На правах рукописи

Леви Илья Аркадьевич

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ПРОСТАТЫ НА СИМПТОМЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

3.1.13. Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич**

Официальные оппоненты:
Ибишев Халид Сулейманович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии - андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Назаров Тоирхон Хакназарович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и андрологии, заведующий учебной частью ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.026 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес: 117198, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес: 117198, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д.6) и на сайте https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент **Епифанова Майя Владимировна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин старшего возраста, частота которого неуклонно увеличивается по мере увеличения продолжительности жизни населения (Аль-Шукри А.С. и др., 2025; Zi H. et al., 2024). Данное заболевание характеризуется прогрессирующим разрастанием железистой и стромальной ткани предстательной железы, что приводит к развитию инфравезикальной обструкции и симптомов нижних мочевых путей (СНМП), существенно снижающих качество жизни пациентов (Каприн А.Д. и др., 2013; Лоран О.Б. и др., 2025). Несмотря на то, что патогенез ДГПЖ традиционно связывают с гормональными и возрастными изменениями, в последнее десятилетие все больше данных указывает на значимую роль инфекционно-воспалительного компонента, индуцированного нарушениями микробиоты (Ищенко О.В. и др., 2025; Yu S.H. et al., 2022; Xia D. et al., 2023).

Современные исследования убедительно демонстрируют, что микробиота мочевых путей, которые ранее считались стерильными, представляет собой сложную экосистему, способную оказывать влияние на развитие и прогрессирование ДГПЖ (Карпин В.А. и др., 2024; Mariotti A.C.H. et al., 2024). Установлено, что дисбиотические изменения в составе микробиоты нижних мочевых путей могут инициировать и поддерживать хроническое воспаление в предстательной железе, которое рассматривается как ключевой патогенетический фактор ДГПЖ (Jain S. et al., 2020; Chen V.S. et al., 2024). Известно, что есть корреляция между присутствием определенных бактериальных таксонов и тяжестью СНМП (Holland B. et al., 2020). Более того, дисбиоз кишки и дистального отдела уретры может влиять на системные воспалительные и метаболические процессы (Liu X. et al., 2024; Xu Y. et al., 2026), усугубляя клинические проявления ДГПЖ. Механизмы этого влияния включают повышение проницаемости кишечного барьера, транслокацию бактериальных продуктов и метаболитов, активацию провоспалительных сигнальных путей и модуляцию локального иммунного ответа (Ratajczak-Zacharko W. et al., 2025; Surber J. et al., 2026).

Несмотря на растущее количество доказательств роли микробиоты в патогенезе ДГПЖ, влияние исходного состава локальных и системных биотопов на исходы,

безопасность и структуру инфекционных осложнений после трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы остается практически неизученным. Поскольку стандартные культуральные методы обладают низкой чувствительностью и не дают целостной таксономической картины уробиома, внедрение высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК открывает новые возможности для разработки современной стратегии персонализированного подхода к предоперационной подготовке пациентов с ДГПЖ, а также таргетной коррекции микробиоты, что определяет высокую научно-практическую значимость работы.

Степень разработанности темы исследования. В современной литературе накоплены данные о том, что изменение баланса микробиома предстательной железы могут провоцировать возникновение симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) и усугублять клиническую картину заболевания за счет прямого воздействия микробов на ткань простаты, слизистую мочевого пузыря и уретры, активации местного иммунитета и модуляции метаболизма андрогенов (Cao H. et al., 2024). Установлено, что представители семейства Enterobacteriaceae, традиционно рассматриваемые как основные возбудители бактериального простатита, могут также играть предиктивную или триггерную роль в формировании доброкачественной простатической обструкции (Коган М.И. и соавт., 2019). Выявлена связь ДГПЖ с изменениями представленности таких семейств как Muribaculaceae, Prevotellaceae и Bifidobacteriaceae в составе кишечной микробиоты (Kim M.S. et al., 2021).

Доминирующими филумами в образцах мочи, уретры и предстательной железы у пациентов с ДГПЖ были Bacilliota и Pseudomonadota, при этом в самой предстательной железы наблюдалось повышенное количество Bacillus (Sun A. et al., 2025).

Однако, состав микробиоты предстательной железы при ее гиперплазии на сегодняшний день все еще изучено мало. Практически все имеющиеся работы сосредоточены на изучении роли микробиоты в патогенезе ДГПЖ и развитии СНМП (Liu X., Dong Q., 2024), но не касаются вопросов влияния исходного состава микробиоты нижних мочевыводящих путей на результаты хирургического лечения заболевания. Исследования, оценивающие микробный спектр мочи у пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями после трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы, демонстрируют низкую выявляемость микроорганизмов при использовании стандартных культуральных методов и указывают на ограниченную

эффективность стандартных схем антибиотикопрофилактики (Коган М.И. и соавт., 2024). Вместе с тем, системные работы, посвященные изучению прогностической роли различных биотопов микробиоты (уретра, мочевой пузырь, простата, кишечник) в отношении непосредственных и отдаленных результатов ТУР предстательной железы, отсутствуют. Таким образом, существующие научные исследования носят фрагментарный характер и не формируют целостного представления о том, как исходный микробный состав нижних мочевыводящих путей может определять эффективность и безопасность хирургического лечения ДГПЖ, что является предметом нашей научной работы.

