

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-81-86

УДК 616.62-006.6-085

ВНУТРИПУЗЫРНАЯ БЦЖ-ТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ОСОБЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА НЕЕ

Е.С. БЕЛОВА¹, А.К. КАРАБАЕВА², Е.К. САРЛЫБАЕВ², Т.Р. АДЫГУЛОВ², С.В. БАРСОВ³¹Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан,²Государственный противотуберкулезный диспансер, г. Алматы, Республика Казахстан,³Центр Израильской Медицины, г. Алматы, Республика Казахстан

Белова Е.С.

Показано, что при первичном обращении по поводу РМП у 75-80% больных выявляются неинвазивные формы заболевания, в лечении которых широко используют вакцину УРО-БЦЖ. Внутрипузырные инстилляции вакцины оказывают на организм сложное воздействие, основным из которых является противоопухолевое. В результате у лиц, получающих иммунотерапию, риск развития рецидивов РМП снижается на 32%. Однако при этом могут развиваться как локальные, так и системные осложнения, одним из которых является легочный БЦЖит. Клиническое и рентгенологическое сходство с легочным туберкулезом приводит к его гипердиагностике. В исследованиях разных авторов показано, что практически все виды осложнений на вакцину УРО-БЦЖ отличаются доброкачественным течением и быстро излечиваются специфическими препаратами. Приводится клиническое наблюдение развития легочного БЦЖита после инстилляций вакцины и его анализ с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: неинвазивная профилактика, рецидив рака предстательной железы, иммунная терапия, УРО-БЦЖ, побочные реакции.

Для цитирования: Белова Е.С., Карабаева А.К., Сарлыбаев Е.К., Адыгулов Т.Р., Барсов С.В. Внутрипузырная БЦЖ-терапия рака мочевого пузыря и особенности побочных реакций на нее // Медицина (Алматы). – 2018. - №12 (198). – С. 81-86.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚҰЫҚ ІШІНДЕГІ БЦЖ–ҚҰЫҚ ОБЫРЫНЫҢ ТЕРАПИЯСЫ ЖӘНЕ ОҒАН ҚАТЫСТЫ ЖАНАМА РЕАКЦИЯЛАРДЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Е.С. БЕЛОВА¹, А.К. ҚАРАБАЕВА², Е.К. САРЛЫБАЕВ², Т.Р. АДЫҒҰЛОВ², С.В. БАРСОВ³¹Қазақстандық-Ресейлік медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,²Мемлекеттік туберкулезге қарсы диспансер, Алматы қ., Қазақстан Республикасы³Израиль Медицина Орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

НҚО (РМП) бойынша алғаш қаралған 75-80% науқастарды емдеу барысында УРО-БЦЖ вакцинасын кеңінен қолданылатын аурудың инвазивті емес формасы анықталғаны байқалды. Құық іші вакцина инстилляциясы ағзаға ауыр әсер етеді, оның негізгісі ісікке қарсы болып табылады. Тұлғалар иммунотерапия қабылдағаннан кейінгі нәтижесінде НҚО рецидивтердің даму қауіпі 32% төмендейді. Алайда жергілікті және жүйелі асқынулар болуы мүмкін, олардың бірі өкпе БЦЖ болып табылады. Клиникалық және рентгенологиялық өкпе туберкулезбен ұқсастығы гипердиагностикаға әкелуі мүмкін. Өр түрлі авторлардың зерттеулерінде УРО-БЦЖ вакцинаға асқынулардың барлық түрлері қатерсіз ағыммен ерекшеленетіні және спецификалы дәрі-дәрмегімен тез емделетіні көрсетілді. Вакцина инстилляциясынан кейін өкпе БЦЖ дамуы мен дәлелді медицина позициясынан оның талдауының клиникалық бақылауы жүргізіледі.

Негізгі сөздер: құықтың инвазивті емес обыры, құық обырының рецидиві, иммунды терапия, УРО-БЦЖ, жанама реакциялары.

