

ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ BCG-ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В УСЛОВИЯХ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ПОЛИКЛИНИК

М. М. ЗОРИНА¹, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, Д. П. ХОЛТОБИН¹

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск

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

Представлены краткие данные литературы по истории создания вакцины BCG (*Bacille bilie' Calmette-Gue'rin*), результаты метаанализов по оценке эффективности BCG-терапии при раке мочевого пузыря Ta-T1. Приведены описания клинических случаев возникновения побочных реакций и осложнений данной методики по данным литературы и результатам собственных наблюдений. Основной причиной низкого уровня применения BCG-терапии в России является недостаточная осведомленность медицинских работников правовых норм проведения данной методики. Представлены перечень действующих нормативных документов, регулирующих обеспечение эпидемиологической безопасности при проведении BCG-терапии, и в соответствии с ними технология проведения данного метода в условиях муниципальных поликлиник.

Ключевые слова: BCG-терапия, вакцина BCG, рак мочевого пузыря, эпидемиологическая безопасность.

LEGAL BASIC OF BCG-THERAPY FOR BLADDER CANCER IN MUNICIPAL POLYCLINICS

M. M. ZORINA¹, E. V. KULCHAVENYA^{1,2}, D. P. KHOLTOBIN¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The article presents brief data from the literature about the history of BCG vaccine development (*Bacille bilie' Calmette-Gue'rin*), results of meta-analyses aimed at the evaluation of BCG-therapy efficiency in Ta-T1 bladder cancer. Below one can read descriptions of clinical cases when side effects and complications of this method developed according to the literature data and results of authors' personal observations. The main reason of low level of BCG-therapy use in Russia is low awareness of medical workers about the legal grounds for application of this method. The article gives the list of acting legal acts regulating provision of epidemiological safety when applying BCG-therapy and describes the technique for using this method in municipal polyclinics in compliance with the above legal acts.

Key words: BCG-therapy, BCG vaccine, bladder cancer, epidemiological safety.

Фтизиатрам хорошо знакома вакцина BCG (*Bacille bilie' Calmette-Gue'rin*), или, в русской транскрипции, БЦЖ, названа по имени ее создателей Альбера Кальметта (Albert Calmett) и Камиллы Герена (C. Gue'rin). А. Кальметт вместе со своим помощником К. Гереном (C. Gue'rin) изучали механизм инфекции и иммуногенеза при туберкулезе, расширив и углубив исследования Роберта Коха. На базе экспериментальных данных ими была создана собственная концепция первичного инфицирования и противотуберкулезного иммунитета. Для получения искусственным путем штамма микобактерий туберкулеза, способного обусловить иммунологическую перестройку организма без опасности вызвать туберкулезное воспаление, А. Кальметт и К. Герен использовали культуру микобактерий бычьего типа (*M. bovis*). В результате 13-летнего культивирования *M. bovis* на желчно-глицериновой питательной среде (использовалось открытое А. Кальметтом свойство бычьей желчи снижать вирулентность микобактерий), после 230 пассажей с интервалами в 2 недели А. Кальметт и К. Герен получили штамм, потерявший исходную вирулентность, который назвали *Bacille bilie' Calmette-Gue'rin* (BCG). В 1921 г. была сделана первая прививка живой вакциной, полу-

ченной из этого штамма, а к 1924 г. во Франции были вакцинированы более 300 новорожденных [5].

Однако у вакцины BCG обнаружилось еще одно неожиданное качество. В 1976 г. Morales впервые применил инстилляцию 100 мг вакцины BCG больному раком мочевого пузыря [3], и с тех пор этот метод лечения получил широкое распространение. Возможно, побудительным мотивом послужило бытовавшее ранее мнение об антагонизме рака и туберкулеза – у больных туберкулезом рак не развивался. Не исключено, что просто не успевал развиваться, так как больной туберкулезом умирал в молодом возрасте.

