Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич

Москва – 2026

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ..... 4
1.1 Современные аспекты этиологии и патогенеза ДГПЖ ..... 12
1.2 Воспаление при ДГПЖ: этиологические факторы и методы лабораторной диагностики ..... 14
1.3 Понятие о микробиоме мужского урогенитального тракта ..... 16
1.3.1 Общие понятия о микробиоме ..... 16
1.3.2 Эволюция представлений об оси «кишечник–простата» и роль микробиоты в развитии ДГПЖ ..... 17
1.3.3 Микробиота мочи как фактор хронического воспаления и прогрессирования ДГПЖ ..... 23
1.3.4 Таксономическая характеристика микробиоты ткани простаты у пациентов с ДГПЖ ..... 25
1.3.5 Ассоциация микробиоты урогенитального тракта с симптомами нижних мочевых путей ..... 28
1.4 Современная стратегия лечения ДГПЖ ..... 30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 35
2.1 Общая характеристика пациентов ..... 35
2.2 Характеристика методов исследования ..... 38
2.3 Оценка микробиоты нижних мочевыводящих путей ..... 49
2.4 Хирургическое лечение ДГПЖ ..... 52
2.5 Статистическая обработка материала ..... 53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ ..... 55
3.1 Результаты исследования микробиоты в моче, дистальном отеле уретры, предстательной железе, толстой кишечнике у пациентов с ДГПЖ ..... 55
3.2 Результаты клинического обследования пациентов перед хирургическим лечением ..... 66
3.3 Ассоциация микробиоты нижних мочевых путей с СНМП у пациентов с ДГПЖ ..... 70
3.3.1 Ассоциация микробиоты мочи с симптомами нижних мочевых путей у пациентов с ДГПЖ ..... 70
3.3.2 Ассоциация микробиоты дистального отдела уретры с СНМП у пациентов с ДГПЖ ..... 73

3.3.3 Ассоциация микробиоты предстательной железы с СНМП у пациентов с ДГПЖ ..... 75
3.3.4 Ассоциация микробиоты кишечника с СНМП у пациентов с ДГПЖ ..... 78
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДГПЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ..... 82
ВЫВОДЫ ..... 101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... 102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ..... 103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ..... 104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 105
ПРИЛОЖЕНИЕ А ..... 119

# ВВЕДЕНИЕ

**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 [2, 77]. 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 [16, 51]. 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 [31, 61, 118].

Современные исследования убедительно демонстрируют, что микробиота мочевых путей, ранее считавшаяся стерильной, представляет собой сложную экосистему, способную оказывать влияние на развитие и прогрессирование ДГПЖ [17, 115]. 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 [60, 71]. Показана корреляция между присутствием определенных бактериальных таксонов и тяжестью СНМП [102]. Более того, дисбиоз кишки и дистального отдела уретры может влиять на системные воспалительные и метаболические процессы [84, 104], 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 [73, 79].

Несмотря на растущее количество доказательств роли микробиоты в патогенезе ДГПЖ, влияние ее состава на эффективность и безопасность

хирургического лечения остается практически не изученным. Восполнение этого пробела представляется крайне актуальным, поскольку может открыть возможности для разработки современной стратегии персонализированного подхода и предоперационной диагностики ДГПЖ, включая таргетную коррекцию микробиоты.

**Степень разработанности темы.** В современной литературе накоплены данные о том, что изменение баланса микробиома предстательной железы может провоцировать возникновение 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 [78]. Установлено, что представители семейства *Enterobacteriaceae*, традиционно рассматриваемые как основные возбудители бактериального простатита, могут также играть предиктивную или триггерную роль в индукции инфравезикальной обструкции на фоне ДГПЖ [50]. Выявлена связь ДГПЖ с изменениями представленности таких семейств как *Muribaculaceae*, *Prevotellaceae* и *Bifidobacteriaceae* в составе кишечной микробиоты [83].

Доминирующими филумами в образцах мочи, уретры и предстательной железы у пациентов с ДГПЖ были *Bacilliota* и *Pseudomonadota*, при этом в самой предстательной железе наблюдалось повышенное количество *Bacillus* [108].

Однако состав микробиоты предстательной железы при ее гиперплазии на сегодняшний день все еще изучен мало. Практически все имеющиеся работы сосредоточены на изучении роли микробиоты в патогенезе ДГПЖ и развитии СНМП [84, 104, 114], но не касаются вопросов влияния исходного состава микробиоты нижних мочевых 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 [33]. 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 публикации носят фрагментарный характер и не формируют целостного представления о том, как исходный микробный состав нижних мочевых 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.** В настоящем исследовании 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.

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.** Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о роли микробиоты нижних мочевых путей в патогенезе ДГПЖ. Применение метода секвенирования гена 16S рРНК позволило установить 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.** Диссертационная работа была выполнена в проспективном дизайне**.** Исследование 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. Все участники подписали информированное добровольное согласие. 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; 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. Таким образом, с учетом критериев включения и исключения была сформирована когорта пациентов с ДГПЖ, состоящая из 102 мужчин. Далее, по принципу выполнения или невыполнения исследования микробиоты четырех биотопов, основная когорта пациентов была разделена на 2 основные группы: группа 1 (n = 44) – пациентам выполняли секвенирование гена 16S рРНК для оценки качественного состава микробиома простаты, мочи, уретры, кишечника; группа 2 (n = 58) - пациентам не выполняли секвенирование гена 16S рРНК.

