M., Avdentova V.B. Mycobacterial complications of BCG immunotherapy for bladder cancer. Experimental and Clinical Urology 2025;18(4):48-55; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-4-48-55>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Global cancer statistics рак мочевого пузыря занимает девятое место среди наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний и тридцатое место – в структуре смертности от рака. В 2022 году во всем мире было зарегистрировано 613 791 новых случаев рака мочевого пузыря (3,1% от общего числа онкологических заболеваний) и 220349 (2,3%) смертей [1]. В большинстве случаев диагностируют не-мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря рак (НМИРМП), включая карциному *in situ* (CIS) и стадии Ta и T1. Хотя золотым стандартом лечения НМИРМП является полное удаление всех папиллярных поражений посредством трансуретральной резекции (ТУР), частота рецидивов после этой операции остается высокой. При всех низкодифференцированных и некоторых высокодифференцированных НМИРМП применяется внутрипузырная иммунотерапия бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) [2]. Действующий компонент – ослабленный штамм бактерии *Mycobacterium bovis* в дозе 2×10^8 КОЕ. В ответ на введение вакцины уротелий выделяет цитокины и фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ. Метаанализы рандомизированных исследований показали, что внутрипузырная поддерживающая БЦЖ-терапия после ТУР снижает частоту рецидивов НМИРМП, а также значительно снижает риск прогрессирования мышечно-инвазивной формы заболевания [3, 4].

Известно, что иммунотерапия рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ противопоказана при перенесенном ранее туберкулезе, размере местной реакции на внутрикожное введение туберкулина в дозе 2 ТЕ (проба Манту) 17 мм и более, повышенной чувствительности к компонентам препарата, тотальном недержании мочи (невозможности удерживать препарат в мочевом пузыре). Ограничивают применение методики врожденный или приобретенный иммунодефицит (СПИД, лейкемия, лимфома), лечение злокачественных новообразований (цитостатики, облучение)

или проведение иммуносупрессивной терапии, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, беременность и период грудного вскармливания [5-7].

В клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых», утвержденных в 2024 году, выделяют ятрогенную форму туберкулеза мочеполовых органов вследствие инстилляции вакцины БЦЖ в мочевой пузырь [8]. Хотя частота микобактериальных осложнений не превышает 1%, они могут протекать с вовлечением не только мочевого пузыря, но и почек, половых органов, легких, центральной нервной системы (ЦНС), костей и суставов, развитием БЦЖ-сепсиса [9].

Цель исследования: изучить клинико-рентгенологические особенности туберкулеза, развившегося после внутрипузырной БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 19 случаев ятрогенного туберкулеза, ассоциированных с БЦЖ-терапией рака мочевого пузыря, в период с 2015 по 2024 годы. Возраст заболевших колебался от 41 до 76 лет и в среднем составил 63 года. Все пациенты были мужского пола. У 15 (78,9%) больных обнаружено 22 других урологических заболевания: у 7 – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, у 6 – кисты почек, у 5 – хронический простатит, у 2 – кисты органов мошонки, у 2 – хронический пиелонефрит, у 1 – рак предстательной железы, у 1 – мочекаменная болезнь. Таким образом, в среднем на 1 больного пришлось 1,6 сопутствующих заболеваний мочеполовой системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки начала иммунотерапии после ТУР варьировали от 10 до 110 дней (в среднем – 26 дней), количество инстилляций вакцины БЦЖ колебалось 1 до 29 (в среднем – 9,5). На фоне внутрипузырного введения вакцины БЦЖ появилась ирритативная симптоматика