Проведено несколько метаанализов по оценке эффективности BCG-терапии при раке мочевого пузыря Ta-T1. В четырех из них с уровнем доказательности 1a подчеркивается преимущество BCG-терапии после трансуретральной резекции (ТУР) по сравнению только с ТУР или ТУР в сочетании с химиотерапией в отношении рецидива [4, 22]. Два других метаанализа [5, 24] показали, что BCG предотвращает или по крайней мере отодвигает риск прогрессии опухоли (уровень доказательности 1a).

Следует отметить, что BCG-терапию широко применяли и изучали в развитых странах с низким уровнем заболеваемости населения туберку-

лезом. Тем не менее в печати нередко сообщения о развитии даже в таких благополучных условиях гранулематозного простатита, цистита после инстилляций BCG, вплоть до генерализованных форм туберкулеза.

Боязнь побочных реакций, а также опасение заражения персонала ограничивает применение этого эффективного метода лечения в России.

Побочные реакции могут быть местными, со стороны мочевого пузыря, и системными. Развивающиеся у больных явления цистита являются ожидаемой реакцией, у 90% больных отмечается дизурия, у 40% пациентов – гематурия, которые через 48 ч должны купироваться. К системным побочным реакциям относят лихорадку более 39,5°C дольше 12 ч или выше 38,5°C дольше 48 ч, гранулематозный гепатит с повышением уровня трансаминаз в плазме крови, органную дисфункцию. Признаками генерализации BCG являются развитие симптоматического гранулематозного простатита, гепатита и пневмонии, орхита и эпидидимита (0,8%), артрита, нефрита, сепсиса, возможно инфицирование имплантов полового члена. Сообщали о случаях развития свищевой формы двустороннего орхоэпидидимита на фоне BCG-терапии [6, 17-18], абсцедирующей формы туберкулеза предстательной железы [3].

В ноябре 2000 г. 72-летнему мужчине выполнили ТУР мочевого пузыря по поводу карциномы, через 4 года при плановой цистоскопии выявили рецидив опухоли, провели повторную резекцию и в сентябре 2004 г. назначили курс из 8 еженедельных инстилляций BCG в дозе 160 мг. Уже после второй инстилляции появились болезненность и отек органов мошонки. Несмотря на проводимую терапию изониазидом и рифампицином, боль и отек нарастали, что послужило основанием для выполнения орхэктомии справа и эпидидимэктомии слева в декабре 2004 г. Гистологически выявлено специфическое туберкулезное воспаление придатков и яичка. В послеоперационном периоде противотуберкулезная химиотерапия двумя препаратами была продолжена еще в течение 3 мес. [23]. На наш взгляд, объем и сроки противотуберкулезного лечения в этом случае чрезмерно малы.

Описан случай развития туберкулеза полового члена после BCG-терапии. На 3-и сут после третьей инстилляции появилась субфебрильная температура, образовались множественные сгруппированные плотные безболезненные папулы диаметром 2-3 мм вокруг меатуса и по венечной борозде головки полового члена, на месте которых вскоре сформировались язвочки. Выполнили биопсию патологических образований, патоморфологически в биоптатах выявлены эпителиоидные клетки и микобактерии туберкулеза. BCG-терапию прекратили, пациенту назначили четыре противотуберкулезных препарата. Отек и язвы стали уменьшаться со 2-й нед. лечения и зажили через 6 нед. [21].

Известно несколько случаев развития милиарного туберкулеза после еженедельных инстилляций вакцины BCG. Клинические проявления заключались в ознобах, потере аппетита, слабости и сухом кашле. В анализах отмечали повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нарушенные печеночные пробы; рентгенография легких выявила картину милиарного туберкулеза. Лечение проводили на протяжении 5 мес. рифампицином, изониазидом и пиразинамидом. Авторы делают вывод, что пациенты, принимающие BCG-терапию, при появлении признаков поражения многих органов в первую очередь должны подвергаться рентгенографии легких для исключения туберкулеза [7, 9, 11, 19].