Цель исследования: изучить таксономическую структуру микробиома нижних мочевых путей и кишечника и оценить ее влияние на эффективность хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить качественный состав микробиома простаты, мочи, уретры, кишечника у пациентов с ДГПЖ.
2. Сопоставить степень выраженности симптомов нижних мочевых путей в зависимости от выявленной микробиоты предстательной железы у пациентов с ДГПЖ.
3. Оценить влияние предоперационной целенаправленной антимикробной терапии (с учетом выявленной микробиоты) на частоту и структуру послеоперационных осложнений после ТУР предстательной железы.
4. Разработать научно обоснованный метод профилактики осложнений ТУР в зависимости от микробного состава предстательной железы.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка состава микробиома нижних мочевых путей у пациентов с ДГПЖ. Установлена связь между составом микробиоты различных биотопов (уретра, моча, ткань простаты, кишечник) и выраженностью клинических проявлений СНМП у данной категории больных. Получен патент РФ № 2830876 C1 на разработанный способ малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата ткани предстательной железы для последующего молекулярно-генетического анализа уробиома.

Принципиально новым аспектом работы является оценка структуры ранних и поздних послеоперационных осложнений после ТУР предстательной железы в зависимости от проведения предоперационной целенаправленной антимикробной

терапии, подобранной с учетом исходного состава микробиоты.

На основании полученных данных разработан оригинальный научно обоснованный метод профилактики осложнений ТУР предстательной железы, учитывающий индивидуальный микробный состав нижних мочевых путей у пациентов с ДГПЖ, что открывает перспективы для персонализации лечения этого заболевания.

Теоретическая и практическая значимость. В рамках исследования расширены представления о роли микробиоты нижних мочевых путей в патогенезе ДГПЖ. Путем применения метода высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК охарактеризован состав микробиоты уретры, мочи, предстательной железы и толстой кишки у пациентов с ДГПЖ. Выявлены статистически значимые ассоциации бактериальных таксонов (*Enterobacteriaceae, Peptostreptococcales-Tissierellales, Caulobacteraceae, Bifidobacteriaceae*) с выраженностью СНМП. Наиболее выраженная связь с клиническими проявлениями ДГПЖ отмечена для *Enterobacteriaceae*, присутствие которых объясняло до 70 % вариабельности симптомов.

Практическая значимость работы определяется возможностью применения полученных результатов для оптимизации лечения пациентов с ДГПЖ. Продемонстрировано, что предоперационная целенаправленная антимикробная терапия с учетом состава выявленной микробиоты снижает частоту ранних и поздних осложнений ТУР предстательной железы. Предложено использовать методы молекулярного типирования микробиоты у пациентов с ДГПЖ при планировании хирургического лечения для выявления клинически значимых микроорганизмов и своевременной коррекции дисбиоза.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в проспективном дизайне. Исследование включало дооперационное клинико-лабораторное обследование пациентов с ДГПЖ (n = 102): оценку симптомов по шкале IPSS, выполнение ТРУЗИ, определение уровня ПСА и проведение уродинамического исследования. Критерии включения в исследование: СНМП на фоне ДГПЖ с признаками обструкции (IPSS > 20 или Qmax < 10 мл/с); отсутствие патогенной флоры в бактериальном посеве мочи и секрете предстательной железы; отсутствие ИППП; согласие на выполнение биопсии простаты по поводу ПСА > 4 нг/мл для исключения злокачественного новообразования и возможность забора биоптатов для 16S рРНК-профилирования; отсутствие гистологически верифицированного рака простаты. В

исследование не включали пациентов со следующими признаками: морфологически верифицированный рак предстательной железы; острый простатит; наличие патогенной флоры в бактериальном посеве мочи и секрете предстательной железы; документированный прием антимикробных препаратов по поводу воспаления верхних или нижних мочевыводящих путей в течение предшествующих 3 месяцев; прием пробиотиков в течение последних 3 месяцев; камни мочевого пузыря; стриктура уретры или рубцовая деформация шейки мочевого пузыря; воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии декомпенсации; хирургические вмешательства на органах нижних мочевыводящих путей в течение предшествующих 6 месяцев.

В зависимости от проведения оценки микробиоты нижних мочевыводящих путей все пациенты с ДГПЖ были разделены на две группы. Микробиоту мочи, дистального отдела уретры, предстательной железы и кишечника определяли методом высокопроизводительного секвенирования гипервариабельных участков гена 16S рРНК. Пациентам группы 1а проводилась предоперационная целенаправленная антимикробная терапия, подобранная в зависимости от выявленного состава микробиоты. У всех пациентов оценивали структуру ранних и поздних послеоперационных осложнений после ТУР предстательной железы. Также проводили корреляционный и регрессионный анализ связей между составом микробиоты и выраженностью СНМП на разных сроках наблюдения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Микробиота предстательной железы у пациентов с ДГПЖ представляет собой самостоятельную экологическую нишу, характеризующуюся наличием более 30 бактериальных семейств, включая как комменсалы кишечника (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Bacteroidaceae), так и специализированные таксоны (Caulobacteraceae, Prevotellaceae), что окончательно опровергает устаревшую парадигму о стерильности предстательной железы.

2. Тяжесть СНМП при ДГПЖ ассоциирована с качественным составом микробиоты предстательной железы. Установлены статистически значимые прямые корреляционные связи симптомов накопления с семействами Enterobacteriaceae ($r = 0,79$; $p = 0,008$) и Caulobacteraceae ($r = 0,76$; $p = 0,01$), а симптомов опорожнения – с Caulobacteraceae ($r = 0,66$; $p = 0,03$) и Enterobacteriaceae ($r = 0,64$; $p = 0,04$). Выявлена обратная корреляция Bacteroidaceae ($r = -0,65$; $p = 0,04$) с симптомами опорожнения, что

может свидетельствовать об их протективной роли.

3. Персонализированный подход к предоперационной подготовке на основе идентификации микробиоты методом секвенирования гена 16S рРНК и целенаправленной антимикробной терапии позволяет значимо сократить продолжительность операции (на 16–20 %, $p < 0,01$) и сроки госпитализации (до 5,0±1,0 дней против 6,5–7,0 дней при стандартной схеме, $p = 0,001$), а также снизить частоту ранних инфекционно-воспалительных осложнений (ИМП, дизурии) и поздних послеоперационных проявлений (хронической тазовой боли).