в виде учащенного и болезненного мочеиспускания у 12 (63,2%) пациентов, боль различной локализации – у 3 (15,8%), из них в паховой области – у 1 (5,3%), в подреберье – у 1 (5,3%), почечная колика – у 1 (5,3%), лихорадка с ознобом – у 3 (15,8%). У 12 больных (63,2%) больных отмечена стертая клиническая картина поражения мочеполовых органов, а у 7 (36,8%) – острое начало. У всех в последствии диагностирован туберкулез различной локализации. Данные о локализации, клинической форме и распространенности туберкулеза представлены в таблице 1. Туберкулез мочеполовой системы выявлен у 15 (78,9 %) пациентов, органов дыхания – у 3 (15,8%), генерализованный туберкулез с поражением ЦНС, легких, почек, мочеточников и мочевого пузыря – у 1 (5,3%). У 11 (57,9%) больных выявлен туберкулез предстательной железы, с вовлечением придатков яичек – у 1 (5,3%), семенных пузырьков, также у 1 (5,3%) больного диагностирован изолированный туберкулезный эпидидимит. У 3 (15,8%) пациентов развился туберкулез мочевой системы без поражения мужских половых органов, из них у 2 (10,5%) – туберкулезный папиллит почек, у 1 (5,3%) – туберкулез мочевого пузыря с формированием микрочистиса и распространением на правый мочеточник.

Все пациенты получали терапию с учетом чувствительности к лекарственным препаратам с хорошим эффектом. Оперативное лечение выполнено 12 (63,2%) пациентам: 10 пациентам выполнена ТУР предстательной железы или мочевого пузыря, 6 – эпидидимэктомия и 1 – илеоцистопластика. В целом на 1 больного пришлось примерно 1,5 оперативных вмешательств.

Диагноз верифицирован у 16 (84,2%) человек: у 13 (68,4%) гистологически, из них ДНК микобактерий туберкулеза (МТБ) методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) обнаружена у 3 (15,8%) пациентов и еще у 3 (15,8%) – только ДНК. У оставшихся 3 (15,8%) ту-

беркулез установлен на основании характерной клинико-рентгенологической картины. Роста колоний МБТ при посеве мокроты и других биологических жидкостей не отмечено во всех случаях.

Для иллюстрации ятрогенного характера туберкулеза после иммунотерапии рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Ж., 56 лет, поступил клинику №2 ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ с жалобами на учащенное мочеиспускание малыми порциями (до 2 мочеиспусканий за час), тупую боль в поясничной области, жжение при мочеиспускании, ночную поллакиурию до 10 раз. Общее состояние удовлетворительное, артериальное давление 120/80 мм. рт. ст., частота дыхательных движений 18 в минуту, частота пульса 78 ударов в минуту, регулярный; температура тела 36,6°C

Из анамнеза известно, что рак мочевого пузыря выявлен в 1991 г., гистологически – переходно-клеточный без признаков инвазии в мышечный слой. С 1991 по 2023 гг. перенес 13 трансуретральных резекций мочевого пузыря, 2 курса химиотерапии адреомицином. С 2022 года переведен на внутрипузырную БЦЖ-терапию, получил 11 сеансов (индукционный курс и 5 ежемесячных вливаний в поддерживающий курс).

С августа 2022 г. стал отмечать боль в правом подреберье, общую слабость, повышение температуры тела.

Биохимические и клинические показатели крови в пределах нормы: мочевина 7,6 ммоль/л, креатинин 105 мкмоль/л, калий 4,0 ммоль/л, лейкоциты $3,2 \times 10^9/\text{л}$, Нb 127 г/л.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена левосторонняя уретеропиело-каликоэктазия,

Таблица 1. Формы туберкулеза, развившиеся после БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря
Table 1. Forms of tuberculosis that developed after BCG therapy for bladder cancer

	Локализация, форма и распространенность Localization, form, and prevalence	Количество Quantity		Всего Total
		абс. abs.	%	
Туберкулез мужских гениталий Male genital organs tuberculosis	Туберкулез предстательной железы Prostate tuberculosis	9	47,4	12 (63,2%)
	Туберкулез предстательной железы + эпидидимит или везикулит Prostate Tuberculosis + epididymitis or vesiculitis	2	10,5	
	Туберкулезный эпидидимит Tuberculosis epididymitis	1	5,3	
Туберкулез мочевыделительной системы Urinary system tuberculosis	Туберкулез почек (папиллит) Kidney tuberculosis (papillitis)	2	10,5	3 (15,8%)
	Туберкулез мочевого пузыря Bladder Tuberculosis	1	5,3	
Туберкулез легких Lung tuberculosis	Диссеминированный туберкулез легких Disseminated pulmonary tuberculosis	2	10,5	3 (15,8%)
	Инфильтративный туберкулез легких Infiltrative pulmonary tuberculosis	1	5,3	
Генерализованный туберкулез с вовлечением ЦНС, легких и мочеполовой системы Miliary tuberculosis with the central nervous system, lungs, genitourinary system		1	5,3	1 (5,3%)