Далее пациенты группы 1 распределяли на две группы в соотношении 1:1 методом простой рандомизации: группа 1а (n=22) – пациенты, получали таргетную терапию, этиотропно подобранную на основании результатов секвенирования гена 16S рРНК с учетом выявленных доминирующих бактериальных семейств и их потенциальной чувствительности; 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).

Всем пациентам до операции выполняли клинико-лабораторное обследование: оценку симптомов по шкале IPSS, выполнение ТРУЗИ, определение

уровня ПСА и проведение уродинамического исследования.

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 апробации результатов исследования.** Достоверность работы обеспечена репрезентативным клиническим материалом, комплексным обследованием пациентов, валидностью результатов по отношению к цели и задачам, а также современной статистической обработкой данных.

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.

**Внедрение в практику**. 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 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.

**Личный вклад соискателя.** Личный вклад соискателя заключался в непосредственном участии в реализации всех этапов выполнения диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, на основании чего сформулированы цель и задачи исследования, разработан его дизайн.

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.

**Объем и структура диссертации.** Объем диссертационной работы составляет 119 страниц, структурно состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, предложенных перспектив дальнейшей разработки темы и приложения. Всего использовано 118 литературных источников, из них 59 – отечественных исследователей. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 30 рисунками.

# ГЛАВА 1. МИКРОБИОТА НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний органов мочеполовой системы у мужчин старшего возраста [1, 6, 10]. В США заболеваемость ДГПЖ составляет 137,88 человек на 100 000 населения, причем заболеваемость и распространенность данной нозологии чаще встречается в возрасте 65–69 лет [88]. Заболеваемость ДГПЖ в Восточной Азии составляет 33,96 на 100 000 мужчин (95% ДИ: 26,04–42,46) [77]. В России ДГПЖ встречается почти у каждого четвертого пациента в возрасте от 50 до 65 лет [49].

## 1.1 Современные аспекты этиологии и патогенеза ДГПЖ

Заболеваемость ДГПЖ напрямую связана с возрастом пациента. Морфологические и клинические признаки заболевания могут начать проявляться у мужчин уже после 40 лет [19]. Доказано, что к 60 годам ДГПЖ верифицируется у 13–50 % пациентов, к 70 годам – у 80 %, а к 90-летнему возрасту примерно у 90 % мужчин имеются и клинические, и инструментальные и морфологические признаки ДГПЖ [16, 75]. Так как в мире наблюдается тенденция старения населения, то ожидаемая продолжительность жизни будет увеличиваться и возрастать с 73,6 лет в 2022 году до 78,2 лет в 2050 году [117]. Глобальный демографический кризис и старение населения будет способствовать приросту числа пациентов пожилого и старческого возрастов [52], а, следовательно, актуальность своевременной диагностики и лечения ДГПЖ в ближайшее время снижаться не будет.

На увеличение объема и гиперплазии простаты в первую очередь влияет уровень и баланс мужских половых гормонов, особенно тестостерона и его метаболита - дигидротестостерона (ДГТ) [43]. Известно, что с возрастом уровень

тестостерона у мужчин снижается, но ДГТ продолжает накапливаться в простате, что стимулирует рост и деление клеток, и приводит к увеличению объема железы [19, 39]. Кроме того, на фоне возрастного гипогонадизма у мужчин наблюдается изменение соотношения андрогенов и эстрогенов. Это нарушение гормонального баланса также способствует усилению пролиферации железистых и стромальных структур простаты за счет повышения чувствительности клеток железы к ДГТ [89].

Также в литературе встречается упоминание о генетических причинах развития ДГПЖ. Были выявлены генетические полиморфизмы андрогенных рецепторов и генов, регулирующих воспаление, факторы роста и передачу сигналов клетками [76].

Увеличению объема простаты способствуют не только изменения гормонального фона мужчины, но и хроническое воспаление [2, 81]. Тазовая ишемия может играть ключевую роль в формировании хронического воспаления простаты и развития ДГПЖ [42]. Локальная гипоксия способствует развитию воспаления путем активации секреции цитокинов и факторов роста [2]. На фоне гипоксии происходит образование активных форм кислорода, что способствует ангиогенезу и дифференцированию фибробластов в миофибробласты. Параллельно развивающемуся оксидативному стрессу в простате повышаются уровни факторов роста фибробластов (FGF-2, FGF-7), трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), и интерлейкины (IL-6, IL-8) [8, 19, 112].

Не мало важную роль в возникновении ДГПЖ играют фенотип пациента, особенности метаболизма и образа жизни. Ожирение, метаболический синдром, диабет и сердечно-сосудистые заболевания способствуют развитию ДГПЖ, поддерживая хронического воспаление и гормональный дисбаланс [62].

Таким образом одним из полиэтиологических факторов риска развития ДГПЖ является воспаление (Рисунок 1), причины возникновения которого будут рассмотрены ниже более подробно.

