

Для цитирования: Тачалов М.А., Зими́на В.Н., Холодов А.А., Корчмит Ю.А., Пьянзова Т.В. БЦЖ-иммунотерапия немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(4): 127–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-127-134

For citation: Tachalov M.A., Zimina V.N., Kholodov A.A., Korchmit Yu.A., Pyanzova T.V. BCG immunotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(4): 127–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-127-134

БЦЖ-ИММУНОТЕРАПИЯ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А. Тачалов^{1,2}, В.Н. Зими́на^{2,3}, А.А. Холодов², Ю.А. Корчмит¹,
Т.В. Пьянзова²

¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта»
Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний» Минздрава России
Россия, 127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4

Аннотация

Цель исследования – обобщение современных данных об эффективности и безопасности применения БЦЖ-иммунотерапии для лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. **Материал и методы.** Проведен обзор литературы с использованием баз данных PubMed, Cochrane Library, E-library преимущественно за последние 10 лет. Ключевые слова, использованные при поиске: рак мочевого пузыря, БЦЖ-иммунотерапия, безопасность БЦЖ-иммунотерапии, эффективность БЦЖ-иммунотерапии, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, НМИ РМП, SWOG, адъювантная терапия в онкологии. Для написания литературного обзора из 148 статей, найденных в результате поиска, отобрано 39. **Результаты.** Обобщены отечественные и зарубежные данные по истории разработки и внедрения, эффективности и безопасности применения БЦЖ-иммунотерапии при лечении рака мочевого пузыря. Рассматриваются ограничения применения и проблемы современного здравоохранения в части внедрения адъювантной БЦЖ-иммунотерапии в онкологическую практику. Отдельным аспектом обзора являлись безопасность применения вакцины, алгоритмы предупреждения и лечения специфических осложнений БЦЖ-иммунотерапии (гранулематозное поражение органов мочевыделительной системы, БЦЖ-сепсис), в том числе с участием специалиста-фтизиатра. **Заключение.** БЦЖ-иммунотерапия является бесспорным стандартом лечения пациентов с промежуточным и высоким риском немышечного инвазивного рака мочевого пузыря, с обязательным проведением индукционного и поддерживающего курсов. Тем не менее в реальной практике, в том числе в России, препарат назначается значительно реже, чем предписано рекомендациями, хотя большинство административных и клинических барьеров легко преодолимы. Организация лечения не представляет сложностей и позволяет обеспечить пациентов оптимальной терапией, при обязательном фтизиатрическом контроле для исключения противопоказаний и своевременной диагностики туберкулеза. Вопрос профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции при БЦЖ-иммунотерапии остается открытым, его необходимость очевидна для снижения рисков, но назначение противотуберкулезных препаратов одновременно с иммунотерапией нежелательно, т.к. может снизить эффективность лечения рака, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, БЦЖ-иммунотерапия, безопасность БЦЖ-иммунотерапии, туберкулез, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, SWOG, адъювантная терапия.

BCG IMMUNOTHERAPY FOR NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (LITERATURE REVIEW)

M.A. Tachalov^{1,2}, V.N. Zimina^{2,3}, A.A. Kholodov², Yu.A. Korchmit¹,
T.V. Pyanzova²

¹M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Center
35, Volgogradskaya St., Kemerovo, 650036, Russia

²Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia
22A, Voroshilova St., Kemerovo, 650036, Russia

³National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

The aim of the study was to summarize current data on the efficacy and safety of BCG immunotherapy for the treatment of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. **Material and Methods.** A literature review was conducted using PubMed, Cochrane Library, and E-library databases, primarily selecting sources from the last 10 years. Key words used in the database search included bladder cancer, BCG immunotherapy, BCG therapy safety, BCG therapy efficacy, non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC, SWOG, and adjuvant therapy in oncology. In preparation for writing the literature review, 39 articles from the 148 retrieved articles were selected. **Results.** This literature review summarizes domestic and international data on the history of the development and implementation, efficacy, and safety of BCG immunotherapy in the treatment of bladder cancer. The limitations of use and challenges of modern healthcare in implementing adjuvant BCG therapy for cancer patients were also discussed. A separate aspect of the review was the safety and algorithms for preventing and treating specific complications of BCG immunotherapy (granulomatous lesions of the urinary tract, BCG sepsis). **Conclusion.** Intravesical BCG immunotherapy in the treatment of patients with non-muscle-invasive bladder cancer at intermediate and high risk of recurrence is the method of choice for adjuvant therapy. The review showed that in real-world clinical practice, BCG therapy is used to treat a much smaller proportion of patients than indicated. Moreover, the administrative, legal, and clinical restrictions that specialists fear are often easily surmountable. In turn, high-quality TB care during the selection stage for therapy and for follow-up helps identify patients with contraindications to immunotherapy and promptly diagnose tuberculosis. However, the necessity, effectiveness, and safety of prophylactic treatment for tuberculosis before BCG immunotherapy remain unclear and requires further study.