4. Разработанный оригинальный научно обоснованный метод профилактики осложнений ТУР предстательной железы, базирующийся на персонализированной коррекции микробиоты нижних мочевыводящих путей, является самостоятельной клинически эффективной технологией, позволяющей оптимизировать затраты здравоохранения за счет сокращения койко-дня и снижения потребности в повторных курсах антибактериальной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность работы обеспечена репрезентативным клиническим материалом ($n = 102$), комплексным обследованием пациентов, валидностью исходов по отношению к цели и задачам, а также корректным математико-статистическим анализом. Статистическая обработка данных выполнена с расчетом показателей $M \pm SD$ и $Me\ [Q_1–Q_3]$. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. Межгрупповые сравнения проводили с помощью t-критерия Стьюдента, критериев Манна–Уитни, Уилкоксона, χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Связи микробиоты с СНМП анализировали методами корреляционного и регрессионного анализа. Критический уровень значимости принят при $p < 0,05$.

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на: V Всероссийской научно-практической конференции (Краснодар, 2024); XXI Конгрессе «Мужское здоровье» (Сочи, 2025); XXV Конгрессе Российского общества урологов (Казань, 2025); V научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы уроандрологии и репродуктивного здоровья у мужчин» в рамках «Медицинской образовательной недели РУДН» (Москва, 2025).

Апробация диссертационной работы состоялась 12 октября 2026 года на расширенном межкафедральном заседании трёх кафедр Медицинского института РУДН:

кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО, кафедры общей врачебной практики и кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Данное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.13 – Урология и андрология в следующих пунктах:

– п. 1 – «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний»: в работе была изучена роль микробиоты нижних мочевых путей, определяемая с помощью секвенирования гена 16S рРНК, в патогенезе ДГПЖ и развитии СНМП;

– п. 2 – «Разработки и усовершенствования методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний»: предложен научно-обоснованный метод профилактики послеоперационных осложнений ТУР предстательной железы на основе предоперационной целенаправленной антимикробной терапии с учетом выявленного состава микробиоты.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в реализации всех этапов выполнения диссертационного исследования. Автором самостоятельно был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработка дизайна исследования, а также определение его цели и ключевых задач осуществлялись автором совместно с научным руководителем. Автор лично осуществлял отбор, формирование групп и курацию пациентов на всех этапах исследования; выполнял забор биологических материалов (моча, соскоб уретры, ткань предстательной железы), а также проводил хирургическое лечение пациентов в объеме ТУР предстательной железы. Систематизация полученных данных, их интерпретация, сравнительный анализ результатов, статистическая обработка материала, формулирование выводов и практических рекомендаций, а также оформление диссертационной работы выполнены автором самостоятельно.

Внедрение результатов исследования. Основные положения настоящей работы внедрены в учебный процесс на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Краснодара.

Публикации по теме исследования. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК РФ, 1 статья в журнале, индексируемом в международных базах (SCOPUS). Получено 2 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация построена по классическому типу. Диссертация изложена на 119 страницах и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, предложенных перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 118 источников (59 из них - отечественных и 59 – иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование имело проспективный характер и было выполнено на клинических базах кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН и в «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», а также ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», Краснодара. Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом (выписка из протокола заседания ЛЭК № 4 от 18.05.2023 г.). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

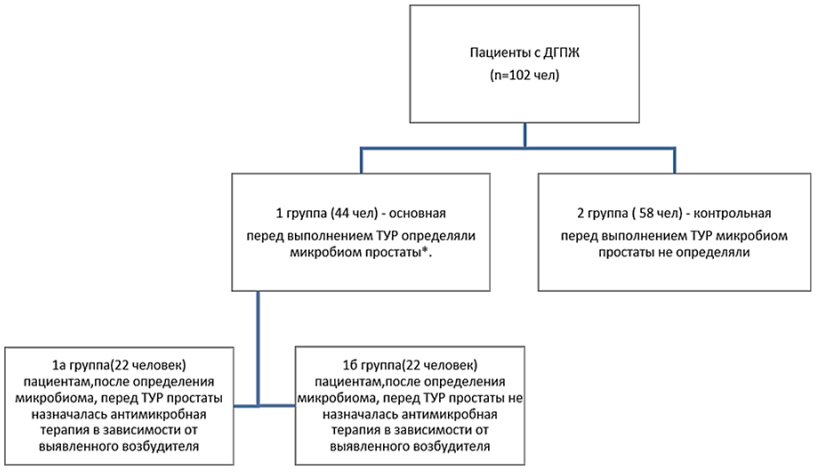


Рисунок 1 – Дизайн исследования

(*микробиоту предстательной железы оценивали в биоптатах, полученных с помощью трансректальной биопсии предстательной железы, выполненной с целью исключения злокачественных новообразований)

Основу данного исследования составили результаты обследования и лечения 102 пациентов с жалобами на затрудненное мочеиспускание, вызванное инфравезикальной обструкцией на фоне ДГПЖ, в период с сентября 2023 по сентябрь 2025 гг. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы.

Группу 1 (основную, n = 44) составили пациенты, у которых перед выполнением трансуретральной резекции (ТУР) проводили профилирование микробиома простаты. Биологический материал (биоптаты) получали в ходе трансректальной биопсии, выполненной ранее с целью исключения злокачественных новообразований предстательной железы. В зависимости от стратегии периоперационной антимикробной профилактики пациенты данной группы были рандомно разделены на две равные подгруппы:

• группа 1а (целенаправленная антимикробная профилактика (n = 22) включала пациентов, получавших таргетную терапию, этиотропно подобранную на основании результатов секвенирования гена 16S рРНК с учетом доминирующих бактериальных семейств и их потенциальной чувствительности:

– При верификации комменсальных семейств (Lactobacillaceae, Corynebacteriaceae) в низком титре: назначался стандартный монокурс фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз в сутки, начало приема – за 24 часа до операции, общая длительность – 7 дней).