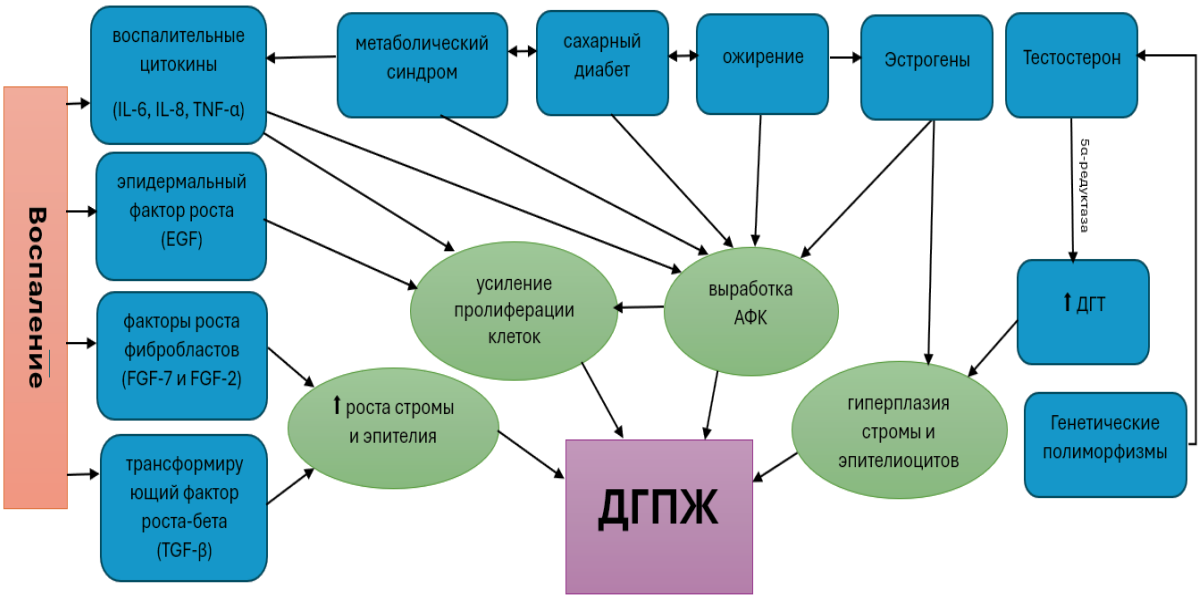


Рисунок 1 – Основные патогенетические факторы развития ДГПЖ (составлено автором на основании анализа литературы)

## 1.2 Воспаление при ДГПЖ: этиологические факторы и методы лабораторной диагностики

Воспаление представляет собой иммуноопосредованную реакцию организма на вторжение патогенов [14]. Среди факторов, способствующих развитию ДГПЖ, воспаление занимает второе место по значимости после гормональных нарушений. Хронические либо рецидивирующие бактериальные инфекции, особенно на фоне персистирующего хронического бактериального простатита, способны выступать пусковым механизмом развития ДГПЖ и усиливать выраженность ее симптомов [37, 45]. Среди инфекционных агентов, наиболее часто идентифицируемых при ДГПЖ, выделяют урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis*), а также микоплазменную и уреаплазменную инфекции [5]. Помимо этого, в секрете предстательной железы при ДГПЖ нередко обнаруживается *Escherichia coli* (семейство *Enterobacteriaceae*), являющаяся ведущей причиной хронического бактериального простатита, а также представители родов *Klebsiella, Proteus, Enterococcus* и другие [11].

Распространенность бактериурии у мужчин с ДГПЖ варьирует в пределах 4,4–44,7 % [66]. Нередко воспалительный процесс в простате при ДГПЖ имеет полимикробную этиологию и ассоциирован с вирусами (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса 2 типа, цитомегаловирус, коронавирус), а также грибковой флорой [24, 66].

В настоящее время предоперационная диагностика ДГПЖ располагает набором стандартных лабораторных методов диагностики, которые в основном сводятся к клиническому и бактериологическому исследованию мочи и секрета простаты. Общий анализ мочи представляет собой доступный и недорогой метод, позволяющий зафиксировать лейкоцитурию и бактериурию [56], однако он не дает возможности идентифицировать конкретные патогенные микроорганизмы. Бактериологический посев мочи позволяет определить тип возбудителя, однако данный метод отличается низкой чувствительностью, а нарушения техники сбора биоматериала могут приводить к ложноотрицательным либо ложноположительным результатам [29]. Кроме того, присутствие условно-патогенных микроорганизмов в моче может отражать транзиторную бактериурию, не связанную с воспалительным процессом в гиперплазированной простате, а некоторые патогены (например, хламидии, микоплазмы) не выявляются при стандартном бактериологическом посеве, что требует применения дополнительных методов, в частности полимеразной цепной реакции.

Лабораторная диагностика секрета предстательной железы играет ключевую роль в оценке интенсивности воспалительного процесса в органе [53]. Традиционный комплекс исследований включает микроскопический анализ (оценка количества лейкоцитов и лецитиновых зерен), микробиологический посев для идентификации стандартных грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также ПЦР-диагностику для выявления специфических патогенов, включая возбудителей ИППП и вирусы. Вместе с тем данные рутинные методы обладают рядом существенных ограничений. Процедура получения секрета требует выполнения пальцевого ректального массажа, что связано с дискомфортом для пациента и высоким риском контаминации образца резидентной микрофлорой

уретры или семенной плазмы, способной исказить результаты [4]. Кроме того, стандартная микроскопия характеризуется низкой специфичностью, бактериологический посев не позволяет достоверно определить пороговые концентрации условно-патогенных бактерий, а ПЦР-тест ограничен строго заданным спектром искомых микроорганизмов, что не обеспечивает целостной оценки состава уробиома.