Key words: bladder cancer, BCG immunotherapy, BCG therapy safety, tuberculosis, non-muscle-invasive bladder cancer, SWOG, adjuvant therapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) является распространенным злокачественным новообразованием, поражающим мочевыделительную систему. Ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. первичных случаев и более 200 тыс. пациентов погибают от РМП [1]. Около 70 % случаев первично диагностируемого РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), который включает папиллярные карциномы стадии Ta, T1 и карциному *in situ* (CIS) [2, 3]. При папиллярных опухолях диагноз НМИРМП устанавливается на основании результатов цистоскопии и гистологического исследования тканей, полученных при проведении полной трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП), а в случаях CIS – в результате множественной биопсии мочевого пузыря. В ситуациях, когда первичная ТУРМП была неполной, в образце не оказалось мышечной ткани или была обнаружена опухоль T1, в течение 2–6 нед следует провести повторную резекцию [4].

В зависимости от индивидуального риска прогрессирования заболевания пациенты с НМИРМП

делятся на следующие группы: с низким, промежуточным, средним и высоким риском, что имеет решающее значение для назначения адъювантной терапии [4]. Согласно действующим в настоящее время национальным клиническим рекомендациям, пациентам с опухолями, предположительно относящимися к группе низкого риска, а также с небольшими папиллярными рецидивами, выявленными более чем через год после предыдущей трансуретральной резекции опухоли, рекомендуется однократное введение химиопрепарата. Пациентам с опухолью средней степени риска рекомендовано в течение года проводить внутривезикулярную иммунотерапию вакциной Кальметта–Герена (БЦЖ) в полной дозе или инстилляции химиопрепаратов до 12 мес. Пациентам с опухолями высокой степени риска показана внутривезикулярная БЦЖ-иммунотерапия в полной дозе в течение 1–3 лет. Пациентам с очень высоким риском прогрессирования опухоли следует рассмотреть возможность немедленной радикальной цистэктомии. Цистэктомия также

рекомендуется при опухолях, не реагирующих на БЦЖ-иммунотерапию [4, 5]. Таким образом, пациенты с НМИРМП со средней и высокой степенью риска являются группой для обязательного рассмотрения в программе лечения рака применения внутрипузырной БЦЖ-иммунотерапии, которая является наиболее эффективным методом снижения частоты развития рецидива [4].

БЦЖ (сокр. от Бацилла Кальмёта–Герёна, фр. *Bacillus Calmette–Guérin*, BCG) – живая вакцина против туберкулеза, которая содержит искусственно выведенный авирулентный штамм *Mycobacterium bovis* BCG. Предшественником искусственного вакцинного штамма явился штамм *Mycobacterium bovis*. Вакцина БЦЖ представляет собой аттенуированный (ослабленный в процессе селекции) штамм, не представляющий опасности для человека. По состоянию на 2018 г. в мире зарегистрировано более 10 штаммов БЦЖ, все они созданы на основе ослабленного штамма *M. bovis*, выведенного А. Кальметом и К. Гереном еще в 1913 г. [6]. Все БЦЖ-вакцины представляют собой семейство родственных гетерогенных живых аттенуированных вакцин. В мире используется более 40 вакцин БЦЖ. Сравнение лицензированных вакцин БЦЖ, проведенное в 2020 г., продемонстрировало заметные различия в иммунологическом ответе на введение препарата, а именно разницу в уровне индуцируемых цитокинов, что необходимо учитывать при применении БЦЖ для лечения РМП [7].

В Российской Федерации зарегистрированы два препарата для проведения БЦЖ-иммунотерапии – Имурон-Вак (Россия, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) и вакцина Уро-БЦЖ-медак (Германия). Обе вакцины зарегистрированы как отдельные препараты для применения в онкологической практике [8, 9]. Вакцина Имурон-Вак содержит вакцинный штамм BCG-1 в дозе от 2 до $3,75 \times 10^8$ во флаконе 25 мг и от 4 до $7,5 \times 10^8$ микробных клеток во флаконе 50 мг. Штаммы авирулентного возбудителя не отличаются от тех, что входят в вакцину БЦЖ/БЦЖ-М, применяемую у новорожденных и детей, основные различия между вакцинами в количестве микробных единиц [8]. Вакцина Уро-БЦЖ-медак содержит RIVM-штамм микобактерий (Нидерландский институт вакцин). В препарате Уро-БЦЖ-медак содержится от 2 до 8×10^8 микробных единиц [9]. В литературе отсутствуют данные по сравнительной эффективности и безопасности этих вакцин, однако, учитывая некоторые отличия в количественном содержании микобактерий и различные штаммы возбудителя, выраженность иммунной реакции и, как следствие, эффективность терапии могут отличаться.

