

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ВАКЦИНА БЦЖ: ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

П. В. Глыбочко, В. П. Фисенко¹

Представлены данные о принципах действия вакцины БЦЖ при раке мочевого пузыря. Оценены мишени, на которые влияет вакцина БЦЖ. Проанализирована эффективность БЦЖ при немышечных-инвазивных формах рака мочевого пузыря. Рассмотрены побочные эффекты, сопровождающие применение вакцины. Обсуждены возможности оценки эффективности при использовании в дозах, меньших, чем терапевтические. Уделено внимание путям преодоления резистентности к вакцине при раке мочевого пузыря. Изложены перспективы иммунотерапии рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ; рак мочевого пузыря; эффективность вакцины БЦЖ; побочные эффекты вакцины БЦЖ.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время рак мочевого пузыря (РМП) диагностируется у 470 тыс. человек ежегодно. По частоте встречаемости всех онкологических заболеваний РМП занимает 4-е место у мужчин и 11-е место у женщин [94]. В большинстве случаев РМП представляет собой уротелиальную карциному, причем у 75 % больных обнаруживают немышечно-инвазивную форму (НМИФ), а у 25 % – мышечно-инвазивную (метастатическую) форму РМП. Кроме того, опухоли мочевого пузыря могут быть разделены на папиллярные и непиллярные, а также на базальные и люминальные подтипы, что определяется генетическими особенностями самого РМП [42]. НМИФ РМП по степени риска рецидивов делят на формы с низкой степенью риска, а также на формы со средней и высокой степенью риска [42]. При НМИФ обычно проводят трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря (МП), по завершении которой внутрипузырно вводят противоопухолевый препарат (митомycin, эпирубицин или гемцитабин). Оптимальное время для применения одного из этих лекарственных средств не превышает 6 ч после ТУР МП [1]. Полагают, что при РМП иммунная система может играть двойственную роль: элементы врожденного иммунитета обладают проканцерогенным действием, а адаптивные иммунные процессы могут оказывать противоопухолевое действие [101]. В связи с этим очевидна необходимость применения лекарственных средств, обладающих свойствами иммуностимуляторов, для ослабления возможности возникновения рецидивов РМП, особенно НМИФ [44]. Одним из таких препаратов является вакцина БЦЖ, для

которой характерны выраженные иммуностимулирующие свойства [6].

1. Вакцина БЦЖ в онкоурологии

История применения бактериальных клеток в онкологии восходит к концу XIX века, когда W. B. Coley (1891) впервые успешно ввел непосредственно в ткань опухоли пациентов, страдающих раком, живые бактерии (*Streptococcus pyogenes*), а затем – смесь указанного возбудителя и *Serratia marcescens*. Эффективность такого воздействия связывали с токсинами, названными в честь первооткрывателя, полагая, что они стимулируют иммунную систему, что приводит к возникновению противоопухолевого ответа [21, 22]. Идея о том, что микобактерии туберкулеза могут стать полезными для терапии опухолей, принадлежит R. Pearl [73], который на аутопсии пациентов, умерших от последствий активного туберкулеза, очень редко наблюдал признаки опухолевого повреждения разных органов, что заставило его предположить возможность применения туберкулина в качестве противоопухолевого средства. Стоит отметить, что еще в 1900 г. A. L. C. Calmette и C. Guérin из института Пастера (Лилль, Франция) начали работать над созданием противотуберкулезной вакцины. Для этой цели была выбрана *Mycobacterium bovis*, выделенная у коров с туберкулезным маститом, которая приобретает малую вирулентность после культивирования в среде, содержащей бычью желчь. С 1908 по 1913 гг. были предприняты усилия по множественному «пересеву» возбудителя. В результате был получен маловирулентный штамм, и клинические исследования вакцины были начаты в 1921 г., которая получила современное название «вакцина Bacillus Calmette-Guérin» (BCG), в русской транскрипции – БЦЖ. Первое сообщение о противоопухолевом действии указанной вакцины было опубликовано в 1959 г. L. Old [69], который показал, что мыши, получавшие

¹ ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., 2, с.4; e-mail: vpfisenko@mail.ru; тел: 8-495-622-96-51.

БЦЖ, приобретают значительную устойчивость к трансплантированным опухолям. Позже было обнаружено нарастание содержания фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в крови мышей, инфицированных БЦЖ, при определении противоопухолевых свойств вакцины [20]. В 1976 г. [61] впервые с успехом применили вакцину БЦЖ при РМП, определив на долгие годы возможность успешной борьбы с рецидивами НМИФ после ТУР МП. Внутрипузырное применение вакцины БЦЖ превратилось в стандарт лечения при НМИФ низкой, средней и высокой степени риска, включая карциному *in situ*, папиллярные опухоли и некоторые инвазивные формы РМП [12, 32]. Более того, результаты исследования, выполненного на 1111 пациентах, показали преимущества вакцины над противоопухолевым препаратом эпирубицином при неинвазивной папиллярной карциноме и опухоли, поражающей субэпителиальную соединительную ткань МП [90]. Несмотря на то, что указанная вакцина применяется при РМП почти 40 лет, механизм ее действия, эффективность и безопасность остаются предметом многочисленных дискуссий [39], экспериментальных и клинических исследований (КИ), результаты которых составляют предмет настоящего обзора литературы.

2. Принципы действия вакцины БЦЖ при РМП

А. Роль клеток уротелия

Первым этапом событий, разворачивающихся после внутрипузырного введения вакцины БЦЖ, является прямой контакт БЦЖ с уротелием МП, который осуществляется при помощи таких внеклеточных протеинов, как фибронектин [78], относящийся к гликопротеинам, и входящий в состав внеклеточного матрикса, причем указанная реакция осуществляется при участии FAP (fibronectin attachment protein) – специального белка, обеспечивающего присоединение БЦЖ к фибронектину [108]. Кроме того, к этому процессу имеет отношение интегрин $\alpha 5b1$ (мембранный белок, который является рецептором внеклеточного матрикса фибронектина). Важно отметить, что в опытах на мышах показано, что блокада реакции присоединения БЦЖ к фибронектину ослабляет противоопухолевый эффект вакцины. Взаимодействие БЦЖ и фибронектина осуществляется в тех участках уротелия, которые имеют повреждения разного генеза. Совместное применение вакцины БЦЖ и антифибринолитических средств увеличивает клиническую эффективность вакцины за счет возрастания накопления фибронектина, обеспечивающего присоединение БЦЖ к уротелиальным клеткам [72]. Затем происходит захват (интернализация) БЦЖ опухолевыми клетками МП, вероятно, путем эндоцитоза [13] и при участии процессов макропиноцитоза [81], выраженность последнего зависит от активности некоторых биологически активных соединений (“малые” ГТФазы, в том числе, Ras 1, Cdc42 и др.), а также от определенных онкогенных aberrаций. Интернализация БЦЖ клетками опухоли приво-

дит к высвобождению последними интерлейкина (ИЛ)-6, который вызывает привлечение нейтрофилов и возрастание экспрессии интегрин $\alpha 5b1$, обеспечивающего связывание БЦЖ с пораженными клетками. Независимо от ИЛ-6, в ответ на воздействие вакцины секретируются гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-1 β и интерферон- γ (ИФ- γ), которые самостоятельно участвуют в высвобождении ряда хемокинов, формируя дополнительный путь активации иммунного ответа. Не исключена возможность появления у клеток МП, подвергнутых воздействию вакцины, свойств антиген-представляющих клеток. Между тем, применение вакцины сопровождается возрастанием продукции β -дефензина (пептид с антимикробными свойствами), который может снижать эффективность БЦЖ в отношении пролиферации опухолевых клеток за счет ослабления процесса интернализации. Однако действие β -дефензина довольно быстро ослабевает из-за выработки антител к этому пептиду [85].