снижение объема мочевого пузыря до 50 мл, утолщение его стенок до 10 мм. По данным компьютерной томографии (КТ) органов дыхания картина диссеминированного туберкулеза легких (рис. 1). На КТ органов брюшной полости с контрастным усилением двухсторонняя уретероэктазия, более выраженная слева, макроцистис, утолщение стенок мочевого пузыря (рис. 2). КТ головного мозга выявила мелкие гиперваскулярные очаги в левой гемисфере (рис. 3).

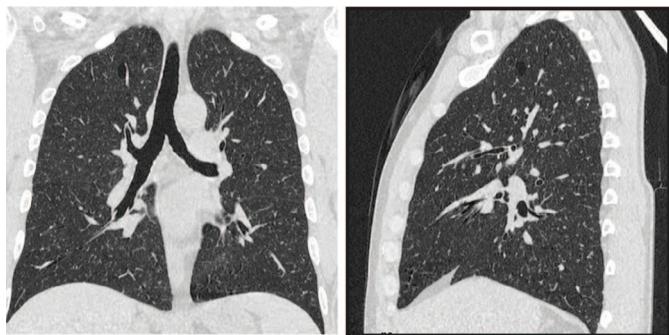


Рис. 1. Больной Ж. КТ органов грудной клетки: диссеминированный процесс в легких, киста правого легкого
Fig. 1. Patient J. Chest CT: disseminated process in the lungs and a cyst in the right lung

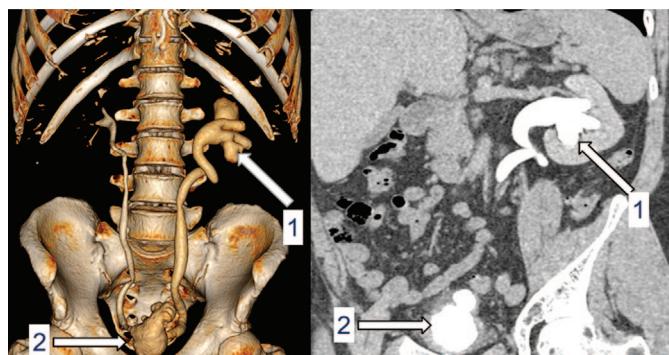


Рис. 2. Пациент Ж. КТ мочевыводящих путей с контрастным усилением: 1 - левосторонняя калико-пиелозктазия (лоханка до 21 мм, расширение шеек чащечек до 14 мм, чащечек до 24 мм), стриктура (сужение до 1 мм) нижней трети левого мочеточника, двухсторонняя уретероэктазия, более выраженная слева; 2 - макроцистис, утолщение стенок мочевого пузыря до 12 мм
Fig. 2. Patient J. Contrast-enhanced CT of the urinary tract: 1- left-sided hydronephrosis (ureter up to 21 mm, dilatation of the calyces up to 14 mm and the papillae up to 24 mm), stricture (narrowing to 1 mm) of the lower third of the left ureter, and bilateral ureterectasia, more pronounced on the left; 2 - microcystis, thickening of the bladder walls up to 12 mm

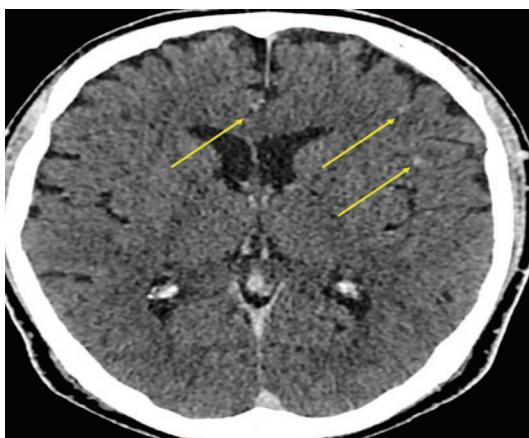


Рис. 3. Пациент Ж. КТ головного мозга: в левой гемисфере определяются гиперваскулярные очаги с перифокальным отеком размерами до 10 мм (отмечены стрелками)
Fig. 3. CT scan of the brain: hypervascular foci with perifocal edema up to 10 mm in size are detected in the left hemisphere (marked with arrows).