Гранулематозный пневмонит (по терминологии авторов) развивался у пациента после введения вакцины BCG и проявил себя лихорадкой, кашлем, одышкой. При рентгенографии была выявлена диффузная ретикулоузловая инфильтрация легких с казеозом, подтвержденным при трансбронхиальной биопсии. Посевы были негативными, а улучшение самочувствия было достигнуто применением кортикостероидов, противотуберкулезные препараты не назначали [15].

Описаны случаи развития воспалительного полиартрита после применения вакцины BCG, в синовиальной жидкости выявляли преимущественно Т-лимфоциты. Артриты спонтанно рассасывались спустя 14 дней с момента возникновения [10]. Отмечены в качестве осложнений BCG-терапии инфицированная аневризма аорты и туберкулезный спондилит, гранулематозный гепатит [14, 20]. Зарегистрировано 10 случаев смертельного исхода от сепсиса или анафилактической реакции после применения вакцины BCG [24].

Lamm D. L. [13], имеющий большой опыт использования вакцины BCG у больных раком мочевого пузыря, на основе наблюдения более чем за 2 600 пациентами установил, что свыше 42% больных не закончили лечение по причине развития осложнений. Инстилляция взвеси BCG практически всегда вызывала преходящий абактериальный цистит, лихорадка свыше 39,5°C развивалась в 2-9% случаев, макрогематурия – у 1% больных. Поражение легких и печени зарегистрировано у 0,7% пациентов, инфекции простаты – у 0,9%, эпидидимит – у 0,4%. Отдаленные осложнения иногда проявлялись через 18 мес. и позже после окончания лечения. Для профилактики цистита рекомендовал применять изониазид перорально за 1 сут до введения и в течение 3 дней после введения вакцины. На наш взгляд, прием изониазида может уменьшить частоту побочных реакций просто за счет уменьшения популяции микобактерий, с таким же успехом можно просто снизить дозу вводимой вакцины.

В Индии наблюдали развитие сепсиса после третьей инстилляции взвеси BCG внутривезикулярно по поводу поверхностного рака мочевого пузыря. После второй инстилляции вакцины у пациента была гематурия длительностью 4 сут. Во время третьей

инстиляции появились надлобковая боль и спазм в мочевом пузыре, в ближайшие часы – макрогематурия и потрясающий озноб. Пациент был отпущен домой с рекомендацией принимать анальгетики, однако через 5 ч его доставили в клинику в состоянии ступора. Консервативное лечение пенициллином и гентамином было неэффективным, пациент скончался [8].

Нам также доводилось устранять осложнения BCG-терапии [2, 12]. Через 4 нед. после ТУР по поводу опухоли мочевого пузыря больному была начата BCG-терапия вакциной имурон в дозе 100 мг еженедельно. После третьей инстиляции появились дизурия, лихорадка до 38,5°C. Пациенту был назначен левофлоксацин. Через неделю температура нормализовалась, однако учащенное болезненное мочеиспускание с интервалом до 30 мин сохранялось, максимальный объем выделенной мочи не превышал 50 мл; для выполнения реконструктивно-восстановительной операции пациент поступил в урогенитальное отделение ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

При поступлении предъявлял жалобы на частое болезненное мочеиспускание днем и ночью. Комплексное обследование выявило пиурию, гематурию, умеренную анемию. Функциональные показатели печени и почек были в пределах нормы. Простатспецифический антиген – 0,3 нг/мл. На обзорной и экскреторной урограммах в проекции лоханки правой почки определялся камень размером 15 × 10 мм. Отмечалось замедление экскреции контраста справа, гидронефроз 2-й степени справа. Деструктивных изменений не выявлено. По восходящей цистограмме диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева. Микобактериурия не подтверждена ни культуральным методом, ни скопически, ни методом ПЦР-диагностики. Атипические клетки в моче также не выявлены.