Остается открытым вопрос о цитотоксическом действии БЦЖ на клетки МП, пораженные опухолью. В исследованиях, выполненных *in vitro*, показано, что клетки РМП, обработанные вакциной, теряют способность к пролиферации, развивается остановка клеточного цикла. Более того, интернализация БЦЖ обеспечивает гибель указанных клеток за счет некроза или ускорения апоптоза. Однако эти результаты получены при использовании БЦЖ в очень больших концентрациях, которые не достижимы при клиническом применении вакцины. Тем не менее, косвенным свидетельством возможности указанного явления служит обнаружение в моче пациентов с РМП, подвергнутых воздействию вакцины БЦЖ, маркеров некроза клеток.

Таким образом, представленные данные позволяют высказать предположение о том, что прикрепление вакцины БЦЖ к клеткам уротелия и последующая интернализация вакцины приводят к формированию каскада событий, итогом которых является гибель клеток, пораженных опухолью за счет активации иммунных процессов и (или) благодаря прямому цитотоксическому действию БЦЖ (рисунок).

Б. Роль иммунной системы

Одним из наиболее ранних доказательств вовлечения иммунной системы в осуществление эффекта вакцины БЦЖ было обнаружение большого количества лейкоцитов (гранулоцитов) и, в меньшей степени, макрофагов и лимфоцитов [23], а также некоторых хемокинов [26, 56] в моче больных РМП после введения вакцины. Лимфоциты были представлены, в основном, CD4⁺ и CD8⁺-клетками, что свидетельствует о преобладающей роли этих форм лимфоцитов в осуществлении эффекта БЦЖ. Подтверждением указанного предположения могут служить результаты исследований [79], выполненных на мышах, лишенных CD4⁺ и CD8⁺. В этом случае отмечали резкое снижение проти-

воопухолевой активности вакцины БЦЖ. Значение роли Т-лимфоцитов также показано в экспериментах [15], которые обнаружили, что предварительная иммунизация мышей подкожным введением БЦЖ увеличивает противоопухолевую эффективность препарата БЦЖ, вводимого в МП. Цитокины, продуцируемые Th1 и Th2, принимают участие в осуществлении противоопухолевого эффекта БЦЖ, но многочисленные данные свидетельствуют о том, что вакцина преимущественно активирует высвобождение цитокинов Th1-клетками, причем высокий уровень ИЛ-2 является показателем положительного прогноза для пациентов с РМП, получающих БЦЖ [37]. Не исключена возможность способности БЦЖ активировать реакцию на антиген (-ы), специфичные для опухоли [91].

Общепринятым стало представление о том, что НК (natural killer)-клетки являются важным элементом защиты от воздействия микробных факторов [25]. Весьма интересны данные о роли НК-клеток в осуществлении эффектов БЦЖ. На модели РМП мышей показана высокая инфильтрация НК-клетками уротелия после применения БЦЖ [12]. Более того, полагают, что существуют специфические для БЦЖ НК-клетки, которые стали называть БЦЖ-активированными НК-клетками [17], эффективность которых повышают ИЛ-12 и ИФ- γ , а ИЛ-10 – снижает. Указанные активированные НК-клетки вызывают гибель уротелия МП, пораженного опухолью при участии перфорина – цитолитического белка, формирующего поры в мембране пораженных клеток МП [16, 97].

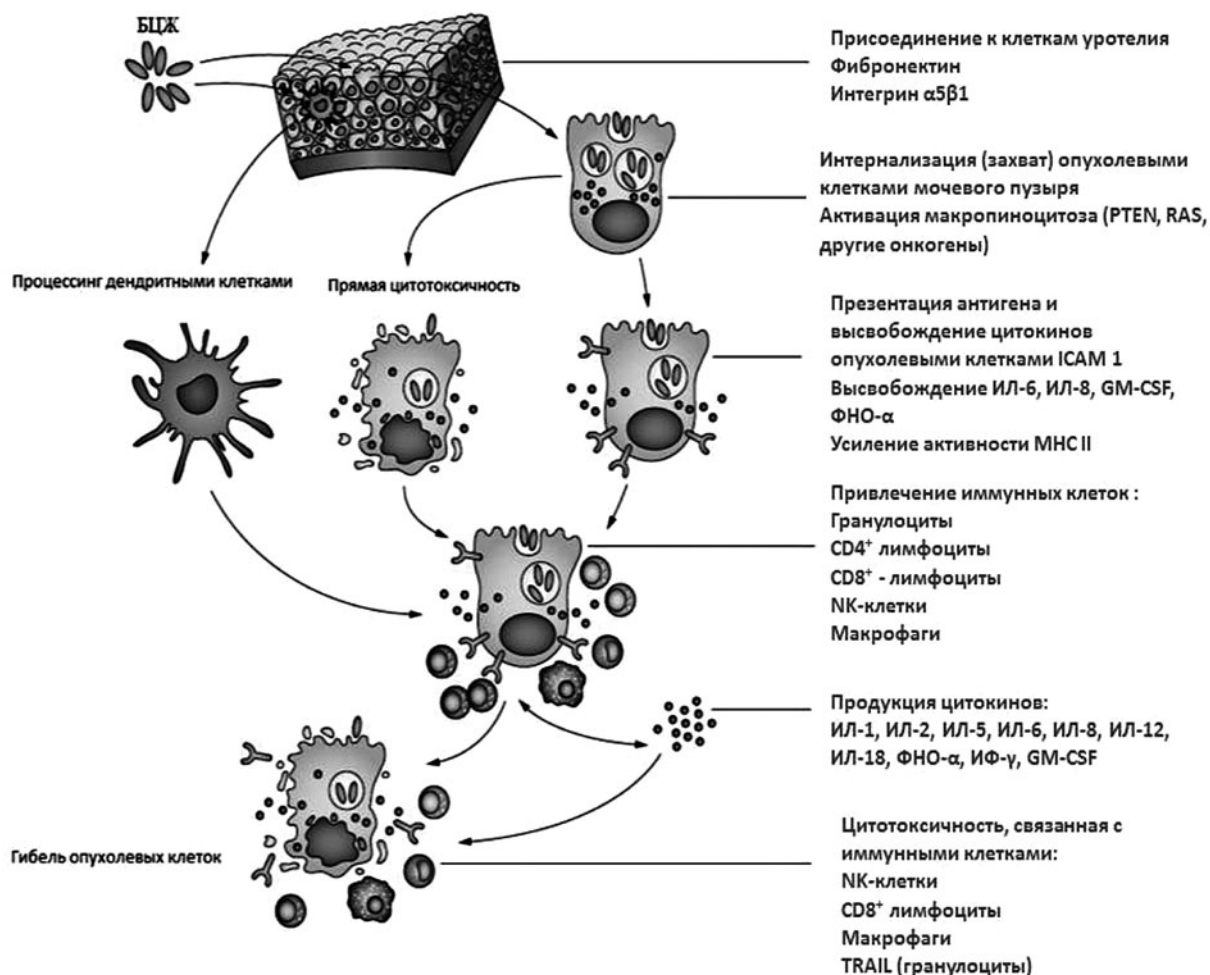
Участие полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в действии БЦЖ стало предметом исследования только в последние 10 лет. В экспериментах, выполненных *in vitro*, показано, что ПМЯЛ вызывают отделение “зараженных” БЦЖ опухолевых клеток от общей массы уротелия, стимулируют процесс хемотаксиса Т-лимфоцитов к ткани опухоли, а у мышей, лишенных ПМЯЛ, эффект вакцины БЦЖ не выявляется. Более того, ПМЯЛ, выделенные из мочи пациентов с РМП, получавших вакцину БЦЖ, обладают способностью высвобождать ИЛ-8, GRO- α (growth-regulated oncogene- α), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), а также TRAIL (tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), вызывающий гибель клеток опухоли [81, 101].