В последние годы в научных исследованиях активно применяется определение в секрете простаты биохимических маркеров воспаления: цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-8, TNF-α, IL-1β), провоспалительных ферментов (простагландины, циклооксигеназа-2), активных форм кислорода, оксида азота, С-реактивного белка. Указанные показатели позволяют подтвердить наличие воспалительного процесса при ДГПЖ и оценить его выраженность, однако не дают возможности идентифицировать конкретного возбудителя для определения дальнейшей лечебной тактики [37].

В то же время многие клиницисты регулярно фиксируют клинические признаки воспаления при ДГПЖ, которые не находят подтверждения при использовании описанных выше стандартных лабораторных методов. В связи с этим в настоящее время является актуальным вопрос о поиске, валидации и определении диагностической ценности новых подходов к выявлению бактерий в предстательной железе и мочевыводящих путях у пациентов с ДГПЖ, присутствие которой может оказывать неблагоприятное влияние на клиническое течение заболевания.

## 1.3 Понятие о микробиоме мужского урогенитального тракта

### 1.3.1 Общие понятия о микробиоме

Различные микроорганизмы, такие как бактерии, археи, грибы, вирусы и простейшие, присутствуют в сложной экосистеме кишечника человека [32, 48, 92]. Совокупность этих микроорганизмов обозначается термином «микробиота

кишечника» [31, 63]. Понятие «микробиом» является более широким и включает не только микробиоту, но и продуцируемые микроорганизмами белки и метаболиты, их метагеном, а также белки и метаболиты организма-хозяина, присутствующие в данной среде [26]. Микробиота кишечника выполняет важнейшие функции, участвуя в поддержании гомеостаза кишки, обеспечении барьерной функции слизистой оболочки, регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также метаболического баланса [36, 57]. Согласно имеющимся данным, в толстой кишке человека насчитывается около $10^{14}$ видов бактерий, относящихся преимущественно к четырем основным филумам: *Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria* и *Proteobacteria*, при этом доминирующими являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [110].

В последние годы установлено, что нарушение равновесия в составе кишечной микробиоты, получившее название дисбактериоза (или дисбиоза), играет существенную роль в патогенезе ряда заболеваний, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, артериальную гипертензию, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, неалкогольную жировую болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника и колоректальный рак [7, 30, 44, 47, 105]. Это определяет необходимость исследования микробиоты мочевыводящих путей как потенциально значимого фактора в патогенезе заболеваний органов мочевыделительной системы у мужчин.

### 1.3.2 Эволюция представлений об оси «кишечник–простата» и роль микробиоты в развитии ДГПЖ

Исследования, проведенные в последнее десятилетие XXI века, показали, что микробные сообщества присутствуют в органах, которые ранее считались стерильными, – в том числе в мочевыводящих путях и внутренних половых органах мужчины [17, 25, 91, 93, 116]. Кроме того, согласно данным недавних работ, микробиота, прежде всего кишечная, способна влиять на развитие и прогрессирование заболеваний органов мочевых путей, включая патологию предстательной железы [78, 83].

В 2005 году впервые было сформулировано понятие «ось кишечник–простата», отражающее тесную взаимосвязь между микробиотой толстой кишки и предстательной железой [70]. Данная концепция основывается на нескольких положениях. С одной стороны, функциональные нарушения кишечника (например, синдром раздраженного кишечника) либо воспалительные заболевания сопровождаются дисбалансом микробиоты, что сказывается на метаболических и воспалительных процессах в организме и, следовательно, может рассматриваться как фактор риска развития патологических изменений в предстательной железе [67]. С другой стороны, мочеполовые органы и прямая кишка анатомически расположены в непосредственной близости друг от друга в полости малого таза, имеют общие магистральные кровеносные и лимфатические сосуды, а также единые центры симпатической и парасимпатической иннервации. Следовательно, воспалительные процессы в предстательной железе могут быть следствием транслокации патогенов через кишечную стенку [87].

Некоторые кишечные бактерии, например, *Steroidobacter denitrificans* и *Comamonas testosteroni*, способны влиять на метаболизм половых гормонов благодаря наличию ферментов β-глюкуронидазы и сульфатазы, участвующих в процессах деглюкуронирования [101]. Тестостерон и его производные могут попадать в просвет кишечника с желчью. По сути, стероиды служат для кишечной микробиоты источником углерода, а активные метаболиты тестостерона повторно всасываются в кровоток. Таким образом, уровень циркулирующих андрогенов в мужском организме регулируется не только предстательной железой, жировой тканью и печенью, но и андроген-катаболизирующими бактериями кишечника [68]. Следовательно, воспаление стенки кишки и дисбиоз микробиоты приводят к нарушению реабсорбции активных андрогенов в кровь вследствие снижения их энтеральной рециркуляции.

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано как прямое, так и опосредованное влияние кишечного микробиома на уровень андрогенов, играющих ключевую роль в патогенезе ДГПЖ [84, 98]. Установлено, что общая структура, разнообразие и количественный состав бактерий в толстой

кишке тесно коррелируют с системной концентрацией стероидных гормонов. В частности, повышенные уровни тестостерона ассоциированы с высокой представленностью в кишечной микробиоте бактерий таких родов, как *Escherichia*, *Shigella*, *Acinetobacter*, *Dorea*, *Ruminococcus* и *Megamonas* [100].