Основоположником иммунотерапии рака считается американский хирург W. Coley, который в 1893 г. установил, что некоторые живые микроорганизмы оказывают терапевтическое воздействие на течение определенных видов рака, это привело к тестированию живых вакцин в качестве проти-

воопухолевой терапии. В 1974 г. B. Zbar, H.J. Rapp описали идеальные условия для иммунотерапии рака при применении вакцин: бактерии должны быть живыми и находиться в непосредственной близости от злокачественного образования, а опухоль должна быть неинвазивной [10]. Одним из примеров создания противораковой иммунотерапии стала разработка W. Coley в 1893 г. так называемых токсинов Коли для лечения рака. Вакцина включала в себя смесь убитых бактерий, состоящую из видов *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens* [11].

Впервые эффективность применения БЦЖ в онкоурологической практике экспериментально была доказана на мышах в 1959 г. L. Old et al. установили, что применение БЦЖ усиливало активность ретикуло-эндотелиальной системы и способствовало увеличению титра противоопухолевых антител [12]. Началом эры БЦЖ-иммунотерапии НМИРМП считается 1976 г., когда A. Morales et al. впервые описали результаты применения внутрипузырной инстилляции БЦЖ у 10 пациентов с рецидивирующим НМИРМП, у 7 из которых прогрессирования опухоли не наблюдалось в течение 6–13 мес [13]. В России изучение внутрипузырной БЦЖ-иммунотерапии и химиотерапии при НМИРМП началось в 1988 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и МРНЦ РАМН (г. Обнинск). В 1980 г. были представлены результаты первого рандомизированного исследования, которое подтвердило достоверное снижение количества рецидивов РМП при БЦЖ-иммунотерапии. Также впервые обсуждены побочные реакции БЦЖ-иммунотерапии, которые включали дизурию у 95 %, учащенное мочеиспускание – у 83 %, гематурию – у 39 %, лихорадку – у 22 %, тошноту – у 22 % пациентов. В целом переносимость побочных реакций была удовлетворительной и не требовала отмены терапии [14].

В 1990 г. FDA одобрило использование внутрипузырной БЦЖ-вакцины при НМИРМП. Позже исследования иммунотерапии вакциной БЦЖ в условиях реальной клинической практики продемонстрировали эффективность этого метода лечения по сравнению с другими видами терапии при приемлемой безопасности. Так, метаанализ P.U. Malmström et al. (2009) [15], включивший 9 клинических исследований и 2 820 пациентов, показал снижение риска рецидивирования НМИРМП при внутрипузырной БЦЖ-иммунотерапии на 32 % по сравнению с курсом инстилляций Митомицина С. Систематический обзор S. Schmidt et al. (2020) [16] также подтвердил превосходство БЦЖ-иммунотерапии над Митомицином С. БЦЖ-иммунотерапия оказалась более эффективной по сравнению с применением эпирубицина и эпирубицина в сочетании с интерфероном [17, 18]. Ретроспективные когортные исследования показали, что полный ответ у пациентов с CIS после БЦЖ-иммунотерапии достигнут у 75–87 %, а после

химиотерапии – у 48 % пациентов [19]. Результаты исследований доказали, что БЦЖ-иммунотерапия является единственным органосохраняющим методом лечения для больных РМП с CIS [17, 20].

Несмотря на то, что БЦЖ-иммунотерапия РМП используется на протяжении 50 лет, механизм действия, а именно процесс иммунных реакций, обеспечивающих лечебный эффект, остается до конца неясным. Вероятнее всего, противоопухолевый эффект БЦЖ-иммунотерапии обусловлен комплексом различных прямых и иммуноопосредованных реакций [21]. Изначально воздействие БЦЖ на клетки уротелиальной карциномы начинается с инфицирования уротелия, что приводит к внедрению БЦЖ внутрь раковых клеток. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано прямое цитотоксическое действие вакцины на некоторые клеточные линии уротелиальной неоплазии, а также подавление клеточной пролиферации [22]. В настоящее время механизмы противоопухолевого эффекта также объясняются стимуляцией вакциной неспецифического локального иммунного ответа, это приводит к усилению продукции цитокинов IL-1, IL-2, IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF- α), что обеспечивает приток различных подвидов лимфоцитов, особенно цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, обуславливающих уничтожение раковых клеток [22, 23].

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, внутривезикулярное введение БЦЖ начинают через 3–4 нед после трансуретральной резекции [4, 5]. Длительность этого периода обусловлена необходимостью восстановления полной эпителизации уротелия после инвазии и предотвращения БЦЖ-ассоциированных системных осложнений. Однако некоторые авторы считают возможным начало лечения в более ранние сроки [24]. Схема БЦЖ-иммунотерапии с 6 еженедельными инстилляциями, предложенная еще А. Morales, применяется и в настоящее время и считается стандартным индукционным курсом [13]. Однако приблизительно у 40 % пациентов индукционного курса иммунотерапии недостаточно для полной регрессии опухоли, в таких случаях предлагается поддерживающая терапия. Необходимость назначения поддерживающего курса БЦЖ-иммунотерапии после проведения индукционного курса, особенно у пациентов группы высокого риска, была хорошо продемонстрирована в контролируемом рандомизированном исследовании SWOG (SWOG Cancer Research Network – американская организация, поддерживаемая Национальным институтом рака, основной задачей которой является разработка и проведение клинических исследований для профилактики, диагностики и лечения рака), где показано, что у пациентов, получивших поддерживающее лечение 3-недельными циклами через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес после индукционного курса, развился рецидив заболевания в течение 7 лет лишь в 25 %