Больному был установлен диагноз: рак мочевого пузыря T1N0M0G1, состояние после ТУР мочевого пузыря и внутрипузырной иммунотерапии вакциной имурон; мочекаменная болезнь, камень в правой почке; вторичный хронический неспецифический пиелонефрит справа, гидронефроз 2-й степени справа; туберкулез мочевого пузыря 4-й степени, микроцистис; пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева; отсутствие бактериовыделения (МБТ-).

Полихимиотерапию рифампицином, изониазидом, пипразинамидом и циклосерином проводили на протяжении 4 мес. На фоне лечения был купирован болевой синдром, но учащенное мочеиспускание малыми порциями сохранялось. Максимальная емкость мочевого пузыря по-прежнему не превышала 50 мл. Больному 24 января 2011 г. одномоментно были выполнены пиелолитотомия справа, радикальная цистпростатэктомия, илеоцистопластика по Штудеру, аппендэктомия.

Общее патоморфологическое заключение: слизистая мочевого пузыря выстлана переходным

эпителием, местами одно-двурядным эпителием. Резко выражены отек и гиперемия, кровоизлияния в слизистом слое. В слизистом и подслизистом слое – диффузная лимфолейкоцитарная инфильтрация, лимфоидные скопления типа фолликулов. В стенке мочевого пузыря резко выражен склероз всех слоев, мышечный слой частично фрагментирован, мышечные пучки мелкие с широкими прослойками коллагеновых волокон. В предстательной железе обнаружена картина хронического неспецифического простатита с очаговой, местами выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией стромы вокруг протоков. Часть протоков заполнена лейкоцитами. Выражен склероз стромы с облитерацией протоков, часть их кистовидно расширена. Выявлены гранулематоз аппендикса, гранулема, состоящая из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа клеток Пирогова – Лангханса в герминативном центре лимфоидного фолликула.

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

Результаты анкетирования онкоурологов России, опубликованные на сайте www.urotoday.ru, по использованию вакцины BCG в клинической практике показали, что 69% врачей не проводят BCG-терапию по следующим причинам:

- риск заражения туберкулезом пациента и медицинского персонала;
- отсутствие условий для хранения вакцин, процедурного кабинета для BCG-терапии;
- отсутствие лицензии (разрешения) Росэпиднадзора на право работы с вакцинами;
- отсутствие знаний по утилизации медицинских отходов после использования вакцины;
- запрет Росэпиднадзора, высокая токсичность вакцины.

Таким образом, причиной низкого уровня применения BCG-терапии является недостаточная осведомленность медицинских работников правовых норм проведения данной методики.

В Российской Федерации для проведения BCG-терапии при раке мочевого пузыря зарегистрированы два препарата: имурон, содержащий живые микобактерии штамма BCG-1 в ампуле, и вакцина Уро-BCG медак, содержащая жизнеспособные клетки *Mycobacterium bovis* штамма RIVM.

Ни в зарубежной, ни в отечественной литературе не задокументированы случаи заражения здоровых людей ослабленной бактерией Кальметта – Герена.

В настоящее время отсутствуют утвержденные методические рекомендации по санитарно-эпидемиологическим требованиям к медицинской деятельности, связанной с внутрипузырной иммунотерапией БЦЖ, что, несомненно, тормозит

внедрение в клиническую практику этого метода лечения. Тем не менее действующие нормативные документы, регулирующие обеспечение эпидемиологической безопасности при осуществлении этого вида деятельности, существуют. Это приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», санитарные правила и нормы (СанПиН 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза», СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», СанПиН 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней», СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами»; СанПиН 3.3.2.1120-02 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям транспортировки, хранению и отпуску гражданам медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, аптечными учреждениями и учреждениями здравоохранения», СанПиН 3.3.2.1248-03 «Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов», СанПиН 3.3.2342-08 «Обеспечение безопасности иммунизации», Федеральный закон РФ от 04.05.2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».

Обязательному лицензированию подлежит только медицинская деятельность. Лицензии для работы с иммунобиологическими препаратами, используемых в лечебных целях, не требуется. Поэтому для проведения внутрипузырной иммунотерапии BCG, как для самого лечебно-профилактического учреждения, так и для кабинета, где будет проводиться эта терапия, никакой лицензии получать не надо.