S U M M A R Y

INTRAVESICAL BCG-THERAPY OF BLADDER CANCER AND FEATURES OF ITS ADVERSE REACTIONS

YeS BELOVA¹, AK KARABAYEVA², YeK SARLYBAYEV², TR ADYGULOV², SV BARSOV³¹Kazakh-Russian Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan,²State TB Dispensary, Almaty c., Republic of Kazakhstan,³Center of Israeli Medicine, Almaty c., Republic of Kazakhstan

It is well known that newly diagnosed bladder cancer most often is non-muscle invasive where intravesical BCG is the standard treatment to prevent recurrence and progression after TUR resection of the tumor. Intravesical BCG-instillations impact the organism of the patients in many ways including anti-cancer activity of BCG bacteria. As a result of such a antitumor activity the recurrence rate decreases by 32%. However the toxicity of intravesical BCG-immunotherapy is quite high, the treatment can cause local and systemic reactions, including pulmonary BCGtis. Similarity of clinical manifestations and radiographic

Контакты: Белова

Елена Сергеевна, д-р мед. наук,

профессор, заведующая

кафедрой инфектологии

Казахстанско-Российского

медицинского университета,

г. Алматы, ул. Торекулова, 71,

индекс 050000.

E-mail: yelena.belova06@gmail.com

Contacts: Yelena S Belova, MD,

PhD, professor, Head of the Chair

of Infectology of the Kazakhstan

Russian Medical University,

Almaty c., Torekulova str., 71,

index 050000.

E-mail: yelena.belova06@gmail.com

Поступила 19.09.2018

findings of BCGtis and tuberculosis results in the hyperdiagnosis of tuberculosis. There are studies and observations that describe BCG complications as benign and manageable by treating with a short course of specific antituberculosis medicines. This publication describes and discusses from the position of evidence-based medicine the history of one patient developed pulmonary BCGtis after intravesical BCG-instillations.

Keywords: non-invasive bladder cancer, recurrent bladder cancer, immunotherapy, URO-BCG, adverse reactions.

For reference: Belova YeS, Karabayeva AK, Sarlybayev YeK, Adygulov TR, Barsov SV. Intravesical BCG-therapy of bladder cancer and features of its adverse reaction. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;12(198):81-86 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-81-86

Рак мочевого пузыря – одна из самых распространенных опухолей мочевыделительного тракта. Показано, что он занимает 9 место среди всех злокачественных новообразований в мире, а мужчины болеют в 3,8 раза чаще, чем женщины.

В эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что в мире стандартизованная по возрасту заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) составляет 10,1 случая на 100 000 у мужчин и 2,5 случая у женщин [1]. Описаны региональные особенности в распространении данной патологии. Так, в Европе он достоверно чаще встречается в западной (23,6 случая у мужчин и 5,4 у женщин) и южной частях континента (27,1 случая у мужчин и 4,1 у женщин), тогда как самый низкий уровень заболеваемости наблюдается в странах Восточной Европы (14,7 случая у мужчин и 2,2 у женщин) [2].

Общемировой уровень смертности от рака мочевого пузыря составляет 4 случая на 100 000 среди мужчин и 1,1 среди женщин. В Европе данный показатель в последние 10 лет характеризуется значительным снижением – на 16% среди мужчин и на 12% среди женщин [3].

В России в структуре онкологической заболеваемости на долю РМП в 2010 году приходилось 4,5%, а заболеваемость составляла 5,6 на 100 000. Показано, что этот показатель увеличился с 2000 года на 15,65%. Мужчины, как и во всем мире, заболевают РМП в 4,3 раза чаще, чем женщины, а средний возраст заболевших составляет 67 лет [4].

Сходная эпидемиологическая ситуация наблюдается в Казахстане. Так, в исследовании Н.С. Нургалиева с соавторами (2015) показано, что в РК в период с 2004 по 2013 годы доля РМП в структуре злокачественных опухолей составляла 2,07% [5]. Эти показатели в динамике за 10-летний период наблюдения оставались стабильными с незначительной тенденцией к снижению с 4,0‰ (2004 г.) до 3,8‰ (2013 г.).

Авторы отмечают, что в РК лидирующие позиции по заболеваемости РМП занимают Северо-Казахстанская (7,7‰), Костанайская (7,0‰), Акмолинская (5,8‰) области и г. Алматы (5,7‰). В целом по Казахстану ежегодно выявляется более 600 новых случаев этого заболевания. И хотя заметный в РК рост заболеваемости раком данной локализации зарегистрирован в среднем среди лиц 60-69 лет, наиболее высокая заболеваемость приходится на возраст 70 лет и старше (31,3‰). Таким образом, в Казахстане РМП является достаточно часто встречаемой патологией, частота развития которой зависит от возрастного состава населения: чем старше возраст, тем выше частота развития рака.