В мокроте кислотоустойчивых бактерий и ДНК МБТ не обнаружено. Проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинвест» от 17.11.2022 отрицательная. Тест на высвобождение интерферона- γ T-SpotTB от 05.12.2022 отрицательный. В осадке мочи методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Решением врачебной комиссии установлен диагноз: «Генерализованный туберкулез: туберкулезный менингоэнцефалит; диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (-). Туберкулез мочеполовой системы: туберкулезный папиллит почек, туберкулезный левосторонний уретерит, инфильтративная форма и туберкулез мочевого пузыря, с формированием макроцистиса МБТ(-), ДНК МБТ(+), 1 ГДН».

После проведения курса химиотерапии в количестве 120 доз по схеме лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза выполнена операция: супратригональная резекция мочевого пузыря, илеоцистопластика, имплантация левого мочеточника в неоцистис.

КТ мочевыводящих путей в динамике демонстрирует достаточную емкость артифициального мочевого пузыря, наличие стента в левом мочеточнике, восстановления адекватной уродинамики верхних мочевыводящих путей (рис. 4).

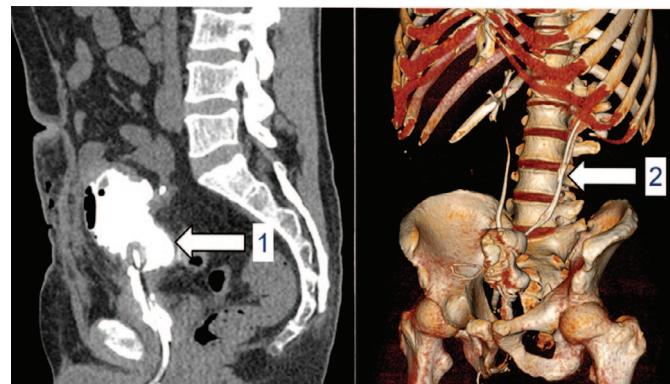


Рис. 4. Больной Ж. КТ мочевыводящих путей с контрастным усилением после операции: 1 - увеличение емкости мочевого пузыря, 2 - внутренний стент в левом мочеточнике
Fig. 4. Patient J. Contrast-enhanced CT of the urinary tract after surgery: 1 - increased bladder capacity, 2 - internal stent in the left ureter

ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент остается неясным, коррелирует ли риск развития побочных эффектов, ассоциированных с вакциной БЦЖ, с состоянием иммuno-супрессии. В рамках исследования Н. В. Herr и соавт., включавшего 45 пациентов, были проанализированы случаи применения внутрипузырной БЦЖ-терапии для лечения рака мочевого пузыря. Из общего числа пациентов 12 получали системную химиотерапию по поводу раковых заболеваний иной локализации, 23 - стероидную терапию в связи с аутоиммунными

заболеваниями, а 10 – не получали специфического лечения. В результате не было зарегистрировано ни одного случая БЦЖ-сепсиса, а терапия была признана хорошо переносимой [10].

В литературе зарегистрирован только один случай БЦЖ-индуцированного сепсиса через 7 лет после 6-недельного индукционного курса внутрипузырной БЦЖ-терапии и через 1,5 года после иммunoупрессии в связи с трансплантацией почки [11]. Из мочи и крови этого пациента выделена культура микобактерий штамма БЦЖ, т.е. сепсис был вызван скорее диссеминацией микобактерий в условиях иммunoупрессивной терапии, а не системной реакцией гиперчувствительности. В связи с этим, клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) указывают, что БЦЖ-терапию следует использовать с осторожностью у пациентов с ослабленным иммунитетом, несмотря на сопоставимые случаи осложнений у пациентов с ослабленным иммунитетом и без него [12]. Вакцинация БЦЖ также не рекомендуется к применению у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, однако мало данных, доказывающих, что безопасность лечения снижается у лиц, получающих синтетические или биологические противоревматические препараты [13, 14].