случаев против 53 % среди тех, кто поддерживающую терапию не получал ($p < 0,0001$) [25]. Пользу поддерживающей терапии демонстрирует и метаанализ, включающий 2 820 больных из 9 рандомизированных исследований, свидетельствующий об отсутствии разницы в риске рецидива между пациентами, получавшими БЦЖ-иммунотерапию и митомицин С (ММС) ($p = 0,09$). Но если применялась поддерживающая БЦЖ-терапия, то риск рецидива в группе БЦЖ уменьшался на 32 % по сравнению с группой ММС ($p < 0,0001$) (рецидивы: БЦЖ – 43,2 %, ММС – 57,9 %) [15].

В настоящее время общепринятым режимом внутривезикулярной БЦЖ-иммунотерапии считается режим SWOG, состоящий из 6-недельного индукционного курса БЦЖ-иммунотерапии с последующим поддерживающим проведением 3 инстилляций в течение недели с интервалом в 3 мес (через 3, 6, 12, 18, 24, 30, и 36 мес). Оптимальным подходом считается проведение поддерживающего курса в течение года при НМИРМП среднего риска и до 3 лет при НМИРМП высокого риска.

Стандартный алгоритм процедуры включает: воздержание пациентом от приема жидкости в течение 4 ч до процедуры, опорожнение мочевого пузыря непосредственно перед процедурой, введение препарата при помощи уретрального катетера под низким давлением, перекрытие катетера зажимом на 2 ч, перемещение пациента во время процедуры – активное или пассивное (переворачивание пациента со спины на живот и наоборот каждые 15 мин) – для обеспечения максимального контакта вакцины со слизистой мочевого пузыря, удаление уретрального катетера, самостоятельное опорожнение пузыря пациентом в сидячем положении, воздержание от приема жидкости в течение 2 ч после процедуры, увеличение потребления жидкости на протяжении 48 ч после процедуры [8, 9].

Побочные реакции чаще встречаются у больных с малой емкостью мочевого пузыря (менее 150 мл). Они делятся на локальные и системные. К локальным относится дизурия и макрогематурия, которые продолжаются в течение 1–2 сут, проходят, как правило, самостоятельно и являются признаком естественного ответа на иммунотерапию. К системным относится повышение температуры тела до 38,5 °C, которая регистрируется у 40 % больных в день инстилляции и проходит в течение 1–2 сут [8, 9]. С целью снижения частоты побочных эффектов некоторые авторы увеличивают интервал между инстилляциями с одной недели до двух [26]. Время экспозиции БЦЖ-вакцины в мочевом пузыре составляет 1–2 ч. Некоторые специалисты для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов уменьшают время удерживания до 30 мин [27].

На фоне БЦЖ-иммунотерапии возможны специфические осложнения, частота которых обычно не превышает 5 % [8, 28]. Регистрируемые осложнения варьируют по степени тяжести от

легких локальных до системных и имеют дозозависимый эффект, их частота увеличивается с числом инстилляций [28]. Специфические осложнения в основном представлены локальным поражением: гранулематозным циститом, простатитом, эпидидимитом. При их развитии проводят терапию изониазидом и рифампицином в течение 3 мес. Значительно реже развивается гранулематозное поражение паренхимы почек, в этом случае дальнейшая БЦЖ-иммунотерапия противопоказана и назначается лечение изониазидом, рифампицином и этамбутолом в течение 6 мес. В развитии системного специфического осложнения (БЦЖ-сепсиса) ведущая роль принадлежит гематогенному распространению микобактерий за счет травмы органов мочевыделительной системы или иммунодефицита; за всю историю БЦЖ-иммунотерапии отмечены единичные случаи БЦЖ-сепсиса. Таким пациентам назначают адекватную противотуберкулезную терапию и добавляют антибиотик широкого спектра действия для лечения возможного уросепсиса нетуберкулезной этиологии [28–30].