Если данный вывод рассмотреть с демографических позиций, то в ближайшие годы в РК можно ожидать уве-

личения количества больных данной патологией. Это связано с тем, что по данным официальных органов статистики продолжительность жизни населения в стране имеет четко выраженную тенденцию к увеличению, а доля людей старшей возрастной группы постоянно увеличивается. Так, в 2018 году этот показатель достиг 7,4%, увеличившись за 5 лет на 0,3% [6].

Показано, что на момент первичного обращения за медицинской помощью почти у 75-80% больных РМП локализуется в пределах слизистого или подслизистого слоев, из-за чего эту форму заболевания относят к РМП без инвазии в мышечный слой [7].

Согласно международной классификации рака мочевого пузыря (TNM), которая последний раз пересматривалась в 2009 году, среди таких форм выделяют следующие стадии:

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома

Tis – cis «плоская опухоль» (in situ)

T₂ – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань

Наиболее распространенным методом лечения больных в стадии Ta-Ts является трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. Однако эта лечебная процедура обладает недостаточной эффективностью и, по данным различных авторов, дает рецидив заболевания у значительного числа больных. Через год после операции рецидив развивается у 15-61% больных, а через 5 лет – у 31-78% [8]. Такая высокая вероятность повторного развития заболевания демонстрирует ограниченность метода ТУР в лечении больных и обосновывает необходимость назначения адьювантного лечения – химио- или иммунотерапии. Последняя была разработана А. Моралесом в 1976 г. для лечения неинвазивных форм РМП и предусматривала введение в мочевой пузырь после ТУР микобактерий бычьего типа (вакцину BCG). В настоящее время этот метод получил всеобщее признание и осуществляется введением в мочевой пузырь высокой дозы (100-120 мг) живых непатогенных микобактерий вакцинного штамма курсовым методом: в течение 6 недель вакцину вливают в мочевой пузырь 1 раз в неделю, в дальнейшем количество инстилляций уменьшается в соответствии с установленной схемой поддерживающей терапии, но в любом случае ее продолжительность не должна быть менее 1 года [9, 10].

В контролируемом рандомизированном исследовании американской научной группы SWOG было показано, что поддерживающее лечение после индукционного курса приводит к значительному снижению частоты рецидивов РМП: при сроке наблюдения, превышающем 7 лет, частота рецидивов составила 53% в группе без поддерживающей терапии и 25% в группе с поддерживающей внутрипузырной иммунотерапией [8].

Введение в мочевой пузырь больных значительного количества живых микобактерий БЦЖ ($2 \cdot 10^8$ - $8 \cdot 10^8$ микробных тел) предусматривает проведение ряда мероприятий, способных уменьшить микробную нагрузку и ограничить ее негативное влияние на организм: инстилляций БЦЖ назначаются не ранее чем через 2-3 недели после ТУР; недопустимо введение препарата при наличии травмированных макрососудов урогенитальной области; через 2 часа после инстилляций больной должен опорожнить мочевой пузырь, а также в течение 48 часов при отсутствии противопоказаний ему должна быть проведена гипергидратация. И хотя подразумевается, что проведение данных мероприятий способствует удалению большей части микобактерий из мочевого пузыря больного, тем не менее риск развития системного иммунного ответа на вакцину остается. Это обусловлено механизмом лечебного действия: эффективное уничтожение опухолевых клеток зависит от развития иммунного ответа на вакцину БЦЖ [11].

Большое количество исследований, систематизированных в метаанализах, убедительно доказало эффективность применения вакцины БЦЖ при опухолях мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой [12, 13, 14]. Так, в 9 метаанализах было продемонстрировано, что адьювантная терапия БЦЖ после ТУР значительно превосходит по результатам одну только резекцию или резекцию в сочетании с внутривезикулярной химиотерапией в предупреждении рецидивов заболевания [15].

В рандомизированном исследовании P.U. Malmstrom с соавторами продемонстрировано, что продолжительная внутривезикулярная БЦЖ-терапия снижает риск развития рецидивов на 32%, а ее отсутствие, наоборот, повышает риск их развития на 28% [16], также в ряде исследований показано, что она дает отсрочку или предупреждает метастазирование опухоли [17, 18].