– При верификации 1–2 условно-патогенных семейств (Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae и др.): стандартный курс фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз в сутки за 1 сутки до ТУР в течение 7 дней) дополнялся приемом синбиотика «Энтеролактис Фибра» (по 1 флакону 1 раз в сутки во время обеденного приема пищи в течение 12 дней).

– При верификации микст-инфекции (сочетание Enterobacteriaceae и Caulobacteraceae), обнаружении анаэробов (Peptostreptococcales-Tissierellales, Veillonellaceae, Prevotellaceae) или выявлении более 3 условно-патогенных семейств назначалась комплексная схема, которая включала антимикробные препараты фторхинолонового ряда (левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки за 1 сутки до ТУР, курс – 7 дней), метронидазол (500 мг 2 раза в сутки, курс 3 дня) и синбиотик «Энтеролактис Фибра» (по 1 флакону 1 раз в сутки в обед во время еды в течение 12 дней).

- Группа 1б (n = 22): пациенты, получавшие стандартную предоперационную монотерапию фторхинолонами (левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз в сутки за 1 сутки до операции, курс – 7 дней). Данная подгруппа служила внутренним контролем для оценки клинической и микробиологической эффективности персонализированного подхода по сравнению со стандартным протоколом в условиях известного (но не учитываемого при назначении) состава микробиоты.

В группу 2 (контрольная, n = 58) были включены пациенты, у которых дооперационное исследование микробиоты простаты не выполнялось. Антимикробная профилактика перед ТУР у них осуществлялась исключительно эмпирически согласно действующим клиническим рекомендациям (левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз в сутки за 1 сутки до операции, курс – 7 дней), что отражает традиционный подход к ведению пациентов при эндоскопических вмешательствах на предстательной железе.

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач в обеих группах применялся комплексный стандартизированный диагностический протокол, включающий следующие методы:

- Клинико-анамнестический метод: включал стандартизированный сбор жалоб, детализацию анамнеза заболевания и сопутствующей патологии, проведение физикального осмотра и пальцевого ректального исследования предстательной железы. Субъективная оценка выраженности симптомов нижних мочевых путей и качества жизни выполнялась с использованием международного опросника IPSS (International Prostate Symptom Score) и шкалы QoL (Quality of Life).
- Лабораторная диагностика: состояла из рутинных тестов (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, микроскопия секрета простаты) и определения сывороточного уровня общего простатспецифического антигена (ПСА). С целью исключения явного инфекционного процесса всем пациентам на догоспитальном этапе выполняли стандартный бактериологический посев мочи и секрета железы.
- Инструментальные и уродинамические методы: ультразвуковое обследование выполнялось на аппарате «Logiq 5 GE» (США) и включало трансабдоминальное УЗИ почек, мочевого пузыря с прецизионным измерением объема остаточной мочи и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы для точной оценки ее объема и эхоструктуры. Объективизация

степени инфравезикальной обструкции и нарушений акта мочеиспускания проводилась методом урофлоуметрии («УФМ-01 Яровит», Россия) с фиксацией максимальной (Qmax) и средней (Qavg) скоростей потока мочи.

- Специализированный морфологический метод: для верификации доброкачественного характера гиперплазии и забора ткани простаты всем пациентам основной группы выполнялась мультифокальная (18 точек) трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением.
- Молекулярно-генетическое профилирование микробиоты (16S рРНК) выполнялось только у пациентов группы 1. Это был ключевой метод исследования, основанный на выделении бактериальной ДНК из четырех параллельных биотопов: средней порции мочи, соскоба/мазка из дистального отдела уретры, полученных биоптатов ткани простаты и образцов фекалий. Идентификация и тотальный таксономический анализ бактериальных сообществ до уровня семейств и родов осуществлялись методом высокопроизводительного секвенирования гипервариабельных участков гена 16S рРНК с использованием разработанного авторами способа малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из ткани предстательной железы (патент РФ № 2830876 C1). Суть данной оригинальной методики заключается в последовательном ферментативном лизисе предварительно подвергнутого сухой криоконсервации биоптата простаты в буферном растворе ТЕ: сначала с добавлением лизоцима (инкубация при температуре 37 °C в течение 60 минут) для эффективного разрушения клеточных стенок грамположительных бактерий, а затем – протеиназы К (инкубация при 56 °C в течение 30 минут) для лизиса грамотрицательной флоры и сопутствующих белков ткани. Такой подход обеспечивает максимальную экстракцию качественной бактериальной ДНК непосредственно из тканевого матрикса, одновременно минимизируя риски контаминации образца чужеродным генетическим материалом и эффективно удаляя ингибиторы ПЦР для корректного проведения последующего метагеномного анализа.
- Хирургическое лечение ДГПЖ: оперативное пособие всем 102 пациентам выполнялось в едином стандартизированном объеме – трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы на эндоурологическом оборудовании Olympus (Япония).

Мониторинг результатов лечения ДГПЖ и коррекции СНМП осуществлялся на 7-й и 30-й дни после хирургического вмешательства. У пациентов обеих групп оценивали комплекс клинических, функциональных и лабораторных показателей для контроля

реабилитации, восстановления мочеиспускания и своевременного купирования осложнений хирургического лечения ДГПЖ.