Значимое влияние на результат комплексного лечения любого рака оказывает как приверженность к терапии пациента, так и следование врачей современным клиническим рекомендациям. Исследование, проведенное К. Chamie et al. (2011) [31], показало низкий уровень соблюдения врачами текущих клинических рекомендаций по лечению НМИРМП. Несмотря на доказанную эффективность БЦЖ-терапии, приверженность врачей к ее назначению была критически низкой – всего 26 % случаев от всех, когда такая лечебная тактика была показана. Применение данной методики лечения на территории России остается также очень низким. По данным проведенного в 2022–23 гг. открытого опроса российских врачей-урологов по поводу применения внутрипузырной БЦЖ-иммунотерапии и ассоциированных с ней трудностей, 32 % из 145 опрошенных врачей никогда не назначали БЦЖ-иммунотерапию при НМИРМП. Среди них большая часть (63 %) имели стаж работы более 10 лет. Лишь 8 % врачей, которые проводят БЦЖ-иммунотерапию в своих учреждениях, не отмечают трудностей при проведении терапии [32]. Основным заблуждением и опасением, которые ограничивают назначение БЦЖ-иммунотерапии в онкологической практике, является вопрос лицензии для проведения терапии вакциной БЦЖ. На самом деле, любая медицинская деятельность подлежит обязательному лицензированию. Дополнительной лицензии для работы с иммунобиологическими препаратами, используемыми в лечебных целях (а данная терапия рекомендована профессиональным сообществом), не требуется. Поэтому для проведения внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ как для самого медицинского учреждения, так и для кабинета, где будет проводиться эта терапия, необходимости в лицензии нет [33]. Что касается вопроса безопасности медицин-

ского персонала при проведении внутрипузырной БЦЖ-иммунотерапии, то ни в зарубежной, ни в отечественной литературе не названо ни одного случая заражения здоровых людей ослабленной бациллой Кальметта–Герена. Это невозможно, исходя из особенностей трансмиссии микобактериальной инфекции и отсутствия вирулентности штаммов. Также низкая приверженность врачей к назначению БЦЖ-иммунотерапии во многом связана с опасениями развития у пациента активного туберкулеза. Так, по данным регистра Дании, развитие туберкулеза на фоне БЦЖ-иммунотерапии зарегистрировано в 1 % [22]. Это согласуется и со шведской базой данных, показывающей, что кумулятивная частота зарегистрированных случаев туберкулеза у подвергшихся воздействию БЦЖ за 5 лет (всего 5 033 человека) составила 1,1 % [34]. При этом риск специфических осложнений не зависел от фазы лечения (индукционная/поддерживающая), возраста пациента и штамма БЦЖ [35–37]. В отечественной литературе не встретилось публикаций, посвященных изучению развития туберкулеза у лиц, получающих БЦЖ-иммунотерапию в онкологической практике. Однако проф. О.Н. Зубань в докладе на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российская фтизиатрия в решении глобальной проблемы туберкулеза» (2025) отметил, что в Москве за 15 лет проведения БЦЖ-иммунотерапии зарегистрировано 18 случаев развития туберкулеза, который, вероятно, связан с проведением лечения: туберкулез гениталий (n=12; 66,7 %), туберкулез почек и мочевого пузыря (n=3; 16,7 %), туберкулез легких (n=2; 11,2 %) и генерализованный туберкулез (n=1; 5,6 %).

Следует подчеркнуть, что развитие туберкулеза у онкоурологического пациента крайне осложняет клиническую ситуацию, поскольку в этом случае ему предстоит длительное лечение, утрата трудоспособности, определенный период социальной изоляции. Поэтому правильный отбор на терапию с учетом показаний и всех противопоказаний, параллельное фтизиатрическое сопровождение в период лечения онкологического заболевания играют немаловажную роль в успехе терапии этой сложной категории пациентов. БЦЖ-иммунотерапия имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при ее назначении. К ним относятся перенесенный туберкулез, гиперчувствительность к туберкулину, облучение мочевого пузыря, иммунодефицитные состояния и иммуносупрессивная терапия, другие онкологические заболевания, тяжелая сопутствующая патология, детский возраст, период беременности и кормления грудью, а также повышенная чувствительность к составляющим препарата [4]. Для того чтобы исключить противопоказания, перед началом лечения необходимо провести тщательное обследование пациента, включая консультацию фтизиатра, для выявления активного туберкулеза за 3–11 дней до начала курса БЦЖ-иммунотерапии [8].

В настоящее время четких алгоритмов обследования и ведения пациентов при БЦЖ-иммунотерапии для врача-фтизиатра в России не представлено. Анализ литературы, нормативной базы и аннотаций к препаратам для БЦЖ-иммунотерапии позволил установить задачи, стоящие перед врачом-фтизиатром в контексте клинического ведения таких пациентов. К ним относятся уточнение фтизиатрического анамнеза (перенесенный ранее туберкулез является противопоказанием для БЦЖ-иммунотерапии), обследование и исключение активного туберкулеза, а также проведение иммунодиагностики (пробы Манту) и ее оценка для принятия решения по поводу инстилляций вакцины БЦЖ в мочевой пузырь [8].