Таким образом, кишечная микробиота способна влиять на функцию предстательной железы через иммунные, гормональные и метаболические пути. Более того, она является важным участником регуляции уровня андрогенов. Посредством метаболизма гормонов, воздействия на системное воспаление и нейроэндокринные оси микробиота кишечника может как поддерживать, так и нарушать гормональный баланс, что непосредственно сказывается на мужском здоровье и функциональном состоянии предстательной железы (Рисунок 2).

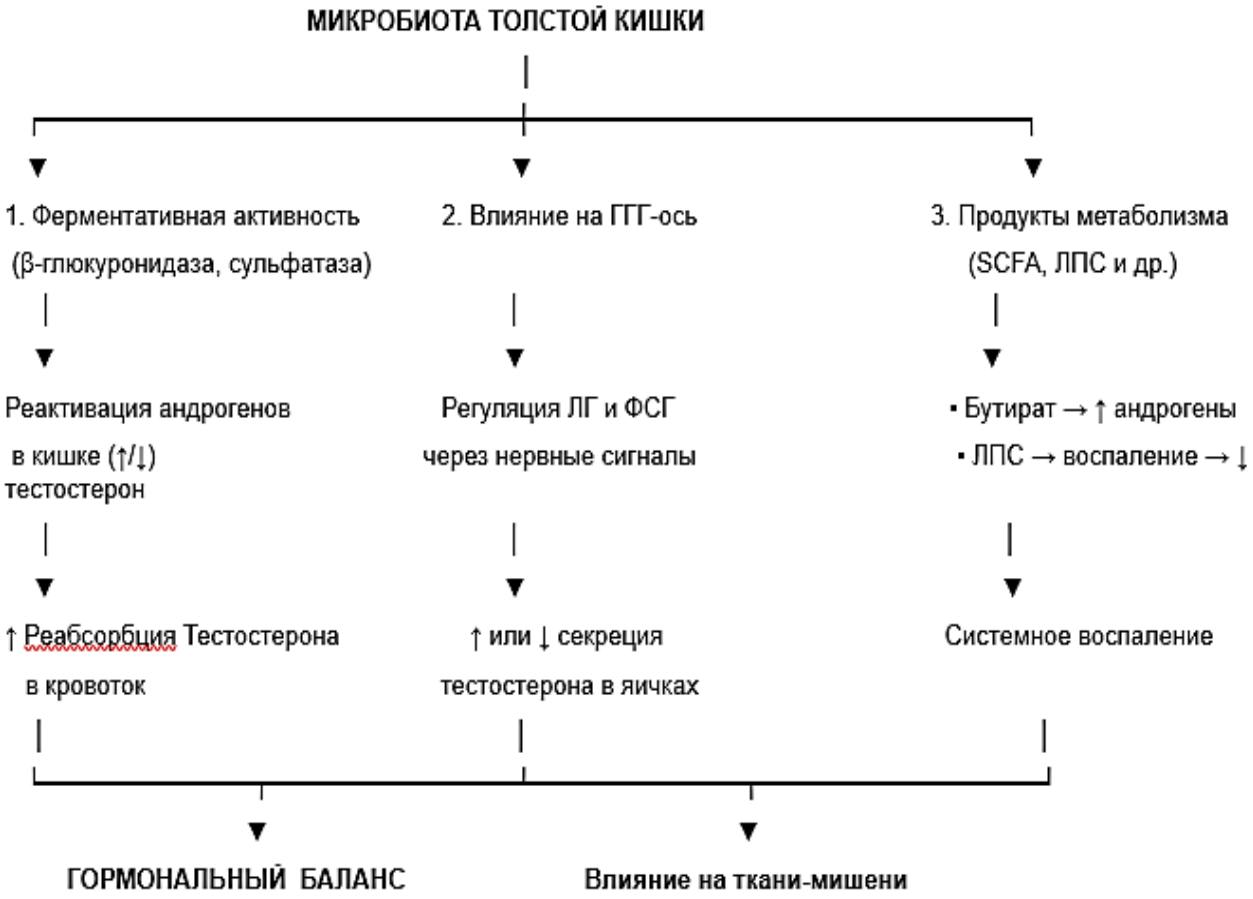


Рисунок 2 – Про-андрогенное действие микробиоты толстой кишки (ГГГ – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, SCFA - короткоцепочечные жирные кислоты, ЛПС – липополисахариды)

Именно поэтому в последние годы изучение кишечного биотопа при ДГПЖ признано одним из наиболее перспективных направлений, расширяющих границы традиционных уромикробиомных исследований [13]. Первоначальные данные были получены в наблюдательных исследованиях: так, Tsai K.Y. et al. (2022) оценивали таксономические различия микробиоты толстой кишки у пациентов с гиперплазией простаты и здоровых лиц. Исследователям удалось выделить пять основных микробных родов, демонстрирующих наибольшую межгрупповую вариабельность: *Alcaligenes, Pseudomonas, Lactobacillus, Akkermansia* и *Cetobacterium* [72].

Схожие результаты были получены и в работе Ratajczak-Zacharko W. et al. (2025), которые показали, что у мужчин с ДГПЖ (n = 76) в микробиоте толстой кишки преобладали *Blautia*, *Bacteroides* и Streptococcus. Данное наблюдение позволило сделать вывод, что такой состав микробиоты кала связан с повышенной вероятностью развития ДГПЖ более чем в три раза (ОР = 3,24) [79].