Основным условием успешной иммунотерапии является применение продолжительных курсов внутривезикулярного введения вакцины. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2011 год) отмечено, что продолжительность введения УРО-БЦЖ при РМП не должна быть менее 1 года, хотя оптимальная схема иммунотерапии до сих пор не определена [19].

Классически лечение внутривезикулярными инстилляциями БЦЖ проводится в виде эмпирически разработанного 6-недельного индукционного режима. Поддерживающие режимы отличаются большим разнообразием: начиная от 10 введений за 18 недель и заканчивая 27 введениями более чем за 3 года [20]. Это связано с тем, что необходимое число индукционных введений, их частота и продолжительность до конца неизвестны, но доказана необходимость их применения в течение не менее одного года [9, 10].

Высокий лечебный эффект вакцины БЦЖ в ряде случаев нивелируется развитием нежелательных побочных эффектов, которые отмечаются приблизительно у 5% больных [21]. Однако доказано, что эти осложнения не являются жизнеугрожающими и практически во всех случаях могут быть эффективно купированы.

Основная часть осложнений развивается, как правило, после абсорбции препарата через поврежденные кровеносные сосуды. Именно поэтому не рекомендуется использовать живую вакцину БЦЖ в течение первых 2-х недель с

момента выполнения ТУР, а также больным с макрогематурией, инфекциями мочевыводящих путей или после травматичной катетеризации.

Особый класс осложнений может быть связан с ослабленным иммунитетом у больных, к чему традиционно приводит ВИЧ/СПИД, а также целый ряд заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. К последним относятся сахарный диабет, системные аутоиммунные заболевания, хронические заболевания легких и сердца, эндокринную патологию. Также вторичный иммунодефицит может быть спровоцирован приемом гормонов коры надпочечников, длительным приемом антибиотиков и некоторыми другими препаратами.

На фоне снижения иммунитета повышается риск диссеминации возбудителя по организму с развитием системных или локальных форм инфекции, которые в силу доброкачественности своего течения трактуются как БЦЖиты [22]. Именно развитие такого системного ответа послужило основанием для отказа от внутривезикулярной БЦЖ-терапии у больных с ослабленным иммунитетом [20]. Однако буквальное и жесткое выполнение этих рекомендаций у лиц старше 60 лет и обремененных многочисленными заболеваниями внутренних органов может привести к другой крайности, когда в силу медицинских отводов будет некогда брать на иммунотерапию. Выход из этой ситуации возможен при условии хорошей осведомленности практических врачей об особенностях обращения с живой вакциной, четкого выполнения всех рекомендаций по отбору больных, правильной оценке развившихся осложнений и своевременного и адекватного лечения данных осложнений.

Существует несколько подходов к классификации осложнений иммунотерапии. M.J. Olivera с соавторами (2015 год) разделили их на ранние и поздние. К первым они отнесли осложнения, развивающиеся в течение 3-х месяцев после лечения в виде поражений внутренних органов (пневмонит, гепатит). К поздним, по их мнению, относят осложнения, проявляющиеся не ранее, чем через 1 год после первого везикулярного введения БЦЖ. Чаще всего они протекают в виде инфекций мочеполового тракта, поражения позвонков или ретроперитонеальной ткани [22].

Также выделяют местные (локальное воспаление, лимфаденопатия, реакция, увеличение лимфоузлов малого таза) и системные побочные реакции. В исследованиях показано, что те и другие характеризуются доброкачественным течением и хорошо поддаются лечению противотуберкулезными препаратами, так как в их основе лежит развитие специфической гранулематозной реакции без казеозного некроза, вызванной непатогенными микобактериями вакцинного штамма. Именно благодаря этому они получили название БЦЖитов [22].

Международной группой по вопросам заболеваний мочевого пузыря и СУЕТО разработаны клинические рекомендации, в которых представлены схемы лечения различных побочных эффектов на введение вакцины БЦЖ в зависимости от их вида и тяжести [23].

Как показывает практика, побочные реакции на вакцину УРО-БЦЖ чаще всего развиваются при несоблюдении инструкций по ее применению. Так, не всем больным за 3-11 суток до проведения иммунотерапии ставится проба Манту с 2 ТЕ, по результатам которой (папула размером не более 17 мм) должен проходить отбор больных на лечение.