Внутрипузырную иммунотерапию BCG следует проводить в манипуляционном/урологическом кабинете в специально выделенные дни или часы. Для работы с вакциной должен быть выделен отдельный манипуляционный стол. После BCG-терапии другие процедуры и манипуляции в этот день не проводят, а в помещении осуществляют уборку с использованием дезинфицирующих средств в концентрации по режиму туберкулеза, проветривание и кварцевание.

Не существует специальных требований/приказов по оснащению данных кабинетов. Манипуляционный кабинет должен быть оборудован фармацевтическим холодильником для хранения вакцины BCG для иммунотерапии (под замком) при температуре от +2 до +8°C. Хранение других лекарственных препаратов в этом холодильнике запрещено. При наличии в лечебном учреждении прививочного кабинета вакцина может храниться вместе с остальными иммунобиологическими препаратами. В кабинете обязательно наличие средств неотложной и противошоковой терапии, а также

экстренной профилактики ВИЧ-инфекции и парентеральных гепатитов.

Требования к хранению, транспортированию, учету и уничтожению вакцины BCG для внутрипузырной иммунотерапии:

- Транспортирование вакцины BCG осуществляют транспортом с соблюдением «холодовой цепи» в контейнерах с хладоэлементами при температуре от +2 до +8°C.

- Каждая партия вакцины BCG должна иметь термоиндикатор.

- Разгрузка вакцины BCG проводится в максимально сжатые сроки в течение 5-10 мин.

Контроль за температурным режимом хранения вакцины осуществляется 2 раза в день. Термометры размещают на верхней и нижней полке холодильника. Показания термометров и термоиндикаторов заносятся в журнал регистрации температурного режима холодильника.

Уничтожение ампул и флаконов вакцины BCG и их остатков проводят физическим (с использованием специального оборудования) или химическим (с использованием дезинфицирующих растворов) методами. Вакцина BCG в закрытой системе (Уро-BCG медак) вскрытию не подлежит. После использования помещается в пакет с маркировкой, соответствующей классу отходов, и удаляется в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к обращению с медицинскими отходами.

Перед назначением внутрипузырной иммунотерапии у пациента проводят сбор эпидемического анамнеза. За 3-11 сут до иммунотерапии выполняют внутрикожную туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина или пробу с диаскинтестом в соответствии с инструкцией по применению. Предпочтение следует отдавать кожной пробе с диаскинтестом, так как он позволяет дифференцировать поствакцинальную и неспецифическую аллергию от истинной туберкулезной инфекции. Пробу Манту или пробу с диаскинтестом, учет ответной кожной реакции выполняют медицинские работники, имеющие специальную справку-допуск или сотрудники противотуберкулезной медицинской организации, которые дают заключение о возможности проведения BCG-терапии. Медработники, имеющие справку-допуск, имеют право проводить внутрипузырные инстилляций вакциной BCG.

Средний медицинский персонал для получения справки-допуска проходят обучение в противотуберкулезных медицинских организациях не реже 1 раза в 2 года.

Противопоказаниями для проведения BCG-терапии являются: активный и ранее перенесенный туберкулез; пребывание в местах лишения свободы и проживание в семейных очагах туберкулеза; размер местной реакции на внутрикожное введение туберкулина 17 мм и более; инфекции мочевого пузыря. Травматичная катетеризация или появление

ние крови после катетеризации мочевого пузыря являются противопоказаниями для инстилляций BCG в данный день.

Ампулы с вакциной перед вскрытием тщательно просматривают. Препарат не подлежит применению при отсутствии маркировки на ампуле или неправильном ее заполнении, истекшем сроке годности, наличии трещин и насечек на ампуле, изменении физических свойств препарата.

В день проведения BCG-иммунотерапии пациенту запрещается вводить другие лекарственные средства, кроме необходимых, по жизненным показаниям, а также проводить инвазивные методы обследования.