Однако для верификации того, носят ли обнаруженные сдвиги сугубо ассоциативный характер или имеют прямое этиологическое значение, исследователи перешли от простого констатирующего наблюдения к расчету прямых причинно-следственных рисков. В частности, Xia D. et al. (2023) предприняли попытку проанализировать причинно-следственные связи между специфическими бактериями толстой кишки и ДГПЖ. В ходе исследования было установлено, что *Eisenbergiella* и *Ruminococcaceae* (UCG009) снижают риск развития ДГПЖ, тогда как *Escherichia* и *Shigella*, напротив, повышают его [61].

Для верификации истинных причинно-следственных связей между составом кишечной микробиоты и риском возникновения ДГПЖ активно применяется метод Менделевской рандомизации (MR). Так, в работе Yan Y. et al. (2026) было доказано участие целого ряда крупных бактериальных таксонов в формировании риска развития ДГПЖ, включая филумы *Actinomycetota* (в частности, род *Bifidobacterium*), *Bacteroidota* (род *Bacteroides*), *Bacilliota* (роды *Blautia* и *Holdemania*) и *Pseudomonadota* (род *Comamona*s) [113].

Параллельно с этим в аналогичном двухвыборочном MR-анализе в сочетании

с секвенированием 16S рРНК были детализированы конкретные микробные маркеры риска развития ДГПЖ. Было установлено, что высокая представленность родов *Escherichia–Shigella* (ОР = 1,348), *Phascolarctobacterium* (ОР = 1,286) и *Faecalibacterium* (ОР = 1,134) напрямую ассоциирована с повышенным риском развития ДГПЖ, в то время как *Lactobacillus* (ОР = 0,572) и *Burkholderia* (ОР = 0,718) оказывают выраженное протективное действие. Защитный эффект представителей рода Lactobacillus, по-видимому, обусловлен их способностью подавлять рост уропатогенных штаммов за счет продукции молочной кислоты и перекиси водорода, а также модулировать местный иммунный ответ. Снижение пула этих комменсалов в кишечном и урогенитальном биотопах может приводить к ослаблению колонизационной резистентности, запуску каскада хронического тканевого воспаления и, как следствие, стимуляции пролиферативных процессов в предстательной железе. При этом особое значение авторы придают роду *Escherichia–Shigella*: помимо подтвержденной триггерной роли в MR-анализе, данный таксон продемонстрировал высокую прогностическую ценность в отношении тяжести последующих СНМП (AUC = 0,777; 95% ДИ: 0,649–0,876; p <0,001) [65].

Takezawa K. et al. (2021) проанализировали микробиоту толстой кишки с использованием метагеномики 16S рРНК у 128 пациентов с ДГПЖ (перенесших биопсию простаты без морфологического подтверждения рака). Результаты показали, что соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* было значительно выше у пациентов с большим объемом простаты по сравнению с пациентами без увеличения простаты: 2,21±0,39 против 1,61±0,40 соответственно (p = 0,015). Следовательно, изменение микробиома кишки может выступать как фактор риска развития ДГПЖ, так и быть взаимосвязанным с объемом простаты, что в последствии отражается на клинической картине заболевания [103].

В рамках изучения оси «кишечник–предстательная железа» Surber J. et al. (2026) провел секвенирование 16S рРНК фекальных образцов пациентов с ДГПЖ. Анализ выявил, что изменения в составе микробиоты носят не глобальный, а локальный характер: показатели альфа- и бета-разнообразия не различались между

группами, сформированными по объему простаты и остаточной мочи, однако ряд бактериальных таксонов демонстрировал значимые различия. Увеличенный объем предстательной железы (>40 мл) ассоциировался с низким содержанием *Methanobrevibacter smithii* (археи) (p <0,01). Повышение объема остаточной мочи (≥100 мл) сопровождалось снижением численности *Collinsella* (представитель *Actinobacteria*) и увеличением доли представителей порядка *Gastranaerophilales* (филум *Firmicutes*) (p <0,01). Эти данные указывают на существование специфических микробных сигнатур, ассоциированных с различными клиническими проявлениями ДГПЖ [73].

Стало известно, что дисбиоз толстой кишки, по данным систематического обзора, может способствовать прогрессии ДГПЖ через активацию TLR-опосредованного воспаления и нарушение метаболизма стероидных гормонов. У пациентов с ДГПЖ зафиксированы значительные различия в β-разнообразии микробиоты кала. Авторы считают, что значительное увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* можно рассматривать как маркер заболевания. Более того, изменения в численности *Prevotella, Ruminococcus* и *Lactobacillus* могут играть ключевую роль в патогенезе возникновения и развития ДГПЖ [104].

В исследовании Wu S. et al. (2025) показано, что у пациентов с ДГПЖ наблюдалась отрицательная корреляция между количеством *Akkermansia* (кишечный комменсал, рассматриваемый как потенциальный модулятор метаболизма и воспаления) и показателями IPSS [63].

В другом исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с ДГПЖ относительно высокая численность *Akkermansia* (ASV549) демонстрирует отрицательную корреляцию с уровнями ПСА за счет ингибирования ингибиторов белка теплового шока (HSP) 90 (p = 0,034). Относительно высокая численность *Bifidobacterium* (ASV243) у пациентов с ДГПЖ отрицательно коррелирует с уровнями ПСА за счет ингибирования N-ацетилнейрамината – основного представителя семейства сиаловых кислот (p = 0,004) [70].