С практической точки зрения предотвращение развития туберкулеза при введении живых ослабленных микобактерий в мочевой пузырь может быть достигнуто за счет выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и химиопрофилактического лечения, на примере алгоритмов ведения пациентов ревматологами, гастроэнтерологами и трансплантологами [38, 39]. Согласно аннотации к проведению БЦЖ-внутрипузырной терапии, тестирование перед началом лечения проводится именно с использованием пробы Манту, а не современными тестами (проба с АТР, IGRA-тесты) в большей степени не для исключения ЛТИ, а для выявления лиц с парадоксальной следовой реакцией на вакцинацию БЦЖ, для снижения риска специфических осложнений. Вопрос о целесообразности, эффективности и безопасности применения профилактического лечения у пациентов с латентной инфекцией при планировании инстилляций БЦЖ до сих пор не

имеет однозначного ответа и нуждается в дальнейших исследованиях. Это обусловлено тем, что одновременное назначение противотуберкулезных препаратов и БЦЖ-иммунотерапии нежелательно, так как может снизить эффективность лечения онкологического заболевания за счет подавления микобактериальной популяции противотуберкулезными препаратами [5, 8]. При этом в качестве профилактики осложнений БЦЖ-иммунотерапии широко применяются препараты группы фторхинолонов (левофлоксацин, офлоксацин), обладающие противотуберкулезной активностью [36, 37].

Закключение

БЦЖ-иммунотерапия является бесспорным стандартом лечения пациентов с промежуточным и высоким риском НМИРМП с обязательным проведением индукционного и поддерживающего курса. Тем не менее в реальной практике, в том числе в РФ, препарат назначается значительно реже, чем предписано рекомендациями, хотя большинство административных и клинических барьеров легко преодолимы. Организация лечения не представляет сложностей и позволяет обеспечить пациентов оптимальной терапией при обязательном фтизиатрическом контроле для исключения противопоказаний и своевременной диагностики туберкулеза. Вопрос профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции при проведении БЦЖ-иммунотерапии остается открытым, его необходимость очевидна для снижения рисков, но назначение противотуберкулезных препаратов одновременно с иммунотерапией нежелательно, так как может снизить эффективность лечения рака, что требует дальнейших исследований [8].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шихаздовой, Н.Ю. Золотарева. М., 2025. 178 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence)*. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, N.Yu. Zolotarev. M., 2025. 178 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-311-4. 2025.
3. Рак мочевого пузыря: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2020. [*Bladder cancer: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2020. (in Russian)]. [Internet] [cited 28.12.2025]. URL: <https://roou.ru/rak-mochevogo-puzyrya-2021-g/>.
4. Рак мочевого пузыря: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2023. [*Bladder cancer: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2023. (in Russian)]. [Internet] [cited 16.11.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3.
5. Babjuk M., Burger M., Capoun O., Cohen D., Compérat E.M., Dominguez Escrig J.L., Gontero P., Liedberg F., Masson-Lecomte A., Mostafid A.H., Palou J., van Rhijn B.W.G., Roupřet M., Shariat S.F., Seisen T., Soukup V., Sylvester R.J. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022; 81(1): 75–94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
6. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018; 93(8): 73–96.
7. Angelidou A., Conti M.G., Diray-Arce J., Benn C.S., Shann F., Netea M.G., Liu M., Potluri L.P., Sanchez-Schmitz G., Hussen R., Ozonoff A., Kampmann B., van Haren S.D., Levy O. Licensed Bacille Calmette-Guérin (BCG) formulations differ markedly in bacterial viability, RNA content and

innate immune activation. *Vaccine.* 2020; 38(9): 2229–40. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.060.

8. Государственный реестр лекарственных средств. Аннотация к препарату Имурон-вак (Imuron-vac). [*State Register of Medicines. Imuron-vac Summary*. (in Russian)]. [Internet]. [cited 16.11.2025]. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b974d161-6689-49b1-a6f6-a825ebf5a7f2.

9. Государственный реестр лекарственных средств. Аннотация к препарату Уро-БЦЖ медак (Uro-BCG medac). [*State Register of Medicines. Uro-BCG Medac Summary*. (in Russian)]. [Internet]. [cited 16.11.2025]. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e6f4da3-3813-4f0a-a8b6-7abc41c4b3de.

10. Zbar B., Rapp H.J. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. *Cancer.* 1974; 34(4 suppl): 1532–40. doi: 10.1002/1097-0142(197410)34:8+<1532::aid-cnrcr2820340827>3.0.co;2-h.

11. Hopton Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J.* 2003; 79(938): 672–80.

12. Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette Guérin infection on transplanted tumors in the mouse. *Nature.* 1959; 184(suppl 5): 291–92. doi: 10.1038/184291a0.

13. Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976; 116(2): 180–83. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58737-6.

14. Lamm D.L., Thor D.E., Harris S.C., Reyna J.A., Stogdill V.D., Radwin H.M. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980; 124(1): 38–40. doi: 10.1016/s0022-5347(17)55282-9.

15. Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E., Friedrich M., Krege S., Rintala E., Solsona E., Di Stasi S.M., Witjes J.A. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for

non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 56(2): 247–56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.

16. Schmidt S., Kunath F., Coles B., Draeger D.L., Krabbe L.M., Dersch R., Kilian S., Jensen K., Dahm P., Meerpohl J.J. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 1(1): CD011935. doi: 10.1002/14651858.CD011935.pub2.