При лечении пожилых пациентов возрастное ухудшение врожденного и адаптивного иммунитета и снижение работоспособности могут влиять на риск терапевтической токсичности. У пожилых пациентов потенциальные побочные эффекты и осложнения внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ могут встречаться чаще. Отмечено повышение частоты осложнений у пациентов старше 70 лет почти в три раза по сравнению с более молодыми (48,6% против 17,6%, соответственно) после поддерживающей терапии БЦЖ [15]. В ретроспективном исследовании 200 пациентов старше 80 лет при индивидуальном режиме введения БЦЖ 1 раз в 2 недели продемонстрировано значительное снижение доли осложнений: 15% против 27% у пожилых при стандартной еженедельной терапии БЦЖ [16].

Хронические сопутствующие заболевания рассматриваются как потенциальные предрасполагающие факторы риска системных побочных эффектов [17]. Однако Pérez-Jacoiste Asín MA и соавт. провели исследование 11 пациентов с системной БЦЖ-инфекцией из общей выборки в 245 человек, получавших внутрипузырную иммунотерапию по поводу рака мочевого пузыря. Не было обнаружено значимых различий по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям или ранее установленному диагнозу активной или латентной туберкулезной инфекции между пациентами с системной БЦЖ-инфекцией и без нее. Не выявлено также существенных различий ни по среднему количеству ТУР мочевого пузыря до первой

инстилляции БЦЖ, ни по среднему количеству инстилляций, ни по временному интервалу между последней ТУР и первой инстилляцией [18].

Введение БЦЖ начинают не ранее чем через 2 недели после ТУР мочевого пузыря, чтобы обеспечить адекватное заживление уротелия и предотвратить системную абсорбцию вакцины. Более того, внутрипузырное введение БЦЖ противопоказано пациентам с макрогематурией, после травматичной катетеризации или с симптоматической инфекцией мочевыводящих путей [12]. Следует учитывать потенциальное влияние некоторых антибиотиков, особенно фторхинолов, на жизнеспособность БЦЖ и последующую эффективность. Сообщалось, что снижение дозы внутрипузырного введения БЦЖ приводит к снижению ее потенциальной токсичности. В рандомизированном проспективном исследовании местные проявления токсичности наблюдали у 33,3% пациентов с уменьшенной до 27 мг дозой внутрипузырной БЦЖ против 45,3% – со стандартной дозой 81 мг и аналогичными онкологическими результатами. Но различий в тяжелых системных осложнениях между этими группами обнаружено не было: 4,4% против 3,6% соответственно [19].

Профилактика осложнений эффективно используется для снижения потенциальной токсичности внутрипузырной БЦЖ. В рандомизированном проспективном, двойном слепом, многоцентровом исследовании изучены результаты лечения 120 пациентов, которым выполняли 6 еженедельных инстилляций БЦЖ. Оказалось, что местные побочные эффекты, ограниченные мочевым пузырем, были значительно ниже среди тех, кто получал 3-дневный курс изониазида 300 мг в сравнении с плацебо (35% против 48%) [20]. Напротив, в последующем более крупном рандомизированном исследовании не отмечено снижения частоты цистита, гематурии или высокой лихорадки у пациентов, лечившихся БЦЖ и изониазидом. Именно в этой группе зарегистрирован один случай легочной диссеминации, вызванной БЦЖ [21]. Проведенное проспективное рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование показало, что профилактический 3-дневный курс прулифоксацина 600 мг имеет значительную эффективность в предотвращении системных, умеренных и тяжелых нежелательных явлений после инстилляций БЦЖ при промежуточном или высоком риске НМИРМП [22]. Также в рандомизированном, проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании отмечено, что прием офлоксацина значительно (на 18,5%) снизил частоту умеренных и тяжелых побочных эффектов, связанных с внутрипузырной терапией БЦЖ [23].