Между тем, эта простая мера предосторожности могла бы предупредить случаи развития у пациентов системных побочных реакций, связанных с высокой инфицированностью, наличием нераспознанной туберкулезной инфекции или гиперергическим иммунным ответом на вакцину. Исключить развитие ложноположительных результатов можно при использовании рекомбинантного туберкулина в составе Диаскин-теста.

Очень важно правильно оценить иммунный статус больных перед иммунотерапией и, по возможности, исключить наличие вторичного иммунодефицита. Это возможно при правильно собранной информации о сопутствующих заболеваниях, наиболее часто из которых встречается сахарный диабет. Его наличие должно насторожить врача и заставить его тщательно взвесить возможные риски, так как развитие БЦЖита в любом случае послужит основанием не только для прекращения адьювантного лечения, но также принесет страдания больному и неприятности врачу.

Важной проблемой является низкая осведомленность фтизиатров о лечении онкологических больных вакциной УРО-БЦЖ, динамике выделения микобактерий из мочевого пузыря и возможных побочных реакциях на ее введение. Так, в ряде исследований было показано, что даже через 7 дней после внутрипузырного введения Уро-БЦЖ у 27,1% больных в моче обнаруживаются микобактерии вакцинного штамма. Еще более длительным является обнаружение ДНК микобактерий в биоптатах слизистой мочевого пузыря: в этом случае признаки присутствия вакцины обнаруживаются в течение 24 месяцев у 4,2-37,5% больных и исчезают у всех лишь через 30 месяцев [24]. Поэтому обнаружение микобактерий в моче больных, получающих инстилляцию вакцины БЦЖ, надо оценивать с позиций доказательной медицины и правильно интерпретировать результаты бактериологического исследования.

Развитие системных побочных реакций часто протекает в виде БЦЖитов с частым вовлечением в процесс легочной ткани. Неправильная оценка этих изменений приводит, как правило, к гипердиагностике туберкулеза со всеми вытекающими последствиями. И хотя данный вид осложнений должен лечиться, как и туберкулез, противотуберкулезными средствами, однако свои особенности при этом также имеются. Они связаны с доброкачественным течением заболевания, отсутствием развития казеозного некроза в гранулемах и генетически обусловленной устойчивостью штамма *M.bovis* к пипразинамиду.

В качестве примера рассмотрим клинический случай.

Больной Б., 71 год, в мае 2017 года обратился к урологу по поводу болей внизу живота. В анамнезе имеются указания на наличие у больного гипертонической болезни 3 степени, ИБС, стенокардии ФКП, сахарного диабета 2 типа. По поводу сопутствующей патологии получал соответствующее лечение, которое позволяло компенсировать уровень АД и сахар в крови. В 2016 году проведена операция АКШ. Назначенные препараты переносил хорошо, аллергических реакций не отмечено.

В июне 2017 года проведено УЗИ мочевого пузыря. Обнаружено внутрипузырное образование, по поводу чего произведена ТУР опухоли мочевого пузыря. Гистологическое исследование образцов опухоли показало уротелиальную карциному T1 (G2) без инвазии в мышечный слой.

Пациенту произведена однократная инстилляцией химиопрепарата, и через 2 недели после ТУР начата внутрипузырная БЦЖ иммунотерапия без предварительной постановки пробы Манту. После шестой инстилляцией УРО-БЦЖ больной стал жаловаться на общую слабость, кашель со скудной мокротой, снижение аппетита, похудение на 2 кг в течение последнего месяца, без лихорадки. Был направлен на консультацию к фтизиоурологу.

При осмотре состояние средней тяжести за счет сопутствующих заболеваний, повышения температуры нет, частота дыхания 18 в минуту. Слизистые и кожа суховаты, обычной окраски. Отмечена гемодинамическая стабильность на фоне приглушения тонов сердца. Аускультация легких выявила ослабленное дыхание по всем легочным полям, в верхних долях легких – мелкопузырчатые влажные хрипы. Со стороны остальных органов патологических изменений не обнаружено. Лабораторные исследования показали в гемограмме повышение СОЭ до 54 мм/час на фоне нормального количества лейкоцитов, нормальные показатели функции печени и почек.