Результаты и их обсуждение. Распределение пациентов по возрасту показало однородную структуру во всей когорте. Наибольшая часть обследованных мужчин находилась в возрасте от 60 до 74 лет, что соответствует дефинициям пожилого возраста по классификации ВОЗ: доля таких пациентов составила 61,4 % в Группе 1 (n = 44) и 60,3 % в Группе 2 (n = 58). Медиана возраста в обеих группах была абсолютно идентичной и составила 62 года (Q_1–Q_3: 57–71 – для основной группы; Q_1–Q_3: 54–71 – для группы контроля; $p > 0,05$). Дополнительный анализ антропометрических параметров не выявил значимых различий по индексу массы тела (ИМТ): средний показатель в Группе 1 составил 28,0 ± 4,0 кг/м², в Группе 2 – 30,2 ± 3,8 кг/м². Частота встречаемости коморбидных фоновых патологий, таких как контролируемая артериальная гипертензия (65,6 % и 50 % соответственно) и компенсированный сахарный диабет 2 типа (12,5 % и 6,25 %), также не имела межгрупповых статистических девиаций, что позволило исключить их потенциальное модулирующее влияние на структуру послеоперационных исходов.

Базовые функциональные показатели мочевыделительной системы до начала лечения свидетельствовали о декомпенсации акта мочеиспускания у всех включенных в исследование лиц. Средний балл по шкале IPSS в общей когорте превышал 20 баллов, соответствуя тяжелой степени клинических проявлений, а индекс качества жизни QoL фиксировался на уровне неудовлетворительного. При проведении дооперационной урофлоуметрии медиана максимальной скорости потока мочи (Qmax) находилась в диапазоне от 7,8 до 9,2 мл/с, а объем остаточной мочи по данным трансабдоминального ультразвукового сканирования варьировал от 80 до 140 мл. Объем предстательной железы по данным прецизионного ТРУЗИ составлял от 45 до 78 см³, подтверждая наличие выраженного анатомического субстрата для формирования везикальной обструкции.

Применение высокотехнологичного метода молекулярного профилирования – высокопроизводительного секвенирования гипервариабельных участков гена 16S рРНК – позволило осуществить тотальный качественный и количественный анализ бактериальных сообществ четырех параллельных биотопов (моча, дистальный отдел уретры, биоптаты простаты и фекалии) у пациентов Группы 1 (Рисунок 2). Полученные профили полностью опровергли классические представления об абсолютной

стерильности внутренних половых и мочевыводящих путей у мужчин, продемонстрировав присутствие стабильного резидентного уробиома, представленного более чем 30 дискретными бактериальными семействами.

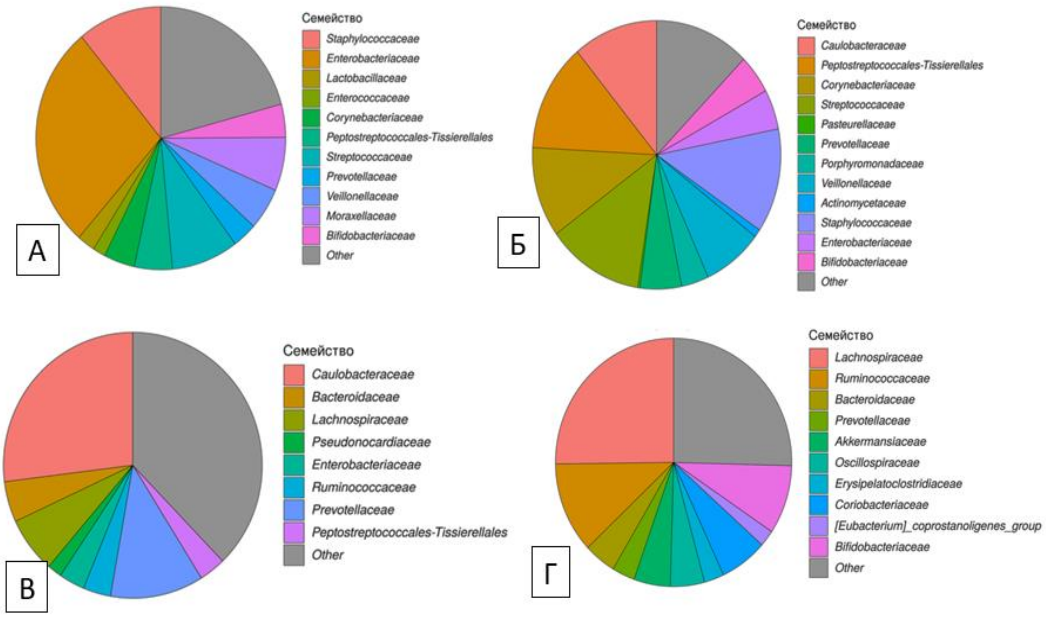


Рисунок 2 – Средние значения относительной представленности доминирующих бактериальных семейств в различных биотопах у пациентов группы 1:
А – моча, Б – дистальный отдел уретры, В – ткань простаты, Г – кал.

Анализ уробиома мочи выявил дисбиоз с преобладанием условно-патогенных *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* и *Moraxellaceae* на фоне дефицита протективных *Lactobacillaceae*. Обилие *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae* ассоциировано с хроническим простатитом и прогрессированием СНМП, а появление анаэробов (*Prevotellaceae, Veillonellaceae*) обусловлено обструктивной гипоксией и формированием биопленок.

В микробиоте толстой кишки при сохранной основе (*Lachnospiraceae, Ruminococcaceae*) отмечен дефицит регуляторов стероидного метаболизма *Coriobacteriaceae* и защитников кишечного барьера *Akkermansiaceae*. В дистальной уретре также верифицирован дисбиоз с доминированием анаэробных и кишечно-ассоциированных таксонов (*Caulobacteraceae, Peptostreptococcales-Tissierellales*), поддерживающих латентное воспаление.