Макрофаги (МФ) обычно обнаруживают как в стенке МП, так и в моче пациентов с РМП, подвергнутых воздействию вакцины БЦЖ [81]. В исследованиях, выполненных *in vitro*, показано, что БЦЖ вызывает повышение цитотоксичности МФ в отношении многих форм РМП. Указанный эффект вакцины усиливают ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФ- γ и ФНО- α , но ослабляет ИЛ-10 [55, 57]. Важно отметить, что МФ, обработанные БЦЖ, приобретают способность высвобождать ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО- α [93]. Несмотря на приведенные доказательства, до сих пор не существуют реальные

свидетельства роли МФ в действии вакцины на РМП, хотя обнаружен факт появления в МП до применения БЦЖ большого количества комплексов, состоящих из опухолевых клеток, инфильтрированных МФ, что обычно расценивают в качестве показателя рецидива РМП у пациентов, ранее получавших вакцину [10, 33, 98]. Сходная закономерность отмечена и для дендритных клеток [36], кроме того последние под влиянием вакцины активируют НК-клетки, а также Т-клетки, повышая их цитотоксичность в отношении опухоли МП [34].

Применение вакцины БЦЖ при РМП сопровождается массивным поступлением в мочу пациентов как разных цитокинов, среди которых представлены ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- α , ФНО- β , ИФ- γ , GM-CSF, так и ряда других биологически активных веществ. Предположение о том, что эффективность вакцины зависит от уровня указанных цитокинов, детально проанализировано [109]. Между тем, интерес вызывают данные о TRAIL, который продуцируют разные иммунные клетки, включая цитотоксические Т-лимфоциты (T $_c$), НК-клетки и нейтрофилы. Для TRAIL характерна избирательность в отношении клеток МП, пораженных опухолью, причем низкий уровень содержания этого маркера в моче после лечения вакциной может свидетельствовать о рецидиве РМП, а высокий (при продолжении применения БЦЖ) – является показателем эффективного ответа пациентов с РМП на применяемую вакцину [81].

Относительно новым компонентом, объясняющим эффективность БЦЖ, являются Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors-TLR). TLR представляют собой трансмембранные белки, обнаруженные в иммунных клетках и некоторых формах эпителия, например, в уротелии МП, активация последних обуславливает образование цито- и хемокинов, а также бактерицидных пептидов для обеспечения защиты от инфекционного воздействия [53]. Исследования, выполненные *in vitro* на здоровых клетках уротелия, полученных из МП доноров, показали, что экспрессия TLR5 весьма незначительна, TLR2, TLR3 и TLR7 представлены в больших количествах, а экспрессия TLR4 и TLR9 выражена в максимальной степени [11]. TLR2, 4 и 9 вовлечены в ответ на микобактерии туберкулеза, причем эндогенными агонистами TLR2 являются липопротеины, пептидогликан, липотейхоевая кислота, порины и липоарабиноманнан, для TLR4 – липосахариды, для TLR9 – метилированная CpG ДНК. Многие из указанных веществ – фрагменты клеток микобактерий туберкулеза, поэтому они могут играть важную роль в реакции МП на БЦЖ. Между тем, экспрессия TLR при НМИФ РМП представлена в меньшей степени, чем в нормальном уротелии [53]. В связи с этим очевидна необходимость активации процессов, в которых принимают участие указанные рецепторы, вакциной БЦЖ. Стимуляция TLR2 приводит к увеличению пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ -клеток, подавляет актив-



Предполагаемый механизм действия вакцины БЦЖ при раке мочевого пузыря [81].

Обозначения к рисунку:

МНС II – главный комплекс гистосовместимости II; ICAM-1 – внутриклеточная молекула адгезии; GM-CSF – гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; ИФ- γ – интерферон- γ ; NK – естественные киллеры; TRAIL – фактор некроза опухоли, связанный с лигандом, вызывающим апоптоз.

ность T_{regs} , индуцирует ответ Th1, увеличивает продукцию ИЛ-2, ИФ- γ и ФНО- α , а стимуляция TLR4 обуславливает усиление пролиферации CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, индукцию ИФ- γ , ФНО- α , перфорина и гранзима В, возрастание адгезии Т-лимфоцитов, но уменьшает хемотаксис. Кроме того, возрастает дифференцировка Th17, увеличивается пролиферация и активность T_{regs} . Активация TLR9 повышает выживаемость CD4⁺-клеток и их способность высвобождать ИЛ-2 [38]. Необходимо отметить, что распознавание микобактерий, осуществляемое TLR, приводит к активации и ускоренному перемещению к ядру клеток факторов транскрипции, например, ядерного фактора-кВ (nucleus factor-кВ), что усиливает продукцию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12 и NO, выделение TRAIL из нейтрофилов и созревание дендритных клеток [81], а также высвобождение NO макрофагами [100]. Однако появились сведения о том, что эффективность лигандов TLR4 при РМП может быть связана как с противоопу-

холевым действием, так и способностью последних усиливать рост опухоли. По-видимому, лиганды TLR4 в высоких дозах активируют иммунные реакции, приводящие к устранению опухолевых клеток, а в малых дозах – вызывают явления хронического воспаления, которые обуславливают развитие опухоли. В связи с этим очевидна необходимость проведения исследований роли TLR4 в процессах рецидивирования РМП, тем более, что другие TLR (например, TLR9) несут ответственность за возникновение рецидивов РМП после применения радиационной терапии [7].

Таким образом, действие вакцины БЦЖ на иммунные процессы при РМП является комплексным и включает в себя влияние на разные компоненты как врожденного, так и приобретенного иммунитета (рисунки).

В. Роль других факторов

В 2007 г. была сформулирована гипотеза, согласно которой вакцина БЦЖ обладает прямым влиянием на

клетки РМП и ускоряет их апоптоз [83]. В модельных экспериментах на мышах показано, что вакцина ослабляет рост опухоли, вызывает ремоделирование стромы, вовлекая реакции пролиферации и дифференцировки фибробластов и усиливая отложение волокон коллагена, а также активацию МФ. Полагают, что в этом процессе участвует фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor – FGF), который регулирует различные клеточные реакции (пролиферацию, миграцию и дифференцировку) и обеспечивает клеточный гомеостаз во время эмбриогенеза. FGF (выделено несколько форм) действует на специфические рецепторы, относящиеся к классу тирозинкиназных мембранных рецепторов (известны 4 типа рецепторов). FGF-рецепторы 3-го типа обнаружены на клетках уротелия при НМИФ и инвазивной форме РМП. По-видимому, при участии указанных рецепторов происходят нарушения клеточной и клеточно-матриксной адгезии, осуществляются события, связанные с пролиферативными и антиапоптотическими процессами при РМП [52]. В опытах на мышах с использованием разных вариантов опухолей *in vivo* и *in vitro* было выявлено значительное увеличение FGF-рецепторов 3-го типа, которое снижалось после применения вакцины БЦЖ с одновременным уменьшением роста опухоли. На клетках опухоли РМП человека *ex vivo* было показано возрастание числа указанных рецепторов, а вакцина снижала содержание этих рецепторов. Высказано предположение о том, что FGF-рецепторы 3-го типа могут быть использованы в качестве маркера РМП [52].