Надо отметить, что на сегодняшний день отсутствуют очевидные предикторы, которые могли бы по-

мочь врачам выявить пациентов с риском развития БЦЖ-инфекции после внутрипузырных инстилляций БЦЖ. Учитывая многообразие клинических проявлений этого осложнения, сохраняется высокая степень настороженности для своевременного начала противотуберкулезной терапии. Несмотря на то, что данное состояние имеет в целом благоприятный прогноз, существует неопределенность относительно безопасности возобновления внутрипузырных инстилляций БЦЖ, что ставит под угрозу прогноз основного злокачественного новообразования. Для точного определения факторов риска этого осложнения, а также оптимальной тактики его лечения необходимы проспективные многоцентровые исследования.

В настоящее время нами разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с подозрением на туберкулез после внутрипузырной БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря (рис. 6).

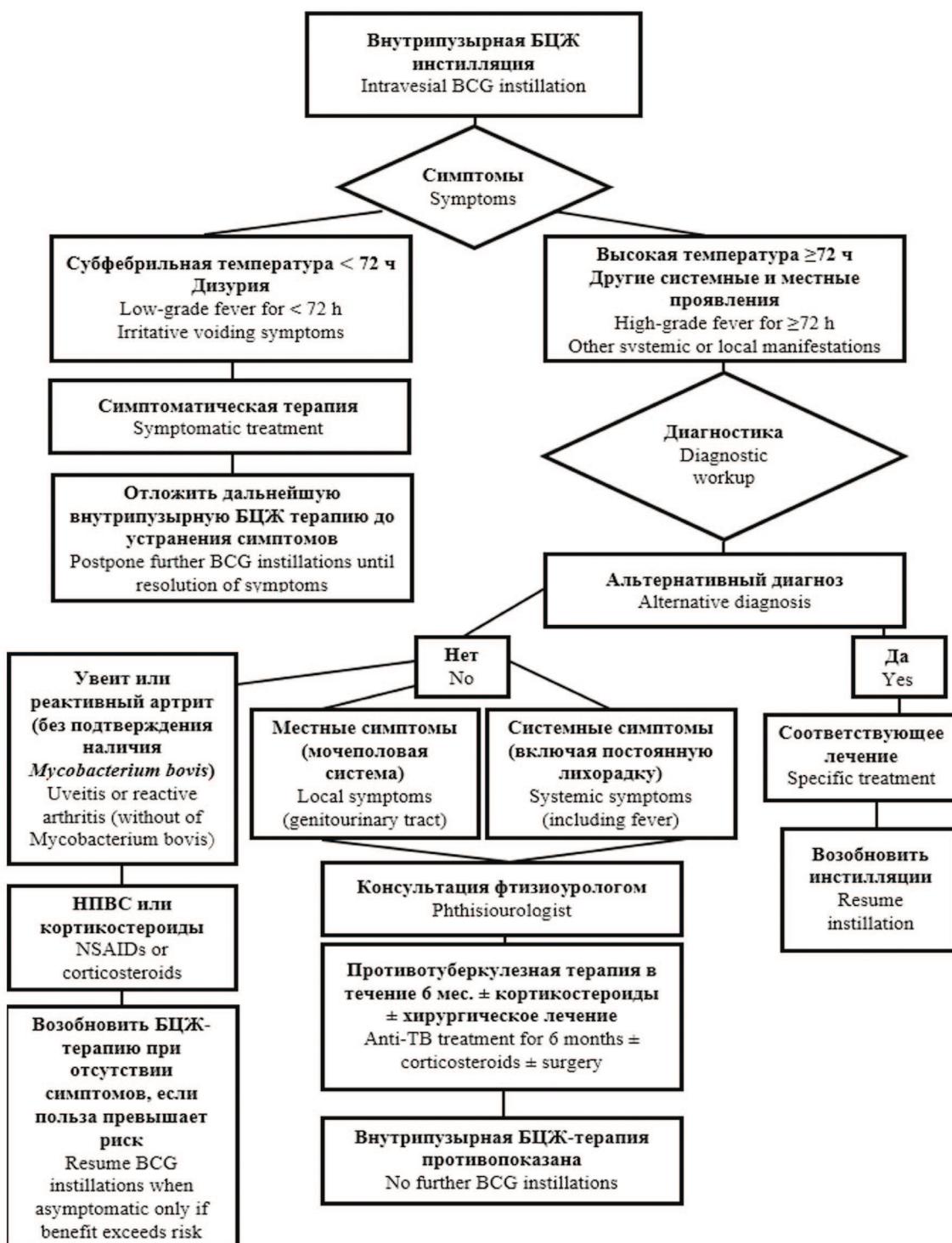


Рис. 5 Диагностический и лечебный алгоритм для пациентов с подозрением на БЦЖ инфекцию после внутрипузырного введения вакцины. Термины «субфебрильная» и «высокая» температура обозначают температуру тела <37,9 °C и ≥38 °C соответственно
Fig. 5 Algorithm for the diagnosis and treatment of patients with suspected BCG infection after intravesical BCG instillation. The terms «low-grade fever» and «high-grade fever» refer to body temperatures of <37.9 °C and ≥38 °C, respectively

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при всех низкодифференцированных и некоторых высокодифференцированных НМИРМП для профилактики рецидивов применяется внутрипузырная БЦЖ иммунотерапия, которая доказала свою эффективность. Однако одним из серьезных осложнений БЦЖ-терапии являются различные микобактериальные осложнения.

Необходимо отметить трудности диагностики различных форм туберкулеза после БЦЖ-терапии, для подтверждения диагноза следует проводить биопсию тканей для гистопатологического исследования и обнаружения *M. bovis*.

Больным с микобактериальными осложнениями может потребоваться комбинированная противотуберкулезная терапия в течение 3–12 месяцев, а также применение хирургического вмешательства. ☐

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Головащенко М.П., Пушкарь Д.Ю. и др. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов", Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов", Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. 2023. 125 с. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Volkova M.I., Golovashchenko M.P., Pushkar D.Yu., et al. Clinical guidelines. Bladder cancer. Developer of the clinical guidelines: Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Urologists", All-Russian Public Organization "Russian Society of Oncurologists", All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology". Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2023. 125 p. (In Russian)].
- Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216-23. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014>
- Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: A systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):195-205. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.12.005>
- Фигурин К.М. Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-нейнвазивном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2012;1(1):14-23. [Figurin K.M., Intravesical BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;1(1):14-23. (In Russian)].
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Гинцбург А.Л., Логунов Д.Ю., Бахарева А.В., Каракулина Е.В. Методические рекомендации по организации и проведению внутрипузырной терапии вакциной БЦЖ в условиях онкологического учреждения. М.: 2024 г. 19 с. [Kaprin A.D., Alekseev B.YA., Shevchuk I.M., Ginzburg A.L., Logunov D.YU., Bakhareva A.V., Karakulina E.V. Methodical recommendations for the organization and implementation of intravesical therapy with BCG vaccine in an oncology institution. 2024; 19. (In Russian)].