В паренхиме предстательной железы, образцы которой забирались методом

трансректальной биопсии в строго стерильных условиях, исключающих контаминацию, была верифицирована уникальная топографическая структура. Было зафиксировано одновременное присутствие типичных кишечных комменсалов (семейства *Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Bacteroidaceae*) и узкоспециализированных таксонов, ассоциированных с уротелием (семейства *Caulobacteraceae, Prevotellaceae*). Различия в бета-разнообразии бактериальных сообществ кала и ткани простаты указали на то, что внутритканевая микробиота простаты не является случайным транзиторным заносом, а формирует автономную экологическую нишу со специфическими метаболическими функциями.

Для верификации патогенетической роли обнаруженных микроорганизмов в манифестации клинических симптомов заболевания был выполнен математический расчет коэффициентов корреляции Спирмена между относительной представленностью ключевых бактериальных семейств в ткани простаты и суммарным баллом по шкале IPSS с разделением на обструктивный и ирритативный домены (Таблица 1).

Таблица 1 – Взаимосвязь основных бактериальных таксонов предстательной железы с выраженностью СНМП по шкале IPSS

Бактериальное семейство	**Симптомы накопления (ирритативные)**	**Симптомы опорожнения (обструктивные)**
Enterobacteriaceae	r = 0,79; p = 0,008	r = 0,64; p = 0,04
Caulobacteraceae	r = 0,76; p = 0,010	r = 0,66; p = 0,03
Bacteroidaceae	r = -0,12; p = 0,540	r = -0,65; p = 0,04

Анализ корреляционных значений продемонстрировал наличие сильной, статистически высокозначимой прямой связи между обилием грамотрицательных палочек семейства *Enterobacteriaceae* и выраженностью симптомов накопления (поллакиурия, никтурия, ургентность), где коэффициент корреляции достиг r = 0,79 (p = 0,008). Также выраженная прямая связь с ирритативной симптоматикой зафиксирована для семейства *Caulobacteraceae* (r = 0,76; p = 0,01). В отношении обструктивных симптомов фазы опорожнения (ослабление и прерывистость струи мочи, необходимость натуживания) данные семейства также показали умеренно сильную прямую связь: r = 0,64 и r = 0,66 соответственно.

Принципиально важным результатом стало обнаружение сильной обратной

корреляционной связи семейства *Bacteroidaceae* в простате с симптомами фазы опорожнения (r = -0,65; p = 0,04). Данный факт клинически обосновывает протективную функцию этих облигатных бактерий.

Традиционная схема эмпирического назначения антибиотикопрофилактики (монотерапия фторхинолонами) перед ТУР простаты направлена исключительно на аэробный спектр бактерий и не учитывает реальный таксономический профиль уробиома, включающий устойчивые ассоциации и анаэробные пулы. Внедрение разработанного прецизионного метода этиотропной периоперационной подготовки пациентов в подгруппе 1а (Рисунок 3) позволило коренным образом изменить клиническую траекторию послеоперационного периода.



Рисунок 3 – Научно-обоснованный метод профилактики осложнений ТУР предстательной железы, основанный на персонализированном подходе к предоперационной подготовке с учетом микробного состава простаты, выявленного методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК

В ходе выполнения ТУР простаты было зафиксировано значимое преимущество таргетного подхода коррекции микробиоты: продолжительность хирургического вмешательства у пациентов подгруппы 1а сократилась на 16–20 % (p < 0,01) по сравнению с подгруппой 1б и Группой 2. Морфологическим обоснованием данного феномена послужило прецизионное подавление внутритканевых микробных триггеров воспаления на догоспитальном этапе. Целенаправленная санация привела к регрессу воспалительного отека предстательной железы, снижению кровенаполнения стромы. Это обеспечило

хорошую интраоперационную визуализацию анатомических ориентиров (семенного бугорка, шейки мочевого пузыря), существенно снизило интенсивность паренхиматозного кровотечения во время ТУР простаты и минимизировало время, затрачиваемое на эндоскопический гемостаз.

Динамическое наблюдение за пациентами в фиксированных временных точках (на 7-й и 30-й дни после операции) выявило выраженные межгрупповые различия, подтверждающие терапевтическое превосходство разработанного алгоритма (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительные клинические результаты госпитализации и мониторинга послеоперационных осложнений

Срок наблюдения	Клинический параметр / Осложнение	Подгруппа 1а (n = 22)	Подгруппа 1б (n = 22)	Группа 2 (n = 58)
7-й день после операции	Ранняя послеоперационная дизурия	4,5% (1)	18,2% (4)	20,7% (12)
		$\chi2 = 8,28$; $p = 0,01$		
	Инфекция мочевых путей	0% (0)	9,1% (2)	10,3% (6)
		$\chi2 = 6,25$; $p = 0,04$		
	Острая задержка мочи после удаления уретрального катетера	4,5% (1)	9,1% (2)	8,6% (5)
		$\chi2 = 0,45$; $p = 0,79$		
	Жжение в уретре	40,9% (9)	72,7% (16)	70,6% (41)
		$\chi2 = 6,98$; $p = 0,03$		
	Эпидидимит	0% (0)	9,1% (2)	10,3% (6)
		$\chi2 = 0,004$; $p = 0,94$		
30-й день после операции	Инфекция мочевых путей	9,1% (2)	31,8% (7)	37,9% (22)
		$\chi2 = 5,90$; $p = 0,05$		
	Недержание мочи	4,5% (1)	13,6% (3)	13,8% (8)
		$\chi2 = 1,40$; $p=0,49$		
	Хроническая тазовая боль	4,5% (1)	18,2% (4)	29,3% (17)
		$\chi2 = 5,97$; $p = 0,05$		

На 7-й день после операции: целенаправленная коррекция уробиома позволила статистически значимо ($p < 0,05$) снизить частоту ранней послеоперационной дизурии до

4,5 % против 18,2 % и 20,7 % в группах сравнения (p = 0,01), а также уменьшить субъективное жжение в уретре до 40,9 % против 70,6 % в контроле (p = 0,03). Важно отметить, что в подгруппе 1а полностью отсутствовали случаи инфекции мочевых путей. По частоте острой задержки мочи и эпидидимита в раннем послеоперационном периоде достоверных межгрупповых различий зафиксировано не было (p > 0,05).