У вакцины БЦЖ обнаружена способность вызывать образование реактивных соединений кислорода (РСК) и способствовать формированию окислительного стресса [77]. Детальное исследование этого положения показало, что вакцина способствует формированию H_2O_2 и O_2^- , но не влияет на процесс генерации NO в уротелиальных клетках линий 253J и T24 *in vitro*. Предварительная обработка тест-объектов токсином цитохалазином-b, предотвращающим попадание БЦЖ в клетки уротелия, приводила к тому, что продукция РСК приобретала зависимость от интернализации вакцины. В этом случае образование РСК значительно снижалось. Эбселен (активный “уборщик” H_2O_2) также значительно снижал образование РСК и ослаблял влияние вакцины на клетки уротелия. Полагают, что фармакологическое воздействие на процессы окислительного стресса может оптимизировать клиническую эффективность вакцины БЦЖ [89].

Представленные данные позволяют высказать предположение о том, что принципы действия вакцины БЦЖ при РМП являются комплексом различных эффектов, которые связаны не только с влиянием на иммунные процессы, но и на ряд других факторов, которые вовлечены в формирование опухолей МП.

3. Эффективность и безопасность вакцины БЦЖ

Контрольно-разрешительные системы разных стран, в том числе, Food and Drug Administration (США), Министерство здравоохранения Российской Федерации, разрешили применение вакцины БЦЖ для лечения РМП в начале 90-х годов XX века. В нашей стране доступны [2] Имурон-ВАК (“Медгамал”, Россия, штамм BCG-1) и УРО-БЦЖмедак (“Медак”, Германия, штамм RIVM). С тех пор накоплен большой опыт использования вакцины при РМП. Полагают, что полная ремиссия может наблюдаться у 60 – 70 % больных НМИФ РМП, а частота рецидивов после курса внутривузырного введения вакцины, длящегося 6 – 12 недель (препарат вводят 1 раз в неделю), составляет 11 – 27 % [1]. Профилактическая БЦЖ-терапия снижает встречаемость рецидивов при неинвазивной папиллярной карциноме (T_a) с 45 до 16 %, а при поражении субэпителиальной соединительной ткани (T_1) – с 78 до 29 %. По мнению авторов [50], адекватное применение вакцины состоит из еженедельных внутривузырных введений в течение до 36 мес с небольшими интервалами. Однако современные протоколы ведения больных РМП предполагают, что полный ответ на вакцину повышается с 55 % (3 мес) до 84 % (6 мес), общая же продолжительность применения БЦЖ не должна быть меньше 12 мес [41, 105]. Вместе с тем, некоторые исследователи утверждают, что введение вакцины должно осуществляться более чем через 1 неделю после ТУР РМП высокой степени риска [99]. Были проанализированы рекомендации США, Великобритании и Японии по применению БЦЖ и сделан вывод о том, что они значительно отличаются друг от друга. Однако результаты КИ, проведенных на 550 больных, показали, что более длительное, по сравнению с предложенным A. Morales, et al. [61] применением вакцины, увеличивает выживаемость пациентов с РМП.

Использование вакцины БЦЖ может сопровождаться побочными эффектами (ПЭ), детально представленными Y. Neuzillet, et al. [65] и J. L. Aronson [9]. Некоторые из них имеют трагические последствия, в частности, возникновение распространенной БЦЖ-инфекции. Доза, в которой обычно назначают вакцину, коррелирует с потенциально летальной дозой вакцины для внутривенного введения. Интравазация, как результат катетеризации, резекции или биопсии опухоли, цистита встречается в 2/3 случаев развития системной инфекции БЦЖ. Очень часто отмечают гематурию (43 %) и дизурические явления (91 %), тошноту (8 %), повышение температуры тела (24 %). Эти симптомы обычно наблюдают после 2 – 3 введений вакцины БЦЖ. Принято считать, что эти ПЭ могут влиять на качество жизни больных, получающих вакцину, хотя до сих пор остается не ясным, какие факторы связаны с возникновением ПЭ: доза вакцины, условия поддерживающей терапии или квалификация врача [71]. Обычно перечисленные ПЭ возникают на 2 – 3-е ве-

дение БЦЖ. В КИ с участием 2602 пациентов более, чем у 95 % больных не были обнаружены ПЭ, угрожающие жизни больных (“серьезные” ПЭ). Однако отмечали лихорадку выше 39 °С (2,9 %), гематурию (1 %), гранулематозный простатит (0,9 %), гранулематозное поражение легких и (или) печени (0,7 %), артрит и артралгию (0,5 %), эпидидимоорхит (0,4 %), явления сепсиса (0,4 %), знаки обструкции мочеиспускательного канала (0,3 %), контрактуру МП (0,25 %), абсцесс почки (0,1 %) и цитопению (0,1 %). К другим редким (0,1 %) “серьезным” ПЭ относят криоглобулинемию с доказанными признаками диссеминированной БЦЖ-инфекции, аневризму брюшного отдела аорты, кальцификацию стенки МП, рабдомиолиз, воспаление радужной оболочки глаза или конъюнктивит в сочетании с артритом (синдром Рейтера), острую почечную недостаточность, возникшую из-за гранулематозного интерстициального нефрита (в этом случае другие системные проявления ПЭ могут не наблюдаться). Представлен [48] клинический случай формирования некроза уротелия МП у 75-летнего пациента, перенесшего 2 ТУР МП и последующее введение БЦЖ, через 30 мес после окончания БЦЖ-терапии (продолжавшейся 31 мес) без признаков рецидива опухоли. Динамическое наблюдение показало постепенное рассасывание некротических масс, которое завершилось спустя 40 мес после проведенной терапии вакциной. Указанный случай, вероятно, свидетельствует о возможности возникновения отсроченных ПЭ, связанных с применением БЦЖ. Иллюстрацией вероятности существования подобных ПЭ является описание клинического случая, представленное А. Fournier et al. [30]: у 85-летнего пациента, который никогда не подвергался вакцинации БЦЖ с целью профилактики туберкулеза, был обнаружен РМП, осуществлена ТУР МП с последующим внутривезикулярным введением вакцины в течение 7 мес, которая привела к смертельному исходу из-за формирования инфекционного эндокардита. Применение вакцины может также сопровождаться появлением (после окончания БЦЖ-терапии) гранулематозных узлов на головке мужского полового члена [54].

Вопрос о лекарственной терапии ПЭ вакцины остается открытым. Имеются данные [24] о применении НПВС для устранения лихорадки и болей, противотуберкулезных средств (рифампицин, изониазид, этамбутол), антибактериальных антибиотиков широкого спектра действия (доксикалин, аминогликозиды), а также фторхинолонов и полусинтетических макролидов (кларитромицин) для борьбы с последствиями влияния вакцины на разные органы и ткани.