- Liu Y, Lu J, Huang Y, Ma L. Clinical spectrum of complications induced by intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer. *J Oncol* 2019;2019:6230409. <https://doi.org/10.1155/2019/6230409>
- Васильева И.А., Абрамченко А.В., Андронов С.А., Баласанянц Г.С., Батыров Ф.А., Богородская Е.М. и др. Разработчик клинической рекомендации: Российское Общество Фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых 2024 г. 167 с. [Vasiliyeva I.A., Abramchenko A.V., Andronov S.A., Balasanyants G.S., Batyrov F.A., Bogorodskaya E.M. et al. Developer of the clinical recommendation: Russian Society of Phthisiatrists, National Association of Non-Commercial Organizations of Phthisiatrists "Association of Phthisiatrists". Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of Russia. Clinical recommendations. Tuberculosis in adults. 2024. 167 p. (In Russian)].
- Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44(4):429-34. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00357-9](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00357-9)
- Herr HW, Dalbagni G. Intravesical bacille Calmette-Guérin (BCG) in immunologically compromised patients with bladder cancer. *BJU Int* 2013;111(6):984-87. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11778.x>
- Ziegler J, Ho J, Gibson IW, et al. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection postkidney transplant following remote intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Transpl Infect Dis* 2018;20(5):e12931. <https://doi.org/10.1111/tid.12931>
- Gontero P, Birtle A, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology 2025. 77 p. URL: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
- Byl M, Agmon-Levin N, Dayer J, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit/risk assessment. *Autoimmun Rev* 2012;11(8):572-6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.015>
- Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine* 2016;83(2):135-41. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.08.008>
- Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urol Oncol* 2008;26(2):137-40. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.04.005>
- Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi P. The challenges of *Bacillus of Calmette-Guerin* (BCG) therapy for high risk non muscle invasive bladder cancer treatment in older patients. *J Geriatr Oncol* 2018;9(5):507-512. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.03.020>
- Liaw F, Tan YY, Hendry D. Systemic BCG-osis following intravesical BCG instillation for bladder carcinoma. *Clin Case Rep* 2017;5(10):1569-72. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1129>
- Pérez-Jacoite Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine* 2014;93(17):236-254. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001119>
- Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89(7):671-80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02722.x>
- Al Khalifa M, Elfving P, Mansson W, S Colleen, S Hellsten, M Duchek, et al. The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2000;37 Suppl 1:26-30. <https://doi.org/10.1159/000052379>
- Van der Meijden AP, Braus M, Zambon V. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk TA, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer GenitoUrinary Group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166(2):476-81. <https://doi.org/10.1097/00005392-200108000-00016>
- Damiano R, De Sio M, Quarto G, Lorenzo G, Perdonà S, Palumbo IM, et al. Short-term administration of prulifloxacin in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: an effective option for the prevention of bacillus Calmette-Guerin-induced toxicity? *BJU Int* 2009;104(5):633-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08469.x>
- Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebocontrolled, multicenter study. *J Urol* 2006;176(3):935-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.04.104>