На 30-й день после операции: у пациентов подгруппы 1а частота ИМП составила всего 9,1 %, в то время как в группах стандартной и эмпирической терапии показатели были в 3–4 раза выше (31,8 % и 37,9 % соответственно; p = 0,05). Кроме того, таргетная терапия способствовала минимизации рисков формирования хронической тазовой боли до 4,5 % против 18,2 % и 29,3 % в сравниваемых группах (p = 0,05). Различия по показателям недержания мочи на данном сроке наблюдения не достигли статистической значимости (p = 0,49).

Существенным результатом данной диссертационной работы является доказательство клинико-экономической эффективности предложенного подхода. Сокращение продолжительности операции на 16,4–19,6 % (p < 0,01) и длительности госпитализации на 26,8 % (p = 0,001) – до 5,0 ± 1,0 дней против 6,5–7,0 дней при стандартной терапии – обеспечивает не только медицинский, но и экономический эффект, что обосновывает целесообразность широкого внедрения молекулярно-генетических методов исследования в рутинную практику предоперационного обследования урологических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное диссертационное исследование убедительно доказывает фундаментальную и прогностическую роль микробиома нижних мочевых путей и кишечника в патогенезе ДГПЖ и развитии СНМП. Установленные сильные прямые корреляционные связи семейств *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteraceae* с тяжестью обструктивной и ирритативной симптоматики подтверждают участие бактериальных таксонов в инициации локального тканевого воспаления и последующей прогрессии заболевания. Полученные данные полностью разрушают парадигму о стерильности органов урогенитального тракта и обосновывают целесообразность использования профилирования локальных биотопов методом высокопроизводительного

секвенирования гена 16S рРНК в качестве ценного предиктивного маркера тяжести клинического течения заболевания. Результаты применения оригинального метода персонализированной предоперационной подготовки продемонстрировали его высокую клинико-экономическую эффективность при планировании эндоскопического хирургического лечения ДГПЖ.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. У пациентов с ДГПЖ доминирующими таксонами в предстательной железе являются *Caulobacteraceae* и *Prevotellaceae* (при наличии резидентной микробиоты предстательной железы, представленной более 30 семействами); в микробиоте мочи преобладают условно-патогенные *Enterobacteriaceae* (включая *E. coli*), *Staphylococcaceae, Streptococcaceae* при снижении *Lactobacillaceae*; в уретре – *Staphylococcaceae* и *Peptostreptococcales-Tissierellales*; в толстой кишке – *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* с дефицитом *Coriobacteriaceae* и *Akkermansiaceae.*

2. Выявлена прямая сильная корреляция симптомов накопления с семействами *Enterobacteriaceae* (r = 0,79; p = 0,008) и *Caulobacteraceae* (r = 0,76; p = 0,01) микробиоты предстательной железы при ДГПЖ, объясняющая 62,5 % и 59,2 % вариабельности симптоматики соответственно. Симптомы опорожнения достоверно коррелировали с *Caulobacteraceae* (r = 0,66; p = 0,03) и Enterobacteriaceae (r = 0,64; p = 0,04), а также продемонстрировали значимую обратную связь с представленностью *Bacteroidaceae* (r = -0,65; p = 0,04).

3. Предоперационная целенаправленная терапия с учетом выявленной микробиоты, которая была выявлена методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК, позволила статистически значимо снизить частоту ранних послеоперационных осложнений после ТУР предстательной железы: инфекции мочевыводящих путей (на 27,3 %; p = 0,04), жжение в уретре (на 29,7 %; p = 0,03) и дизурии (31,8 %; p = 0,01) (коэффициент Крамера V = 0,24–0,28); а также частоту поздних послеоперационных осложнений: снижение частоты инфекции мочевыводящих путей (на 22,7 %; p = 0,05) и хронической тазовой боли (на 13,7 %; p = 0,05) (коэффициент Крамера V = 0,24).

Разработанный научно-обоснованный метод профилактики осложнений ТУР предстательной железы, основанный на персонализированной коррекции микробиоты нижних мочевыводящих путей, является клинически эффективным и экономически

обоснованным.

Полученные результаты позволили сформулировать **следующие практические рекомендации:**

1. Пациентам с ДГПЖ, которым планируется ТУР предстательной железы, рекомендована оценка микробиоты мочи, дистального отдела уретры, кала, предстательной железы (по показаниям) методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК для идентификации качественного состава микробиоты, что позволяет осуществить персонализированный подбор антимикробной терапии, что способствует снижению частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений, а также сокращению длительности госпитализации.

2. Антимикробную терапию в предоперационном периоде следует назначать дифференцированно, на основании выявленных доминирующих бактериальных семейств, с включением пробиотиков для коррекции дисбиоза.

3. При интерпретации результатов микробиологического исследования следует учитывать, что микробиота предстательной железы у пациентов с ДГПЖ формируется преимущественно из уретрального и кишечного пулов, поэтому выявление кишечных комменсалов (*Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Bacteroidaceae*) в ткани простаты не является контаминацией, а отражает процесс бактериальной транслокации.