Очень часто ПЭ, вызываемые вакциной БЦЖ, не позволяют завершить адекватное применение последней: только 16 % пациентов способны перенести полный курс лечения без лекарственных средств, снижающих выраженность ПЭ [68]. В связи с этим очевидно необходимость изучения условий, создание ко-

торых могло бы повысить возможность длительного назначения вакцины. Одна из этих возможностей связана со штаммом, который используется для получения вакцины. Обсуждается вопрос о том, что вакцина БЦЖ, полученная при использовании разных штаммов, может обладать неодинаковой эффективностью и безопасностью. Однако до сих пор исчерпывающие данные об этом явлении отсутствуют, хотя на разных линиях опухолевых клеток МП *in vitro* показано, что из 8 разных штаммов БЦЖ наибольшей эффективностью обладали штаммы Russia и Connaught, что проявлялось максимальным угнетением пролиферации опухолевых клеток и усиленной продукцией цитокинов [87]. Между тем, в современных условиях при необходимости получить более полную информацию об иммуногенетических особенностях НМИФ высокой степени риска, нет уверенности в том, что лучший штамм БЦЖ для предотвращения рецидивов является таковым для предотвращения прогрессирования опухоли [66]. Тем не менее, С. А. Rentsch et al. [82], сравнивая вакцины БЦЖ Connaught и БЦЖ Tice, у больных НМИФ РМП, показали, что вакцина, полученная из штамма Connaught, предотвращает рецидивы опухоли МП в течение 5-летнего срока наблюдения более эффективно, причем в опытах на животных указанная вакцина обладала большей иммуногенностью, которая, по-видимому, определяет эффективность вакцины. Хотя А. Sengiku et al. [88] не обнаружили различия в эффективности и безопасности вакцины БЦЖ Connaught и БЦЖ Tokyo на близких по клинической характеристике группах больных РМП. Значительное преимущество вакцины БЦЖ-RIVM продемонстрировано в КИ, проведенных N. V. Farah et al. [29], однако выводы авторов базируются на результатах, полученных на малом количестве наблюдений. В детальном обзоре С. Gan et al. [31] проанализированы различия разных штаммов и высказано положение о том, что только новые знания об иммуногенетике, структуре, функциях микобактерии и принципах ее взаимодействия с макроорганизмом могут объяснить значимость этих различий для клинической практики, а также идентифицировать биологические маркеры реактогенности и эффективности вакцины БЦЖ, применяемой при РМП.

Другой вариант ослабления ПЭ связан с уменьшением дозы вакцины для внутривезикулярного введения. На такую возможность указывали J. A. Martinez-Pineiro et al. [59], которые высказали предположение о том, что появление опасных ПЭ требует уменьшения поддерживающей дозы вакцины до 1/3 от терапевтической. Вместе с тем, до сих пор однозначного ответа на подобное предположение не существует. Так, в КИ, выполненном на 37 больных НМИФ РМП, применение вакцины БЦЖ начинали через 2 нед после проведения ТУР МП. Длительность назначения вакцины составляла 6 нед, доза – 45 мг (примерно половины от общепринятой дозы). Не обнаружены ПЭ, которые

требовали прекращения применения вакцины. Лихорадку отмечали в 16,2 % случаев, рецидив опухоли выявляли у 37,8 % через 12 – 34 мес, инвазию опухоли в мышечный слой МП – у 10,8 % через 6 – 18 мес после завершения назначения вакцины [67]. В проспективном, рандомизированном, мультицентровом КИ, выполненном на 138 пациентах с НМИФ МП средней и высокой степени риска, оценивали эффективность вакцины. Всем больным предварительно проводили 1 раз в нед. в течение 6 нед. курс вакцины УРО-БЦЖ-4 (Иммуцист, 81 мг на одно введение). Спустя 6 нед. больным 1-ой группы вводили 27 мг вакцины еженедельно в течение 3 нед. через 3 мес, 6 мес, затем – каждые 6 мес (срок наблюдения – 36 мес). Больным 2-й группы вводили 27 мг вакцины еженедельно в течение 2 нед. через 3 мес, 6 мес, затем – каждые 3 мес (срок наблюдения – 36 мес). Через 6 мес у 5 пациентов (3,6 %) отметили рецидив опухоли (2 больных из 1-й группы и 3 больных из 2-й группы), который не сопровождался инвазией опухолевых клеток в мышечный слой МП. Через 12 мес у 6 других пациентов (4,3 %) выявили рецидив (4 больных из 1-й группы, 2 больных из 2-й группы), инвазия в мышечный слой МП была представлена у 4 пациентов (2 – из 1-й группы и 2 – из 2-й группы). Между 12 – 18 мес у 4 больных (2,9 %) 1-ой группы выявлен рецидив НМИФ РМП. В более длительный период наблюдения (18 – 24 мес) рецидивы РМП не возникали. Однако через 24 мес рецидив РМП отметили у 15 пациентов (10,9 %), среди них 10 были из 1-й группы, а 5 – из 2-й группы, причем прогрессирование опухоли с проникновением в мышечный слой выявлено у 4 больных. Частота ПЭ была примерно одинаковой у больных обеих групп, но степень их выраженности была значительно меньше, чем при использовании БЦЖ в обычных дозах. Однако увеличенная частота применения вакцины в уменьшенной дозе практически не влияет на появление рецидивов или прогрессирование опухоли МП [75]. Снижение частоты ПЭ и повышение качества жизни пациентов с НМИФ РМП продемонстрировано результатами рандомизированного КИ при применении доз БЦЖ, составляющих 50 % от общепринятых [106]. Между тем, результаты рандомизированного сравнительного мультицентрового КИ, проведенного на 1316 больных НМИФ с применением БЦЖ в полной и уменьшенной (1/3) дозах, не показали значимых различий в токсичности БЦЖ при длительном применении. Ни уменьшение дозы вакцины, ни укорочение срока ее применения не влияли на количество пациентов, которые прекращали использование БЦЖ из-за ПЭ. ПЭ чаще возникали в течение 1 года применения вакцины [18], причем у 62,8 % больных преобладали местные ПЭ, а у 30,6 % пациентов – системные ПЭ, а 7,8 % больных не могли продолжить прием вакцины из-за ПЭ. Более того, применение вакцины в малой дозе может быть причиной рецидива РМП, несмотря на длительный срок применения [76]. Пока не существ-

ует ответ на вопрос о том, сравнимы ли вакцина БЦЖ, используемая в уменьшенной дозе, и вакцина в стандартной дозе для больных РМП с разной степенью риска [107].

Среди возможных неудач БЦЖ-терапии особое место занимает ситуация, связанная с резистентностью к вакцине [5, 40, 102, 104]. В этом случае используют ИФ- α -2b, обладающий способностью ускорять апоптоз, активировать НК-клетки и восстанавливать процесс распознавания антител. К сожалению, эффективность этого препарата невелика, поэтому его применяют редко. Еще одна возможность преодоления указанной резистентности связана с использованием комплекса, состоящего из компонентов клеточной стенки и нуклеиновых кислот *Micobacterium phlei* [74], который ускоряет апоптоз опухолевых клеток, усиливает синтез цитокинов, особенно, ИЛ-12. Создан лекарственный препарат, обозначаемый как MCNA – *Mycobacterium phlei* cell wall-nucleic acid complex [96]. Результаты I фазы КИ, выполненных на пациентах с карциномой *in situ*, показали, что этот препарат в дозе 4 мг обуславливает полноценный ответ у 27 % пациентов через 23 – 26 мес, в дозе 8 мг – у 46 % больных в те же сроки наблюдения. В открытом мультицентровом КИ (II фаза), проведенном на 129 пациентах, которые получали MCNA (8 мг внутривенно) в течение 6 недель а затем 3-недельный курс препарата через 3, 6, 12 и 24 мес (в исследование были включены пациенты с карциномой *in situ* и другими формами РМП высокого риска), только 6,2 % больных прекратили лечение из-за ПЭ. Для всех пациентов полный ответ (выздоровление) отмечен в 22,5 % случаев через 1 год от начала применения препарата и в 14,7 % – через 2 года применения MCNA. Более благоприятная оценка указанному препарату дана A. Morales et al. [62] по результатам III фазы КИ в связи со значительной эффективностью и безопасностью MCNA при карциноме *in situ*, а также у пациентов с доказанными стадиями Ta-T2 РМП. Высказано предположение о том, что MCNA обладает преимуществами, по сравнению с другими препаратами (митомицин, гемцитабин, валрубицин, эпирубицин, группа таксанов), применяемыми при резистентных к БЦЖ формах РМП [8, 70, 96].