17. Ricciardi G., Tralongo P., Pierconti F., Zuccalà V., Fiorentino V., Pepe L., Ballato M., Ieni A., Rossanese M., Ficarra V., Fadda G., Martini M. Urothelial Carcinoma In Situ: Advances in Diagnosis and Management. *Clin Genitourin Cancer.* 2026; 24(1): 102478. doi: 10.1016/j.clgc.2025.102478.

18. Mohammed S., Aniah M., Saougi C., Ibrahim A.E., Badawy K.E., Mitchell C., Mohamed B., Faycal Mirghani S., Elnour A., Lau D.H. Understanding Treatment Completion and Tolerability of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for Non-muscle Invasive Bladder Cancer in a Single UK Health Board. *Cureus.* 2025; 17(12): e98655. doi: 10.7759/cureus.98655.

19. Jakse G., Hall R., Bono A., Höltl W., Carpentier P., Spaander J.P., van der Meijden A.P., Sylvester R. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol.* 2001; 40(2): 144–50. doi: 10.1159/000049765.

20. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64273-5.

21. Глыбочко П.В., Фисенко В.П. Иммуноterapia рака мочевого пузыря. Вакцина БЦЖ: принципы действия, эффективность и безопасность. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016; 79(10): 34–43. [Glybochko P.V., Fisenko V.P. Immunotherapy of bladder cancer. bcg vaccine: principles of action, efficacy and safety. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2016; 79(10): 34–43. (in Russian)]. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-10-34-43. EDN: WWUNWF.

22. Larsen E.S., Joensen U.N., Poulsen A.M., Goletti D., Johansen I.S. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *APMIS.* 2020; 128(2): 92–103. doi: 10.1111/apm.13011.

23. Brandau S., Riemensberger J., Jacobsen M., Kemp D., Zhao W., Zhao X., Jocham D., Ratliff T.L., Böhle A. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy. *Int J Cancer.* 2001; 92(5): 697–702. doi: 10.1002/1097-0215(20010601)92:5<697::aid-ijc1245>3.0.co;2-z.

24. Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M., Martinez-Piñero L., Gonzalez M., Hernandez R., Madero R., Ojea A., Pertusa C., Rodriguez-Molina J., Camacho J.E., Isorna S., Rabadan M., Astobieta A., Montesinos M., Muntanola P., Gimeno A., Blas M., Martinez-Piñero J.A.; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol.* 2008; 53(5): 992–1001. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.006.

25. Lamm D.L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. *Eur Urol.* 2000; 37 Suppl 1: 9–15. doi: 10.1159/000052376.

26. Carroll T.F., Bardot J.P., David J., Zucker M., Straughan R.E., Mishra J., Delacroix S.E., Gills J.R., Westerman M.E. Compliance With Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy for Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Pract.* 2026; 13(3): 309–16. doi: 10.1097/UPJ.0000000000000962.

27. Andius P., Fehrling M., Holmäng S. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int.* 2005; 96(9): 1290–93. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05817.x.

28. van der Meijden A.P., Sylvester R.J., Oosterlinck W., Hoeltl W., Bono A.V.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00357-9.

29. 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): 81–86. [Belova Ye.S., Karabayeva A.K., Sarlybayev Ye.K., Adygulov T.R., Barsov S.V. Intravesical BCG-therapy of bladder cancer and features of its adverse reactions. *Medicina (Almaty).* 2018; 12(198): 81–86. (in Russian)]. doi: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-81-86. EDN: YRNDXF

30. Liu Q., Dai X., Wei S. BCGitis and BCGosis: Clinical Spectrum, Immunological Mechanisms, and Risk Management. *Vaccines (Basel).* 2025; 13(12): 1179. doi: 10.3390/vaccines13121179.

31. Chamie K., Saigal C.S., Lai J., Hanley J.M., Setodji C.M., Konecny B.R., Litwin M.S.; Urologic Diseases in America Project. Compliance with guidelines for patients with bladder cancer: variation in the delivery of care. *Cancer.* 2011; 117(23): 5392–401. doi: 10.1002/cncr.26198.

32. Дымов А.М., Лу Ю.А., Корчагин М.П., Джаримок А.Р., Винаров А.З., Газимиев М.А. БЦЖ-терапия пациентов с немусечно-инвазивным раком мочевого пузыря: как обстоят дела? Урология. 2024; (2): 116–120. [Dymov A.M., Lee YU.A., Korchagin M.P., Dzhariyok A.R., Vinarov A.Z., Gazimiev M.A. Bcg-therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: overview of the current trends? *Urology.* 2024; (2): 116–120. (in Russian)]. doi: 10.18565/urology.2024.2.116-120. EDN: UGHNCB.

33. О лицензировании отдельных видов деятельности: Федеральный закон РФ от 04 мая 2011 г. № 99-ФЗ. Глава 2, пункт 46; пункт 19. [On licensing of certain types of activities: Federal Law of the Russian Federation of May 04, 2011 No. 99-FZ. Chapter 2, paragraph 46; item 19. (in Russian)]. [Internet]. [cited 24.09.2025]. URL: <https://base.garant.ru/12185475/948c9c0734b6e944a4727660f2d5a027/>.