В мокроте микобактерии бактериоскопически, бактериологически и методом GХpert не обнаружены. В моче молекулярно-генетическим методом Bionner был однократно обнаружен ДНК комплекс, свойственный *M.tuberculosis* и *M.bovis*, устойчивый к рифампицину. Цитологическое исследование мокроты на наличие злокачественных клеток показало отрицательные результаты. Также у пациента не были обнаружены маркеры ВИЧ и вирусного гепатита С и В. 25.09.17 г. проведено УЗ-исследование брюшной полости. Выявлены умеренные диффузные изменения в печени, гепатомегалия. На обзорной рентгенограмме от 12.09.17 с обеих сторон в верхних отделах легких обнаружены плотные очаги фиброза. Слева выраженная фиброзная дорожка к корню левого легкого. На мультиспиральной КТ органов грудной клетки от 13.09.17 в паренхиме обоих легких визуализируются множественные хаотично расположенные милиарные очаги без перифокальной реакции. В S 8 - S 9 сегментах нижней доли правого легкого и в S 2 сегменте верхней доли левого легкого определяются фокусы уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», размером до 1,6-1,0 см без перифокальной реакции. Легочный рисунок по всем полям просматривается, усилен, деформирован. В нижней доле правого легкого имеются парасептально расположенные тонкостенные воздушные полости размером 2,2-1,4 см без перифокальной реакции. Пройодимость трахеи, бронхов сохранена. Синусы свободны. Контурируются единичные увеличенные лимфоузлы переднего средостения до 1,3 см. Органы средостения расположены по центру. Камеры сердца не увеличены. Костные структуры без признаков патологической перестройки. Заключение: КТ-картина диссеминированного процесса в легких. Лимфоаденопатия медиастанальных лимфоузлов. На основании проведенного обследования больному выставлен диагноз: генерализованный туберкулез: инфильтративный туберкулез легких, МТ-, туберкулез мочевого пузыря, МТ+, новый случай, 4 категория.

Внутрипузырная БЦЖ-терапия была прекращена, больной направлен в противотуберкулезный диспансер для лечения по поводу туберкулеза легких. В стационаре начато лечение по 4 категории. Обнаружена непереносимость капреомицина, в связи с чем он был отменен.

Через 2 месяца больной в удовлетворительном состоянии выписан для продолжения лечения в дневном стационаре. Отмечена положительная динамика: отсутствие жалоб, нормализация гемограммы, при аускультации физиологическое дыхание, рассасывание рентгенологических изменений. Бактериологические исследования мокроты и мочи, проведенные в стационаре и дневном стационаре, всегда были отрицательными. Дальнейшее лечение получал в амбулаторных условиях. В мае 2018 года завершил лечение противотуберкулезными препаратами. Самочувствие удовлетворительное, бактериограммы мокроты и мочи отрицательные, в рентгенологической картине отмечена положительная динамика.

Таким образом, больному на основании ухудшения самочувствия, однократного обнаружения в моче ДНК микобактерий туберкулезного комплекса через неделю после инстилляций вакцины БЦЖ в мочевого пузыря, а также изменений на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки диссеминированного характера и по типу «матового стекла», выставлен диагноз генерализованного туберкулеза.

Представляется, что в данной клинической ситуации возникли сложности с интерпретацией результатов обследования больного, обусловленные недооценкой особенностей предшествующего лечения по поводу РМП и неполным обследованием больного перед проведением иммунотерапии вакциной БЦЖ. Так, перед ее назначением не был адекватно оценен иммунный статус пациента: не была сделана проба Манту с 2ТЕ, а также не учтено наличие вторичного иммунодефицита, вызванного сахарным диабетом. Также больному после инстилляций БЦЖ-вакцины не проводилась гипергидратация, о чем говорит сухость кожи и слизистых оболочек.

Главным критерием при выставлении больному диагноза туберкулеза мочевого пузыря послужило обнаружение в моче ДНК микобактерий методом Bionner. При этом не было учтено, что больной до этого получил 6 инстилляций вакцины, причем после последнего внутривезикулярного введения УРО-БЦЖ до проведения бактериологического исследования мочи прошло всего 7 дней. При интерпретации данных бактериологического исследования также не учли то, что в комплекс ДНК микобактерий туберкулеза

входят и *M. bovis*, которые как раз и используются для иммунотерапии РМП.