Таким образом, вакцина БЦЖ обладает значительной эффективностью при НМИФ РМП, но ее применение может сопровождаться как системными, так и местными ПЭ. Предпринимаются попытки ослабления и предотвращения ПЭ вакцины с помощью лекарственных средств разных групп. Разрабатываются новые лекарственные технологии, позволяющие преодолеть резистентность к БЦЖ.

4. Новые фармакологические вещества для иммунотерапии рака мочевого пузыря

Высокие показатели заболеваемости РМП, существующие ограничения для применения вакцины БЦЖ являются причиной поиска новых эффективных и безопасных лекарственных средств, которые могут

быть использованы для иммунотерапии, а также исследований новых показаний для известных препаратов. Среди них ИФ- $\alpha 2b$, который сочетают с БЦЖ при непереносимости вакцины из-за ПЭ. Показано, что эта комбинация может быть альтернативой радикальной цистэктомии для пациентов с НМИФ РМП средней и высокой степени риска. Существует необходимость проведения тщательных КИ эффективности данной комбинации при указанных формах РМП [51]. Весьма перспективным является применение рекомбинантной вакцины БЦЖ, секретирующей Th1-опосредованные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-18, ИФ- γ , ИФ- α). Результаты доклинических исследований свидетельствуют о превосходстве этой вакцины перед стандартной вакциной за счет более значительного усиления локального иммунного ответа [58]. Кроме того, технология получения рекомбинантной вакцины позволяет использовать разные штаммы микобактерии, а также усиливать цитотоксичность МФ [14]. Обсуждается перспектива исследований эффективности фрагментов стенки БЦЖ в виде наночастиц, которые обладают активностью в отношении роста клеток опухоли МП (линия MBT-2) *in vitro* [63]. Весьма перспективным является применение рекомбинантных ИЛ-2 и ИЛ-12 в сочетании с БЦЖ. Результаты предварительных КИ показали, что ИЛ-2 способствует увеличению количества пациентов с ремиссией и уменьшению числа ПЭ вакцины. Самостоятельное применение ИЛ-12 в экспериментах на мышах приводило к значительному ослаблению частоты рецидивов опухоли. К сожалению, отсутствуют данные о комбинированном клиническом применении ИЛ-12 и БЦЖ [105]. Большой интерес вызывает возможность создания агонистов TLR с целью получения веществ направленного (иммуностимулирующего) действия при РМП [3].

Недавно были обнаружены молекулы иммунных контрольных точек (ИКТ), которые являются негативными регуляторами активации T_c . К ним относят протеин 4 T_c (CTLA4) и программирующий клеточную гибель протеин 1 (PD-1) и его лиганд (PDL-1). Ингибиторы ИКТ должны устранять негативную регуляцию процессов активации T_c . Эти соединения могут стать новым элементом развития иммунной терапии опухолей, в том числе, РМП [3, 49, 86, 103], рака предстательной железы, почек, тестикул и ряда других органов [46, 80]. Предварительные результаты КИ показали определенную активность атезолизумаба – ингибитора PDL-1 при метастатической форме РМП, а также ряда других подобных соединений при терминальной фазе РМП [64]. Высказано предположение о том, что антитела к CTLA4, назначаемые системно в начале каждого курса БЦЖ, могут приводить к значительному усилению иммунной реакции МП за счет “двойного” действия, что, в свою очередь, обусловит снижение частоты возникновения неэффективности вакцины и рецидивов РМП [27]. Изучение ингибиторов ИКТ при РМП находится в самом начале своего

развития, хотя уже показана эффективность этих фармакологических веществ при метастатических формах РМП [28, 45], но они способны вызывать тяжелые ПЭ, к числу которых относят диарею, проявления колита, гепатита, поражение кожных покровов и развитие эндокринопатий, в частности, формирование дисфункции гипофиза и щитовидной железы [95]. Однако действие этих веществ зависит от многих факторов (генетические мутации, показатели иммуногенности пациента и т.д.), поэтому только тщательная и детальная оценка эффективности и безопасности обеспечит оптимальное их применение при РМП [35, 60]. Новым шагом в иммунотерапии опухолей должны стать онколитические вирусы [4, 43, 45, 92]. Одним из них является генно-инженерный аденовирус CG0070, избирательная репликация которого происходит преимущественно в опухолевых клетках МП. С ним связывают совершенствование лекарственной терапии РМП. Так, в КИ I фазы показано, что этот вирус при внутривнутрипузырном введении хорошо переносится больными РМП, причем положительный ответ получен у 48,6 % пациентов, а длительность действия сохраняется в течение 10,4 мес. при НМИФ РМП. Обращало на себя внимание резкое увеличение уровня GM-CSF в моче пациентов. Аденовирус CG0070 при длительном применении в больших дозах (ежедневно в течение 28 дней, а затем 1 раз в неделю в течение 6 недель) вызывал положительный ответ у 63,6 % пациентов. Отмечали дизурию в 71,4 % случаев, гематурию – в 42,9 % случаев, спазм МП – у 28,6 % пациентов, артралгию – у 17,1 % больных, боли в животе – в 14,3 % случаев, миалгию и гриппоподобное состояние – у 11,4 % больных [19]. Дальнейшие исследования показали, что аденовирус CG0070 может разрушать опухолевые клетки, не затрагивая нормальный уротелий. Он стимулирует иммунный ответ за счет экспрессии GM-CSF, который обеспечивает содействие развитию дендритных клеток и привлечение последних в опухолевые клетки с последующим образованием T_c . В настоящее время начата III фаза КИ, результаты которой должны дать ответ на вопрос об эффективности подобного воздействия при других способах введения, возможностях преодоления барьеров, формируемых солидными опухолями, чувствительности РМП, резистентного к БЦЖ [92], а также о формировании длительного противоопухолевого иммунитета [45]. Необходимо отметить, что дефиниции, конечные точки, дизайн исследований новых веществ, обладающих иммунотропными свойствами, требует разработки особых правил КИ [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированные факты позволяют высказать предположение о том, что вакцина БЦЖ остается “золотым” стандартом среди лекарственных средств, применяемых при РМП. Механизм действия вакцины связан с множественным влиянием на иммунные про-