Сведения об авторах:

Зубан О.Н. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе, врач-уролог ГБУЗ «Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 584866, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Сикаев Ю.Р. – врач-уролог туберкулезного внелегочного отделения Клиники № 2 ГБУЗ «Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия

Чотчаев Р.М. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, уролог Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российского Университета Дружбы Народов имени Патрика Лумумбы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 903985, <https://orcid.org/0000-0001-9718-6005>

Авдентова В.Б. – научный сотрудник научно-клинического отдела, врач-фтизиатр ГБУЗ «Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1061427

Вклад авторов:

Зубан О.Н. – общее руководство, идея, концепция, сбор материала, дизайн исследования, оформление, поиск литературы, написание, корректирование и утверждение текста, 45%

Сикаев Ю.Р. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование, оформление и написание текста, 35%

Чотчаев Р.М. – общее руководство, сбор материала, редактирование, проверка и утверждение текста, 15%

Авдентова В.Б. – сбор и обработка материала, редактирование текста, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 19.08.25

Результаты рецензирования: 20.09.25

Исправления получены: 5.10.25

Принята к публикации: 10.10.25

Information about authors:

Zuban O.N. – Dr. Sci., professor, Deputy Director of the Moscow research and clinical center for tuberculosis control of the Moscow City Department of health for scientific and clinical work, urologist, Professor of the Department of Phthisiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 584866, <https://orcid.org/0000-0003-4459-0244>

Sikaev Yu.R. – urologist of extrapulmonary tuberculosis department of Clinic No. 2 of the Moscow research and clinical center for tuberculosis control of the Moscow City Department of health; Moscow, Russia

Chotchaev R.M. – Dr. Sci., urologist, Deputy Chief Physician for the Medical Department of Clinic No. 2 of the Moscow research and clinical center for tuberculosis control of the Moscow City Department of health; professor of the Department of Phthisiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, professor of the Department of Infectious Diseases with a course in Epidemiology and Phthisiology at the RUDN Medical Institute; Moscow, Russia; RSCI Author ID 903985, <https://orcid.org/0000-0001-9718-6005>

Avdentova V.A. – research Fellow of the Scientific and Clinical Department, Phthisiatrician at the Moscow research and clinical center for tuberculosis control of the Moscow City Department of health; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1061427

Authors' contributions:

Zuban O.N. – general guidance, idea, concept, material collection, research design, design, literature search, writing, correction, and approval of the text, 45%

Sikaev Yu.R. – collection and processing of material, statistical processing, editing, design, and writing of text, 35%

Chotchaev R.M. – general management, material collection, editing, verification, and approval of the text, 15%

Avdentova V.A. – collecting and processing material, editing text, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 19.08.25

Peer review: 20.09.25

Corrections received: 5.10.25

Accepted for publication: 10.10.25