Обнаруженные при визуальном исследовании диссеминированные изменения фиброзного характера в легочной ткани были расценены как исход ранее перенесенного туберкулеза легких, хотя на ранее сделанных ежегодных флюорограммах легких патологические изменения отсутствовали. Недостаточно внимания было уделено описанному рентгенологами симптому «матового стекла». Известно, что этот симптом может быть обусловлен многими причинами. К ним относят частичное снижение воздушности легочных альвеол вследствие заполнения их патологической жидкостью (транссудатом, экссудатом), а также их спадением (гиповентиляцией) или утолщением стенок. Этот симптом также может возникать при застойных явлениях в микроциркуляторном русле и при отеке легких. То есть данный симптом неспецифичен и требует более тонкого изучения причин возникновения, особенно у больных с патологией сердца. Специалистам рекомендуется его оценивать только по тонким томографическим срезам, выполненным на высоте глубокого и задержанного вдоха [25].

Таким образом, неполное обследование больного с РМП и недооценка его иммунного статуса до начала проведения иммунотерапии УРО-БЦЖ привели к развитию раннего системного осложнения на адьювантную терапию в виде легочного БЦЖита, который был интерпретирован как специфическая патология, что и привело к гипердиагностике туберкулеза.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке ТОО «Медак Фарма».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ploeg M., Aben K., Kuemeney L. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world // *World J. Urol.* – 2009. – Vol. 27(3). – P. 289-293. DOI: 10.1007/s00345-009-0383-3
- 2 Ferlay J., Bray F., Pissani P. et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, JARC Cancer Base №5, version 2,0. – Lyon: IARCC Press, 2004
- 3 Ferlay J., Randi G., Bosetti C. et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 101(1). – P. 11-19. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07239.x
- 4 Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А. соавторами. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака мочевого пузыря. – М., 2014
- 5 Нургалиев Н.С., Ажмагамбетова А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Эпидемиология рака мочевого пузыря по Республике Казахстан // *Журнал НИИ онкологии и радиологии.* – 2015. – №1. – С. 3-6
- 6 Про весь мир World-Globe.ru. – www. World-Globe.ru
- 7 Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester J., Kaasinen T., Böhle A., Palou J., Roupret M. «Рак мочевого пузыря Та-Т1» Европейская ассоциация урологов, 2011. – С. 36

REFERENCES

- 1 Ploeg M., Aben K., Kuemeney L. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J. Urol.* 2009;27(3):289-93. DOI: 10.1007/s00345-009-0383-3
- 2 Ferlay J., Bray F., Pissani P., et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, JARC Cancer Base №5, version 2,0. Lyon: IARCC Press; 2004
- 3 Ferlay J., Randi G., Bosetti C., et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int.* 2008;101(1):11-19. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07239.x
- 4 Volkova MI, Matveyev VB, Medvedev SV, Nosov DA, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka mochevogo puzryra* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bladder cancer]. Moscow; 2014
- 5 Nurgaliyev NS, Azhmagambetova AZh, Seisenbayeva GT. Epidemiology of bladder cancer in the Republic of Kazakhstan. *Zhurnal NII onkologii i radiologii = Journal of Research Institute of Oncology and Radiology.* 2015;1:3-6 (In Russ.)
- 6 About the whole word. World-Globe.ru. Available from: www. World-Globe.ru