Таким образом, современные исследования демонстрируют, что при ДГПЖ происходят глубокие изменения структуры кишечной микробиоты. Нарушение

баланса между ключевыми филумами *Bacilliota* (ранее – *Firmicutes*) и *Pseudomonadota* (ранее – *Proteobacteria*) в сторону преобладания последних приводит к доминированию потенциально провоспалительной микрофлоры. В частности, увеличение представленности грамотрицательных таксонов, таких как семейство *Enterobacteriaceae* и род *Escherichia–Shigella*, способствует критическому повышению уровня циркулирующих липополисахаридов (ЛПС) и системной активации каскада воспалительной реакции.

В противовес этому, протективное действие ряда резидентных комменсалов кишечника, главным образом представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, тесно связано с их способностью подавлять системный эндотоксикоз. Продуцируя короткоцепочечные жирные кислоты (в том числе ацетат и бутират), эти микроорганизмы, наряду с бутиратопродуцирующими бактериями рода *Faecalibacterium*, укрепляют плотные контакты кишечного эпителия. Это восстанавливает барьерную функцию кишки, эффективно препятствует транслокации бактериальных ЛПС в кровоток и тем самым нивелирует триггерный эффект TLR-индуцированного воспаления в ткани предстательной железы.

### 1.3.3 Микробиота мочи как фактор хронического воспаления и прогрессирования ДГПЖ

Микробиота мочи при ДГПЖ становится все более активно изучаемым направлением в урологии [26, 32, 54]. Как отмечалось выше, длительное время моча считалась стерильной, однако эта гипотеза была опровергнута с развитием методов секвенирования (16S rRNA). В последнее время появились данные о том, что у пациентов с ДГПЖ выявляются изменения состава микробиоты мочи по сравнению со здоровыми мужчинами.

Несколько лет назад была обнаружена топографическая гетерогенность микробиоты мочевыводящих путей. Секвенирование 16S рРНК и расширенный количественный анализ культуры мочи позволили выявить уникальные микробиомы в дистальных (уретра) и проксимальных (мочевой пузырь) отделах

нижних мочевых путей у мужчин [80].

Yin et al. (2021) с помощью 16S секвенирования ДНК рибосомальной РНК обследовали микробиоту мочи 19 мужчин с ДГПЖ и 12 здоровых мужчин. Результаты показали, что повышенные уровни *E. coli* сопровождались сниженными уровнями пробиотиков, таких как *Lactobacillus helveticus* и *Lactobacillus iners*, у мужчин с ДГПЖ. Авторы заключили, что дисбаланс микробиоты мочи может использоваться в качестве новых биомаркеров при заболеваниях простаты [116].

Эти результаты были подтверждены Tsai K.Y. et al. (2022), которые исследовали образцы мочи пациентов с ДГПЖ и сравнивали их с показателями здоровых лиц. Выяснилось, что у здоровых людей микробиом мочи также был представлен *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus helveticus*. У пациентов с ДГПЖ наиболее распространенными родами были *Lactobacillus* и *Staphylococcus*, которые по отдельности отражали статистические различия с группой сравнения. При этом было зафиксировано относительное обилие *E. coli* в моче у пациентов с ДГПЖ [72].

Некоторые авторы полагают, что только моча, полученная с помощью катетеризации мочевого пузыря, позволяет исследовать истинную микробиоту, так как исключается контаминация бактерий из уретры и с кожи. Так, Okada K. et al. (2022) проанализировали микробиоту 26 образцов мочи, полученных с помощью катетеризации мочевого пузыря у пациентов с ДГПЖ. Было установлено, что *Firmicutes*, *Bacteroidetes, Actinobacteria* и *Proteobacteria* составляли более 80% микробного спектра в этих образцах [85].

Результаты исследования Mariotti A.C.H. et al. (2024) показали, что наиболее значимыми родами бактерий в микробиоте мочи у пациентов с ДГПЖ являлись *Corynebacterium* (14,4 %), *Lactobacillus* (8,0 %), *Variovorax* (7,9 %), *Staphylococcus* (7,5 %) и *Cutibacterium* (6,5 %). После корректировки количества протестированных родов было обнаружено, что относительное обилие *Streptococcus* было значительно ниже у пациентов с большим объемом простаты, а относительное обилие *Lactobacillus* ассоциировалось с более высокими уровнями ПСА. Также авторы обнаружили, что у пациентов с ДГПЖ, которые ранее принимали ингибиторы 5-α-редуктазы, наблюдалось более высокое относительное обилие *Corynebacterium* и

*Anaerococcus* [115].

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что, анализ современной литературы свидетельствует о потенциальной роли бактериальных таксонов мочи в патогенезе ДГПЖ. Можно сделать предварительное заключение, что микробиота мочи у пациентов с ДГПЖ включает несколько бактериальных сообществ, которые могут выступать фактором, поддерживающим или инициирующим воспаление и способствующим гиперплазии предстательной железы. Потенциальные механизмы участия отдельных таксонов представлены следующим образом: *Escherichia coli* (непатогенные штаммы) – поддержание хронического воспаления; *Corynebacterium* spp. – роль до конца не изучена, возможна иммуностимулирующая функция; *Staphylococcus* spp. – комменсал, однако может поддерживать хроническое воспаление; *Lactobacillus* spp. – иммуномодулирующее, возможно противовоспалительное действие; *Gardnerella vaginalis* – ассоциирована с дисбиозом у мужчин; *Finegoldia*, *Anaerococcus* (анаэробы) – часто присутствуют в моче при ДГПЖ и ассоциированы с симптомами нижних мочевых путей. При этом большинство авторов едины в своем мнении, что дисбаланс микробиоты моче может оказывать влияние на патогенез ДГПЖ за счет поддержания хронического воспаления, активации врождённого иммунитета (через рецепторы TLR), воздействия на железистую ткань простаты через медиаторы воспаления, и возможное участие в развитии/усугублении СНМП.