В медицинской карте пациента должны быть указаны результаты термометрии, общий статус, назначение введения вакцины BCG с указанием дозы, серии, номера, срока годности и изготовителя, а также зарегистрированы локальные и системные реакции после проведения инстилляций в мочевой пузырь.

При организации дезинфекционных мероприятий необходимо учитывать, что применяющиеся дезинфицирующие средства должны быть зарегистрированы и разрешены к применению в Российской Федерации по противотуберкулезным режимам. Право выбора дезинфицирующего средства остается за лечебно-профилактическим учреждением, основным критерием при этом является наличие в инструкции результатов тестирования препарата на микобактерию *Terra*. Спектр разрешенных к применению препаратов достаточно широк. Так, хорошо себя зарекомендовали таблетированные хлорсодержащие препараты из-за удобства применения (особенно в отношении жидких отходов), небольшой экспозиции воздействия (от 30 мин до 1 ч) и невысокой цене.

В кабинете обязательно наличие отдельных емкостей с рабочими растворами дезинфекционных средств, обладающих антимикробным действием в отношении микобактерий туберкулеза, для дезинфекции и предстерилизационной очистки изделий медицинского назначения, используемых для разведения вакцины и инстилляций, дезинфекции поверхностей, оборудования, мебели и приборов, дезинфекции медицинских отходов, уборочного инвентаря.

После 1 опорожнения мочевого пузыря в емкость проводят дезинфекцию выделений по режиму туберкулеза перед их сливом в канализационную сеть и последующую дезинфекцию емкости для сбора опорожнений. Пациент должен быть информирован о технологии проведения дезинфекции и рекомендуемых препаратах, если опорожняться он будет дома.

Пролившийся раствор вакцины должен быть обезврежен при помощи дезинфицирующего средства в концентрации по режиму туберкулеза. При попадании препарата на кожу ее протирают тампоном, смоченным 70%-ным спиртовым кожным антисептиком, затем моют теплой водой с мылом. Если суспензия попала в глаза, их следует непрерывно промывать струей воды в течение 15 мин, а затем несколько недель закапывать раствор канамицина. При уколе иглой с BCG показано назначение изониазида при появлении местной реакции через 3-6 нед.

От проведения процедур с использованием вакцины BCG отстраняются медицинские работники, больные острыми респираторными заболеваниями, ангинами, имеющие травмы на руках, гнойные поражения кожи и слизистых, независимо от их локализации, лица с установленным иммунодефицитом, сотрудники, которые связаны с подготовкой цитотоксических препаратов для парентерального введения.

Таким образом, методика внутрипузырной BCG-терапии не требует дополнительной аппаратуры, не отличается сложностью воспроизведения. Действующие нормативные документы регулируют обеспечение эпидемиологической безопасности при организации проведения внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ в медицинских организациях нетуберкулезного профиля как стационарного типа, так и в поликлиниках.