цессы, она не свободна от побочных эффектов, проявления которых могут быть устранены или ослаблены. Вместе с тем, существуют ситуации, при которых нежелательные эффекты являются причиной отказа от использования БЦЖ. До сих пор отсутствуют четкие доказательства зависимости побочных эффектов от дозы используемой вакцины и штамма *Micobacterium bovis*, ставшего источником получения вакцины. Особую опасность представляют случаи формирования резистентности к вакцине. Причины указанного явления до сих пор не определены. Существуют перспективы создания и применения новых соединений, которые могут стать эффективными средствами лекарственной терапии РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Зайцев, А. В. Говоров, Онкоурология, в: *Урология*, Д. Ю. Пушкар (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2013), сс. 197 – 273.
2. Т. И. Немировская, В. П. Ковтун, М. В. Абрамцева и др., *Биопрепараты*, № 3, 19 – 26 (2014).
3. С. В. Сальникова, Т. А. Славянская, И. А. Балуева, Н. А. Авдонкина, *Аллергол. и иммунол.*, **17**(1), 21 – 26 (2016).
4. Л. Н. Уразова, Т. И. Кузнецова, *Сиб. онкол. ж.*, № 4, 28 – 35 (2003).
5. К. М. Фигурин, *Онкоурология*, № 1, 14 – 22 (2012).
6. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2015).
7. А. Afshari-Moghaddam, M. Soleimani, A. Lasher, et al., *Life Sci.*, **158**, 31 – 36 (2016).
8. J. Ahn, R. A. Ghandour, J. M. McKiernan, *Cur. Opin Urol.* **24**(5), 540 – 545 (2014).
9. J. K. Aronson, *Meyley's side effects of drugs*, Elsevier B. V., pp. 797 – 806 (2016).
10. C. Ayari, H. LaRue, H. Havington, et al., *Eur. Urol.*, **55**(6), 1386 – 1398 (2009).
11. C. Ayari, A. Bergeron, H. LaRue, *J. Urol.*, **185**(5), 1915 – 1921 (2011).
12. M. Babjuk, W. Oosterlink, R. Silvester, et al., *Eur. Urol.*, **59**(6), 997 – 1008 (2011).
13. M. J. Becich, S. Carrol, T. L. Ratliff, *J. Urol.*, **145**(6), 1316 – 1324 (1991).
14. K. R. Begnini, J. N. Boss, T. Collares, F. K. Seixas, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **99**(9), 3741 – 3745 (2015).
15. C. Biot, C. A. Rentsch, J. R. Gsponer, et al., *Sci. Transl. Med.*, **4**(137), 137ra72, 10 p. (2012).
16. S. Brandau, H. S. Suttman, J. Riemensberger, et al., *Clin. Cancer Res.*, **6**(9), 3729 – 3738 (2000).
17. S. Brandau, A. Bohle, *Eur. Urol.*, **39**(5), 518 – 524 (2001).
18. M. Brausi, J. Oddens, R. Silvester, et al., *Eur. Urol.*, **65**(1), 69 – 76 (2014).
19. J. M. Burke, D. L. Lamm, M. V. Meng, et al., *J. Urol.*, **188**(6), 2391 – 2397 (2012).
20. E. A. Carswell, L. J. Old, R. L. Kassel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**(9), 3666 – 3670 (1975).
21. W. B. Coley, *Am. J. Med.*, **105**, 487 – 511 (1893).
22. W. B. Coley, *Proc. R. Soc. Med.*, **3** (Surg. Sect.), 1 – 48 (1910).
23. E. C. De Boer, W. H. de Jong, A. P. van der Meijde, et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, **33**(6), 441 – 446 (1991).
24. K. Decaestecker, W. Oosterlink, *Res. Rep. Urol.*, **7**, 157 – 163 (2015).
25. M. Della Chiesa, E. Marcenaro, S. Sivori, *Seminars in Immunology*, **26**(2), 152 – 162 (2014).
26. M. Eto, H. Koga, H. Noma et al, *Urol. Int.*, **75**(2), 114 – 118 (2005).
27. O. Fahmy, M. G. Khairul-Asri, A. Stenzl, G. Gakis, *Med. Hypotheses*, **92**, 57 – 58 (2016a).
28. O. Fahmy, M. G. Khairul-Asri, A. Stenzl, G. Gakis, *Clin. Exp. Metastasis*, **33**(7), 629 – 635 (2016b).
29. N. B. Farah, R. Ghanem, M. Amr, *BMC Urol.*, **14**, 11 p. (2014).
30. A. Fournier, G. Gouriet, P. E. Fournier, et al., *Int. J. Infect. Dis.*, **35**, 27 – 28 (2015).
31. C. Gan, H. Mostafid, M. S. Khan, D. J. M. Lewis, *Nat. Rev. Urol.*, **10**(10), 580 – 588 (2013).
32. M. C. Hall, L. J. Old, R. L. Kassel, *J. Urol.*, **178**(6), 2314 – 2330 (2007).
33. N.-B. Hao, M.-N. Lu, Y.-H. Fan, et al., *Clin. Dev. Immunol.*, **2012**, Article ID 948098 (2012).
34. T. Higuchi, M. Shimizu, A. Owake, et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, **58**(8), 1245 – 1255 (2009).
35. A. Hoos, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **15**(4), 235 – 247 (2016).
36. A. A. Hurwitz, S. K. Watkins, *Cancer Immunol. Immunother.*, **61**(2), 289 – 293 (2012).
37. M. A. Ingersoll, M. L. Albert, *Mucosa Immunol.*, **6**(11), 1041 – 1053 (2013).
38. S. Kaczanowska, A. M. Josef, E. Davila, *J. Leukocyte Biol.*, **93**(6), 847 – 863 (2013).
39. A. M. Kamat, S. Porten, *Eur. Urol.*, **65**(2), 267 – 269 (2014).
40. A. M. Kamat, T. W. Flaig, H. B. Grossman, et al., *Nat. Rev. Urol.*, **12**(4), 225 – 235 (2015).
41. A. M. Kamat, R. J. Sylvester, A. Bohle, et al., *J. Clin. Oncol.*, **34**(16), 1935 – 1944 (2016a).
42. A. M. Kamat, N. M. Hahn, J. A. Efstathion, et al., *Lancet*, [Электронный ресурс: doi: 10.1016 / S0140 – 6736(16)305128 – 8] (2016b).
43. H. L. Kaufman, F. J. Kohlhapp, A. Zioza, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **14**(9), 642 – 662 (2015).
44. K. Kawai, J. Miyazaki, A. Joraku, et al., *Cancer Sci.*, **104**(1), 22 – 27 (2013).
45. B. A. Keller, J. C. Bell, *J. Mol. Med. (Berlin)*, **94**(9), 979 – 991 (2016).
46. D. N. Khalil, E. L. Smith, R. J. Brentjens, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **13**(5), 273 – 290 (2016).
47. J. Kim, *Investig. Clin. Urol.*, **57**(Suppl.1), 98 – 105 (2016).
48. M. Kronig, C. Jilg, D. Burger, *Urol. Case Rep.*, **3**(5), 161 – 163 (2015).
49. N. M. La-Beck, C. W. Jean, C. Huynh, *Pharmacother.*, **35** (10), 963 – 976 (2015).
50. D. Lamm, B. A. Blumenstein, J. D. Crissman, et al., *J. Urol.*, **163**(4), 1124 – 1129 (2000).
51. D. Lamm, M. Brausi, M. A. O'Donnell, J. A. Witges, *Urol. Oncol.: Semin. Orig. Investig.*, **32** (1), 21 – 30 (2014).
52. Y. V. Langle, D. Belgorosky, B. P. McCormick, et al., *J. Urol.*, **195**(1), 188 – 197 (2016).
53. H. LaRue, C. Ayari, A. Bergeron, Y. Fradet, *Nat. Rev. Urol.*, **10**(9), 537 – 545 (2013).
54. S. I. Lestre, C. D. Gameiro, A. Joao, M. J. Lopes, *An. Bras. Dermatol.*, **86**(4), 759 – 762 (2011).
55. Y. Luo, H. Yamada, D. P. Evanov, X. Chen, *Clin. Exp. Immunol.*, **146**(1), 181 – 188 (2006).
56. Y. Luo, X. Chen, M. A. O'Donnell, et al., *Clin. Exp. Immunol.*, **147**(2), 370 – 378 (2007).
57. Y. Luo, R. Han, D. P. Evanov, X. Chen, *Clin. Exp. Immunol.*, **160**(3), 359 – 368 (2010).
58. Y. Luo, J. Henning, M. A. O'Donnell, *Clin. Develop. Immunol.*, **2011**, 13 p. (2011).
59. J. A. Martinez-Pineiro, L. Martinez-Pineiro, E. Solsona, et al., *J. Urol.*, **174** (4, Pt 1), 1242 – 1247 (2005).
60. M. Maruf, S. J. Brancatj, P. Agarwall, *Cancer Biol. Med.*, **13**(2), 194 – 205 (2016).