4. В послеоперационном периоде пациентам с исходно выявленными *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteracea*e (ассоциированными с более тяжелым течением СНМП) рекомендовано диспансерное наблюдение с контролем анализа мочи через 1 месяц после операции в связи с повышенным риском инфекционных осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Микробиом простаты и мочевыводящих путей у пациентов с ДГПЖ / И. А. Леви, М. В. Фаниев, З. А. Кадыров [и соавт.] // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2025. – Т. 5, № 2. – С. 113-117. (Перечень ВАК)

2. Ассоциация симптомов нижних мочевыводящих путей и структуры микробиоты простаты при ДГПЖ / И. А. Леви, М. В. Фаниев, З. А. Кадыров [и соавт.] // XXV Конгресс Российского общества урологов (Казань, 11–14 сентября 2025) : сб. абстрактов. – Казань, 2025. – С. 581-582.

3. Спектр уретральной микробиоты при заболеваниях мужской репродуктивной системы / М. В. Фаниев, З. А. Кадыров, И. А. Леви, В. Г. Тактаров // XXVI Конгресс Российского общества урологов (Казань, 10–13 сентября 2026 г.) : сб. абстрактов. – Казань, 2026. – С. 204-205.

4. Связь между микробиотой мочи и выраженностью симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы / И. А. Леви, М. В. Фаниев, Р. С. Францев [и соавт.] // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2026. – Т. 6, № 1. – С. 27-32. (Перечень ВАК)

5. Связь микробиоты дистального отдела уретры с ирритативными симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / М. В. Фаниев, И. А. Леви, З. А. Кадыров [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2026. – Vol. 27, № 2. – P. 43-49. (Scopus)

6. Патент № 2830876 C1 Российская Федерация. Способ малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата ткани предстательной железы : № 2024110325 : заявл. 16.04.2024 ; опубл. 26.11.2024 / З. А. Кадыров, М. В. Фаниев, Н. К. Дружинина, И. А. Леви, А. Г. Гишев ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – 10 с.

7. Патент № 2839155 C1 Российская Федерация, МПК C12N 1/00. Способ диагностики дисбиоза микробиоты секрета простаты у больных хроническим бактериальным простатитом : заявл. 27.06.2024 : опубл. 28.04.2025 / З. А. Кадыров, А. В. Игнатьев, В. С. Степанов, М. В. Фаниев, И. А. Леви, А. Г. Гишев ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – 22 с.

8. The Relationship Between Chronic Prostatitis and the Male Factor of Infertility in the Context of Changes in the Taxonomic Structure of the Microbiota of the Prostate Gland / M. V. Faniev, N. K. Druzhinina, Z. A. Kadyrov [et al.] // Acta Scientific MEDICAL SCIENCES. –2024. – Vol. 8, № 8. – P. 182-186.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ПРОСТАТЫ НА СИМПТОМЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

Леви Илья Аркадьевич

(РОССИЯ)

Диссертационное исследование, выполненное в проспективном дизайне, посвящено изучению таксономической структуры микробиома нижних мочевыводящих путей и кишечника у 102 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), а также оценке его влияния на результаты трансуретральной резекции (ТУР) простаты. С помощью высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК доказано, что ткань простаты не стерильна и содержит более 30 бактериальных семейств. Установлены сильные прямые корреляционные связи семейств *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteraceae* с тяжестью обструктивных и ирритативных симптомов нижних мочевых путей ($p < 0,05$).

Внедрение разработанного метода предоперационной целенаправленной (таргетной) антимикробной и синбиотической терапии с учетом индивидуального состава микробиоты (подгруппа 1a, $n = 22$) позволило сократить продолжительность хирургического вмешательства на 16–20 % ($p < 0,01$), уменьшить послеоперационный койко-день до 5,0±1,0 дней ($p = 0,001$), а также значительно снизить частоту ранней дизурии, инфекций мочевых путей и синдрома хронической тазовой боли по сравнению с группами стандартного эмпирического лечения. Выявленные уникальные микробные сигнатуры расширяют современные представления о роли этиопатогенетической оси «кишечник–простата» в развитии гиперплазии простаты. Разработанный прецизионный алгоритм периоперационного ведения обеспечивает не только высокое качество реабилитации пациентов, но и существенную оптимизацию материально-технических затрат здравоохранения. Полученные результаты обосновывают необходимость регулярного молекулярного профилирования уробиома для глубокой персонализации периоперационного ведения урологических больных.

THE INFLUENCE OF PROSTATE MICROBIOTA ON LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS AND THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Levi Ilya Arkadievich

(RUSSIA)

The dissertation research was conducted using a prospective design and focused on studying the taxonomic structure of the lower urinary tract and gut microbiome in 102 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), as well as evaluating its impact on the outcomes of transurethral resection of the prostate (TURP). Utilizing high-throughput 16S rRNA gene sequencing, it was demonstrated that prostate tissue is not sterile and harbors more than 30 bacterial families. Strong direct correlations were established between the abundance of Enterobacteriaceae and Caulobacteraceae families and the severity of both storage and voiding lower urinary tract symptoms (LUTS) ($p < 0.05$).

The implementation of the developed method of preoperative targeted antimicrobial and synbiotic therapy, tailored to the individual microbiota profile (subgroup 1a, $n = 22$), resulted in a 16–20 % reduction in surgical duration ($p < 0.01$), decreased the postoperative hospital stay to 5.0±1.0 days ($p = 0.001$), and significantly lower the incidence of early dysuria, urinary tract infections, and chronic pelvic pain syndrome compared to standard empirical treatment groups. The identified unique microbial signatures expand current understanding of the role of the etiopathogenetic "gut–prostate" axis in the development of prostatic hyperplasia. The developed precision algorithm for perioperative management ensures not only a high quality of patient rehabilitation, but also a substantial optimization of material and economic healthcare costs. The obtained results substantiate the need for regular molecular profiling of the urobiome for profound personalization of perioperative management in urological patients.