Безусловно, в России существуют ограничения по применению BCG-терапии в связи с неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу в ряде регионов и определенной сложностью своевременной диагностики заболеваний мочевого пузыря [1]. Тем не менее, несмотря на потенциальную опасность, BCG-терапия может быть использована при раке мочевого пузыря, следует лишь тщательно соблюдать все правила применения этого метода лечения, строго учитывать противопоказания, тогда вероятность развития осложнений может быть минимизирована.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Скорняков С. Н. и др. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 34-38.
- Холтобин Д. П., Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В. и др. Два наблюдения сморщивания мочевого пузыря под воздействием микобактерий туберкулеза разного вида // Урология. – 2012 – № 3. – С. 44-47.
- Aust T. R., Massey J. A. Tubercular prostatic abscess as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy // Int. J. Urol. – 2005. – Vol. 12, № 10. – P. 920-921.
- Bohle A., Jocham D., Bock 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>.
- Bohle A., Bock P. R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression // Urology. – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 682-687.
- Bulbul M. A., Hijaz A., Beaini M. et al. Tuberculous epididymo-orchitis following intravesical BCG for superficial bladder cancer // J. Med. Liban. – 2002. – Vol. 50, № 1-2. – P. 67-69.
- Foster D. R. Miliary tuberculosis following intravesical BCG treatment // Br. J. Radiol. – 1997. – Vol. 70, № 832. – P. 429.
- Griggs H., Cammarata S. K. // Chest. – 1998. – Vol. 114, № 2. – P. 621-623.
- Gupta R. C., Lavengood R. Jr., Smith J. P. Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy // Chest. – 1988. – Vol. 94, № 6. – P. 1296-1298.
- Hughes R. A., Allard S. A., Maini R. N. Arthritis associated with adjuvant mycobacterial treatment for carcinoma of the bladder // Ann. Rheum. Dis. – 1989. – Vol. 48, № 5. – P. 432-434.
- Kesten S., Title L., Mullen B., Grossman R. Pulmonary disease following intravesical BCG treatment // Thorax. – 1990. – Vol. 45, № 9. – P. 709-710.
- Kulchavenya E., Kholobin D., Filimonov P. (2012) Natural and Iatrogenic Bladder Tuberculosis: Two Cases. Mycobac Dis 2:110. doi:10.4172/2161-1068.1000110.
- Lamm D. L. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy // Urol. Clin. North. Am. – 1992. – Vol. 19, № 3. – P. 565-572.
- caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation // Gut. – 1996. – Vol. 38, № 4. – P. 616-618.
- LeMense G. P., Strange C. Granulomatous pneumonitis following intravesical BCG. What therapy is needed? // Chest. – 1994. – Vol. 106, № 5. – P. 1624-1626.
- Morales A., Eidinger D., Bruce A. W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // J. Urol. – 1976. – Vol. 116, № 2. – P. 180-183.
- Muttarak M., Lojanapiwat B., Chaiwun B., Wudhikarn S. Preoperative diagnosis of bilateral tuberculous epididymo-orchitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma // Australas Radiol. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 183-185.
- Okadome A., Takeuchi F., Ishii T., Hiratsuka Y. Tuberculous epididymitis following intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. – 2002. – Vol. 93, № 4. – P. 580-582.
- Palayew M., Briedis D., Libman M. et al. Disseminated infection after intravesical BCG immunotherapy. Detection of organisms in pulmonary tissue // Chest. – 1993. – Vol. 104, № 1. – P. 307-309.
- Rozenblit A., Wasserman E., Marin M. L. et al. Infected aortic aneurysm and vertebral osteomyelitis after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy // AJR. Am. J. Roentgenol. – 1996. – Vol. 167, № 3. – P. 711-713.
- Sharma V. K., Sethy P. K., Dogra P. N. et al. Primary tuberculosis of glans penis after intravesical Bacillus Calmette Guerin immunotherapy // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 47-50.
- Shelley M. D., Kynaston H., Court J. et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer // BJU Int. – 2001. – Vol. 88, № 3. – P. 209-216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>.
- Shigehara K., Kobori Y., Amano T., Takemae K. Bilateral tuberculous epididymitis after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy // Hinyokika Kiyo. – 2005 – Vol. 51, № 12. – P. 839-842.
- Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Skornyakov S.N. et al. Current tendencies of epidemiological situation of extrapulmonary tuberculosis. Tub. i Bolezni Legkikh, 2013, no. 12, pp. 34-38. (In Russ.)