- 8 Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies // *Eur. Urol.* – 2002. – Vol. 41(5). – P. 523-531
- 9 Böhle A., Jocham D., Beec P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169(1). – P. 90-95. DOI: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3
- 10 Böhle A., Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer formal meta-analysis comparative studies on tumour progression // *Urology.* – 2004. – Vol. 63(4). – P. 682-687. DOI: 10.1016/j.urology.2003.11.049
- 11 Brandau S., Riemensberger J., Jacobsen M. et al. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy // *Int J Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 697–702
- 12 Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials // *Urology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 1216–1223. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014
- 13 Jarvinen R., Kaasinen E., Sankila A. et al. Longterm Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Maintenance Mitomycin C Instillation Therapy in Frequently Recurrent TaT1 Tumours without Carcinoma In Situ: A Subgroup Analysis of the Prospective, Randomised Finn Bladder I Study with a 20-Year Follow-up // *Eur Urol.* – 2009. – Vol. 56(2). – P. 260–265. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.009
- 14 Sylvester R., Van der Meijden A., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of carcinoma in situ: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials // *Eur Urol Suppl.* – 2005. – Vol. 4(3). – P. 219. DOI: 10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c
- 15 Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patients data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer // *Eur Urol.* – 2009. – Vol. 56(2). – P. 247-256. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038
- 16 Hudson M.A., Herr H.W. Carcinoma in situ of the bladder // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153 (3 PT1). – P. 564-572
- 17 Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. 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 // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168(5). – P. 1964-1970
- 18 Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. European Association of Urology. Pocket Guidelines 2011 edition. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer. P. 7–20
- 19 Lamm D.L., van der Meijden A.P., Morales A. et al. Incidence and treatment of complication of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer // *J.Urol.* – 1992. – Vol. 147(3). – P. 596-600
- 20 Van der Meijden A.P., Sylvester R.J., Oosterlinck W., Sylvester E. et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin For Ta, T1 bladder tumour 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. – Vol. 44-42. – P. 429-434
- 21 Olivliera M.J., Draz D., Carvaho A. БЦЖит: редкое осложнение внутрипузырной БЦЖ-иммунотерапии // *J Bras Pntumol.* – 2015. – Vol. 41(5). – P. 480-481
- 22 Witjes J.A., Palou J., Soloway M. et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events // *Eur.Urol. Suppl.* – 2008. – Vol. 7(10). – P. 667-674
- 23 Durec C., Richter E., Bastek A. et al. Судьба бацилл Кальметта и Герена после внутрипузырного введения // *J.Urol.* – 2001. – Vol. 165(5). – P. 1765-1768
- 24 Ходош Э.М., Ефремова О.А., Хорошун Д.А. Симптом «матового стекла»: клиничко-лучевая параллель // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* – 2014. - №18(189). - Вып. 27. – С. 11-22.
- 7 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester J, Kaasinen T, Böhle A, Palou J, Roupret M. Ta-T1 bladder cancer. *European Association of Urology.* 2011. P. 36
- 8 Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur. Urol.* 2002;41(5):523-31
- 9 Böhle A, Jocham D, Beec PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J. Urol.* 2003;169(1):90-5. DOI: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3
- 10 Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer formal meta-analysis comparative studies on tumour progression. *Urology.* 2004;63(4):682-7. DOI: 10.1016/j.urology.2003.11.049
- 11 Brandau S, Riemensberger J, Jacobsen M, et al. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy. *Int J Cancer.* 2001;92:697-702
- 12 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;67:1216-23. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014
- 13 Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Longterm Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Maintenance Mitomycin C Instillation Therapy in Frequently Recurrent TaT1 Tumours without Carcinoma In Situ: A Subgroup Analysis of the Prospective, Randomised Finn Bladder I Study with a 20-Year Follow-up. *Eur Urol.* 2009;56(2):260-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.009
- 14 Sylvester R, Van der Meijden A, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of carcinoma in situ: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol Suppl.* 2005;4(3):219. DOI: 10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c
- 15 Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patients data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.038
- 16 Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.* 1995;153 (3 PT1):564-72
- 17 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. 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. *J. Urol.* 2002;168(5):1964-70
- 18 Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. European Association of Urology. Pocket Guidelines 2011 edition. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer. P. 7–20
- 19 Lamm DL, van der Meijden AP, Morales A, et al. Incidence and treatment of complication of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J.Urol.* 1992;147(3):596-600
- 20 Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Sylvester E, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin For Ta, T1 bladder tumour 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;44-42:429-34
- 21 Olivliera MJ, Draz D, Carvaho A. BCG: a rare complication of intravesical BCG immunotherapy. *J Bras Pntumol.* 2015;41(5):480-1 (In Russ.)
- 22 Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur.Urol. Suppl.* 2008;7(10):667-74
- 23 Durec C, Richter E, Bastek A, et al. The fate of Bacillus Calmette and Guerin after intravesical injection. *J.Urol.* 2001;165(5):1765-8
- 24 Khodosh EM, Efremova OA, Khoroshun DA. Symptom "frosted glass": clinical and radiographic parallels. *Scientific Update. Medicine series. Pharmacy.* 2014;18(189);27:11-22 (In Russ.)