34. Holmberg L., Skogmar S., Garmo H., Hagberg O., Häggström C., Gårdmark T., Ströck V., Aljabery F., Jahnson S., Hosseini A., Jernström T., Sherif A., Söderkvist K., Ullén A., Malmström P.U., Liedberg F. Cumulative incidence of and risk factors for BCG infection after adjuvant BCG instillations. *BJU Int.* 2024; 134(2): 229–38. doi: 10.1111/bju.16303.

35. Unda-Urzaiz M., Cozar-Olmos J.M., Miñana-Lopez B., Camarero-Jimenez J., Bugarolas-Rossello X., Zubiaur-Libano C., Ribal-Caparrós M.J., Suarez-Charneco A.J., Rodriguez-Tesedo V., Chantada-Abal V., Ruiz-de-Leon C., Carrillo-George C., Carballido-Rodriguez J., Villacampa-Auba F.; en representación del Grupo Español del Registro de Cepas de BCG. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guérin in the treatment of bladder tumours in standard clinical practice. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2018; 42(4): 238–48. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2017.10.003.

36. Bausch K., Halbeisen F.S., Aglmandi S., Sutter S.U., Ewald H., Appenzeller-Herzog C., Roth J.A., Widmer A.F., Seifert H.H. Antimicrobial Prophylaxis for Postoperative Urinary Tract Infections in Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021; 205(4): 987–998. doi: 10.1097/JU.0000000000001513.

37. Numakura K., Kobayashi M., Ishida T., Okane K., Suzuki K., Shimoda N., Suzuki T., Kumazawa T., Sasaki R., Fukuda H., Kashima S., Yamamoto R., Koizumi A., Nara T., Kanda S., Huang M., Saito M., Narita S., Inoue T., Tsuchiya N., Habuchi T. Effect of Levofloxacin on the Efficacy and Adverse Events in Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Treatment for Bladder Cancer: Results of a Randomized, Prospective, Multicenter Study. *Eur Urol Focus.* 2022; 8(6): 1666–72. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.002.

38. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Трудности превентивной терапии туберкулезной инфекции у больных тяжелой аутоиммунной патологией на фоне длительного иммуносупрессивного лечения. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2024; 12(2): 25–29. [Salina T.Yu., Morozova T.I. Difficulties in preventive therapy of tuberculosis infection in patients with severe autoimmune pathology during long-term immunosuppressive treatment. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases.* 2024; 12(2): 25–29. (in Russian)]. doi: 10.54921/2413-0346-2024-12-2-25-29. EDN: JDYENT.

39. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. [Tuberculosis in adults: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)]. 2024. [Internet]. [cited 24.09.2025]. URL: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/140/r9ijz6oxq65de3ud5unrvzfaph/hg7wi.pdf>.

Поступила/Received 05.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 24.02.2026

Принята к публикации/Accepted 07.07.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тачалов Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5816-2220. ORCID: 0000-0002-2377-993X.

Зимина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Кемерово, Россия); ведущий научный сотрудник отдела инфекци-

онных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3726-9022.

Холодов Артем Андреевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 4660-7888. ORCID: 0000-0001-5249-8822.

Корчмит Юлия Александровна, заместитель главного врача по развитию онкологической помощи в территориях, «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 8871-8516.

Пьянзова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5314-6717. ORCID: 0000-0002-4854-5734.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тачалов Михаил Александрович: отбор литературы, написание текста статьи.

Зими́на Вера Николаевна: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Холодов Артем Андреевич: отбор литературы, написание текста, оформление статьи согласно требованиям журнала.

Корчмит Юлия Александровна: координация литературного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пьянзова Татьяна Владимировна: анализ и критическая оценка научной работы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Генеративный искусственный интеллект

Авторы не использовали технологии генеративного искусственного интеллекта при написании статьи.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Tachalov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Surgical Care, M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Center; Assistant Professor, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0002-2377-993X.

Vera N. Zimina, MD, DSc, Professor, Department of Phthysiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kemerovo, Russia); Leading Researcher, Department of Infectious Diseases, National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3726-9022.

Artyom A. Kholodov, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Phthysiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0001-5249-8822.

Yulia A. Korchmit, Deputy Chief Physician for the Development of Oncology Care in the Territories, M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Center (Kemerovo, Russia).

Tatyana V. Pyanzova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Phthysiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0002-4854-5734.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mikhail A. Tachalov: selection of literature sources, writing of the manuscript.

Vera N. Zimina: development of the research concept, overall project management, major revision with the addition of valuable intellectual content.

Artyom A. Kholodov: selection of literature sources, writing of the manuscript, manuscript formatting.

Yulia A. Korchmit: coordination of the literature review, final revision with the addition of valuable intellectual content.

Tatyana V. Pyanzova: analysis and critical evaluation of the research paper.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Generative Artificial Intelligence

No generative AI tools were used in the preparation of this manuscript.