- Kholobin D.P., Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V. et al. Two clinical cases of urinary bladder contraction under action of tuberculous mycobacteria of various types. Urologiya, 2012, no. 3, pp. 44-47. (In Russ.)
- Aust T.R., Massey J.A. Tubercular prostatic abscess as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Int. J. Urol., 2005, vol. 12, no. 10, pp. 920-921.
- Bohle A., Jocham D., Bock 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, no. 1, pp. 90-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>.
- Bohle A., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology, 2004, vol. 63, no. 4, pp. 682-687.
- Bulbul M.A., Hijaz A., Beaini M. et al. Tuberculous epididymo-orchitis following intravesical BCG for superficial bladder cancer. J. Med. Liban., 2002, vol. 50, no. 1-2, pp. 67-69.
- Foster D.R. Miliary tuberculosis following intravesical BCG treatment. Br. J. Radiol., 1997, vol. 70, no. 832, pp. 429,
- Griggs H., Cammarata S.K. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9726755>. Chest, 1998, vol. 114, no. 2, pp. 621-623.
- Gupta R.C., Lavengood R.Jr., Smith J.P. Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. Chest, 1988, vol. 94, no. 6, pp. 1296-1298.
- Hughes R.A., Allard S.A., Maini R.N. Arthritis associated with adjuvant mycobacterial treatment for carcinoma of the bladder. Ann. Rheum. Dis., 1989, vol. 48, no. 5, pp. 432-434.
- Kesten S., Title L., Mullen B., Grossman R. Pulmonary disease following intravesical BCG treatment. Thorax, 1990, vol. 45, no. 9, pp. 709-710.
- Kulchavenya E., Kholobin D., Filimonov P. (2012) Natural and Iatrogenic Bladder Tuberculosis: Two Cases. Mycobac Dis 2:110. doi:10.4172/2161-1068.1000110.
- Lamm D.L. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol. Clin. North. Am., 1992, vol. 19, no. 3, pp. 565-572.
- Leebeek F.W., Ouwendijk R.J., Kolk A.H. et al. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation. Gut., 1996, vol. 38, no. 4, pp. 616-618.
- LeMense G.P., Strange C. Granulomatous pneumonitis following intravesical BCG. What therapy is needed? Chest, 1994, vol. 106, no. 5, pp. 1624-1626.
- Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol., 1976, vol. 116, no. 2, pp. 180-183.
- Muttarak M., Lojanapiwat B., Chaiwun B., Wudhikarn S. Preoperative diagnosis of bilateral tuberculous epididymo-orchitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. Australas Radiol., 2002, vol. 46, no. 2, pp. 183-185.
- Okadome A., Takeuchi F., Ishii T., Hiratsuka Y. Tuberculous epididymitis following intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 2002, vol. 93, no. 4, pp. 580-582.
- Palayew M., Briedis D., Libman M. et al. Disseminated infection after intravesical BCG immunotherapy. Detection of organisms in pulmonary tissue. Chest, 1993, vol. 104, no. 1, pp. 307-309.
- Rozenblit A., Wasserman E., Marin M. L. et al. Infected aortic aneurysm and vertebral osteomyelitis after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. AJR. Am. J. Roentgenol., 1996, vol. 167, no. 3, pp. 711-713.
- Sharma V.K., Sethy P.K., Dogra P.N. et al. Primary tuberculosis of glans penis after intravesical Bacillus Calmette Guerin immunotherapy. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol., 2011, vol. 77, no. 1, pp. 47-50.
- Shelley M.D., Kynaston H., Court J. et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int., 2001, vol. 88, no. 3, pp. 209-216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>.
- Shigehara K., Kobori Y., Amano T., Takemae K. Bilateral tuberculous epididymitis after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. Hinyokika Kiyo, 2005, vol. 51, no. 12, pp. 839-842.

24. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
24. 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, no. 5, pp. 1964-1970. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Зорина Марина Михайловна

кандидат медицинских наук, заведующая
эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог.
Тел./факс: 8 (383) 203-66-94, 8 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник кафедры туберкулеза НГМУ.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович

кандидат медицинских наук, врач-уролог урогенитальной
клиники.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Marina M. Zorina

Candidate of Medical Sciences, Head of Epidemiology
Department, Epidemiologist.
Phone/Fax: +7 (383) 203-66-94; +7 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher
of Tuberculosis Department of Novosibirsk State Medical
University.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Denis P. Kholtobin

Candidate of Medical Sciences, Urologist of Urological Clinic.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Поступила 29.06.2016

Submitted on 29.06.2016