61. A. Morales, D. Eidinger, A. W. Bruce, *J. Urol.*, **116**(2), 180 – 183 (1976).
62. A. Morales, H. Herr, G. Steinberg, et al., *J. Urol.*, **144**(4), 1135 – 1143 (2015).
63. T. Nakamura, M. Fukiage, M. Higuchi, *J. Control Rel.*, **176**, 44 – 53 (2014).
64. K. Navaz, R. M. Webster, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **15**(9), 599 – 600 (2016).
65. Y. Neuzillet, M. Roupert, H. Wallerand, *Prog. Urol.*, **22**(16), 989 – 998 (2012).
66. A. P. Noon, G. S. Kalkarni, *Eur. Urol.*, **66**(4), 899 – 991 (2014).
67. H. H. Nour, S. E. Gobashy, A. M. Kamat, et al., *Arab J. Urol.*, **13**(4), 238 – 243 (2015).
68. A. Ojea, J. L. Nogueira, E. Solsona, *Eur. Urol.*, **52**(5), 1398 – 1406 (2007).
69. L. J. Old, D. A. Clarke, B. Benacerraf, *Nature*, **184**(Suppl. 5), 291 – 292 (1959).
70. V. T. Packiam, S. M. Pierce, G. D. Steinberg, *Ther. Adv. Urol.*, **8**(1), 20 – 37 (2016).
71. J. Palou, *Eur. Urol.*, **65**(1), 77 – 78 (2014).
72. C. V. Pan, Z. J. Shen, G. Q. Ding, *J. Urol.*, **179**(4), 1307 – 1311 (2008).
73. R. Pearl, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **26**(1), 73 – 75 (1928).
74. N. C. Phillips, N. C. Fillion, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **10**(12), 2157 – 2165 (2001).
75. C. Pfister, W. Kerkeni, J. Rigand, et al., *Int. J. Urol.*, **22**(1), 53 – 60 (2015).
76. J. A. Portillo, R. Madero, E. Solsona, et al., *Actas Urol. Esp.*, **38**(5), 280 – 284 (2014).
77. J. N. Rachmat, K. Esuvaranathan, R. Mahendran, *Urology*, **79**(6), 1411 e 15 – 20 (2012).
78. T. L. Ratliff, J. O. Palmer, J. A. McGarr, E. J. Brown, *Cancer Res.*, **47**(7), 1762 – 1766 (1987).
79. T. L. Ratliff, J. K. Ritchey, J. J. Yuan, *J. Urol.*, **150**(3), 1018 – 1023 (1993).
80. R. Ratta, R. Zappasodi, D. Raggi, et al., *Crit. Rev. Oncol. / Hematol.*, **105**(9), 52 – 64 (2016).
81. G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, B. H. Bochner, *Nat. Rev. Urol.*, **11**(3), 153 – 162 (2014).
82. C. A. Rentsch, F. D. Birkhauser, C. Biot, et al., *Eur. Urol.*, **66**(4), 677 – 688 (2014).
83. E. Sandes, C. Lodillinsky, R. Cwirenbaum, et al., *Int. J. Mol. Med.*, **20**(6), 823 – 828 (2007).
84. F. Sant, J. J. Patard, P. Maille, et al., *J. Urol.*, **167**(1), 364 – 367 (2012).
85. N. Sapre, N. M. Corcoran, *Brit. J. Urol. Int.*, **112**(6), 852 – 853 (2013).
86. G. Schepisi, M. Santoni, F. Massari, et al., *BioDrugs*, **30**(4), 263 – 273 (2016).
87. D. Secanella-Fandos, M. Liquin, E. Julian, *J. Urol.*, **189**(2), 711 – 718 (2013).
88. A. Sengiku, M. Ito, Y. Miyazaki, et al., *J. Urol.*, **190**(1), 50 – 54 (2013).
89. G. Shah, J. Zielonka, F. Chen, et al., *J. Urol.*, **192**(4), 1238 – 1248 (2014).
90. P. F. Shang, J. Kwong, Z. P. Wang, et al., *Cochrane Database of System. Rev.*, Issue 5, Art No.: CD006885, (2011).
91. P. Sharma, L. Old, J. P. Allison, *Semin. Oncol.*, **34**(2), 165 – 172 (2007).
92. A. R. Shaw, M. Suzuki, *Cur. Opin. Virol.*, **21**, 9 – 15 (2016).
93. Y. Shintani, Y. Savado, T. Inagalli et al, *Int. J. Urol.*, **14**(2), 140 – 146 (2007).
94. S. C. Skeldon, S. L. Goldenberg, *Urol. Oncol.*, **33**(1), 40 – 44 (2015).
95. L. Spain, S. Diem, J. Larkin, *Cancer Treat. Rev.*, **44**, 51 – 60 (2016).
96. R. L. Steinberg, L. J. Thomas, K. G. Nepple, *Urol. Oncol.: Seminars and Original Invest.*, **24**(6), 279 – 289 (2016).
97. H. Suttman, M. Jacobsen, K. Reiss, *J. Urol.*, **172**(4, pt 1), 1490 – 495 (2004).
98. K. Takayama, K. Nischura, A. Tsujimura, et al., *J. Urol.*, **181**(4), 1894 – 1900 (2009).
99. W. S. Tan, S. Rodney, B. Lamb, F. M. Kelly, *Cancer Treat.*, **47**(6), 22 – 31 (2016).
100. T. Thiel, C. Ryk, V. Chatzakos, et al., *Cancer Lett.*, **348**(1 – 2), 119 – 125 (2014).
101. D. B. Thompson, L. E. Siref, M. P. Feloneg, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, **11**(2), 265 – 279 (2015).
102. A. V. van Lingen, J. A. Witges, *Expert Opin. Biol. Med.*, **13**(10), 1371 – 1385 (2013).
103. R. M. Webster, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **13**(12), 883 – 884 (2014).
104. J. A. Witjes, J. Palou, M. Soloway, *BJU Int.*, **112**(6), 742 – 750 (2013).
105. Y. Wu, D. Enting, S. Rudman, S. Chowdhury, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **15** (5), 509 – 523 (2015).
106. A. Yokomizo, Y. Kanimoto, T. Okamata, *J. Urol.*, **195**(1), 41 – 46 (2016).
107. S. Zeng, X. Yu, C. Ma, et al., *Medicine (Baltimore)*, **94**(49), e 2176 (2015).
108. W. Zhao, J. S. Schorey, M. Bong-Mastek, et al., *Int. J. Cancer*, **86**(1), 83 – 88 (2000).
109. T. C. Zuiverloon, A. J. M. Nieuweboer, H. Vekony, et al., *Eur. Urol.*, **61**(1), 128 – 145 (2012).

Поступила 16.09.16

IMMUNOTHERAPY OF BLADDER CANCER. BCG VACCINE: PRINCIPLES OF ACTION, EFFICACY AND SAFETY

P. V. Glybochko and V. P. Fisenko*

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Bolshaya Pirogovskaya 2/4, Moscow, 119991 Russia;

* e-mail: vpfisenko@mail.ru

Data on the principles of BCG vaccine action on the cancer of bladder are presented. Probable targets for BCG vaccine are estimated. Efficacy of BCG vaccine in non-muscle invasive cancer of bladder is analyzed. Side effects of BCG vaccine are examined. Possibilities of evaluating BCG vaccine usage at low (sub-therapeutic) doses are discussed. Various approaches to reducing the resistance of bladder cancer with respect to BCG vaccine are considered. The perspectives of bladder cancer immunotherapy are outlined.

Keywords: bladder cancer; BCG vaccine; efficacy; side effects.