### 1.3.4 Таксономическая характеристика микробиоты ткани простаты у пациентов с ДГПЖ

В последнее время стало известно, что микробиота ткани простаты при ДГПЖ – это не случайное присутствие бактерий, а возможный компонент патогенеза заболевания, влияющий на воспаление, локальный иммунитет и, возможно, и гормональную регуляцию [12].

Современные методы исследования (метагеномика, ПЦР) продемонстрировали, что в ткани простаты может существовать определённый

состав микробиоты – как в норме, так и при заболеваниях. Результаты метагеномного секвенирования свидетельствуют о наличии, что существуют различия в составе микробиома между тканями нормальной простаты и тканями ДГПЖ. При этом *Pseudomonas* значительно преобладала в тканях ДГПЖ, что было подтверждено флуоресцентной гибридизацией in situ (FISH). Эксперименты *in vitro* выявили, что липополисахариды *Pseudomonas* способствуют активации универсального фактора транскрипции, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа (NF-κB), что приводит к воспалению, пролиферации в строме простаты, одновременно подавляя апоптоз в её клетках [87].

В зарубежном исследовании было показано, что состав микробиоты ДГПЖ может быть более разнообразной. Было обнаружено, что тринадцать видов микроорганизмов связаны с развитием ДГПЖ. Причем, *Escherichia, Shigella, XIII AD3011 group* и *Acidaminococcaceae, Clostridiales* ассоциировались с наибольшим риском развития ДГПЖ [84].

В исследовании Okada K. et al. был проведен анализ микробиоты простаты 47 пациентов. Было обнаружено, что такие микроорганизмы как *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* составляли >70 % всей микробиоты исследуемых образцов ткани [85].

В исследовании Jain S. et al. (2020) было показано, что микробиологический посев образцов тканей простаты позволял обнаружить наличие живых бактерий в 55,5 %, что ассоциировалось с местным воспалением в железе [71]. При этом большинство изолятов были коагулазоотрицательными стафилококками (*Staphylococcus spp.*), *E. coli* и *Micrococcus spp*. Дополнительное высокопроизводительное секвенирование вариабельных участков V3 16S рРНК ДНК, полученной из ткани ДГПЖ, позволило обнаружить наличие множества бактерий, среди которых наиболее распространенными видами были *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Авторам удалось установить, что *E. coli* оказалась способной активировать NF-κB и индуцировать повреждение ДНК в эпителиальных клетках предстательной железы, что коррелировало с тяжестью воспаления в железе [71].

Обобщая результаты приведенных работ, можно заключить, что внутритканевая микробиота при ДГПЖ включает несколько ключевых бактериальных сообществ, оказывающих направленное влияние на различные звенья патогенеза заболевания: *Propionibacterium acnes* – поддержание хронического воспаления (как в коже, так и в предстательной железе); *Escherichia coli* – активация иммунных рецепторов (TLR), усиление цитокинового ответа; *Enterococcus faecalis* – стимуляция NO-синтазы, активация макрофагов; *Staphylococcus epidermidis* – представитель резидентной микрофлоры, способный при нарушении тканевого барьера поддерживать латентный воспалительный процесс.

Вместе с тем локальный уробиом ткани простаты представлен не только потенциальными патогенами. Важную роль в поддержании тканевого гомеостаза играют протективные бактериальные сообщества, главным образом рода Lactobacillus и функционально близких к ним молочнокислых комменсалов. Их присутствие непосредственно в паренхиме органа обеспечивает локальный иммуномодулирующий эффект. Продуцируя биологически активные метаболиты, лактобактерии способны ингибировать экспрессию провоспалительных интерлейкинов и блокировать рецепторы на эпителиоцитах, препятствуя адгезии и внутритканевой инвазии агрессивных грамотрицательных таксонов.

Однако, несмотря на существенный прогресс в понимании роли бактериальной колонизации ткани простаты при ее гиперплазии, фундаментальные механизмы данного процесса до сих пор остаются предметом дискуссий. На сегодняшний день в мировой литературе по-прежнему не решен ряд ключевых вопросов:

1. Являются ли микроорганизмы в ткани простаты транзиторными (занос из уретры или кровотока) или формируют стабильное резидентное сообщество?
2. Какие таксоны непосредственно участвуют в индукции пролиферации клеток предстательной железы, а какие выступают лишь вторичными комменсалами на фоне существующего воспаления?

3. Какова реальная прогностическая значимость локального уробиома в отношении прогрессирования СНМП (ввиду практически полного отсутствия долгосрочных проспективных клинических исследований).

### 1.3.5 Ассоциация микробиоты урогенитального тракта с симптомами нижних мочевых путей

Клинические проявления ДГПЖ преимущественно связаны с СНМП, которые подразделяются на симптомы опорожнения (обструктивные), симптомы накопления (ирритативные) и постмикционные симптомы (Таблица 1). В совокупности эти симптомы существенно снижают качество жизни пациентов с ДГПЖ [82].

Таблица 1 – Систематизация СНМП в соответствии с критериями Международного общества по удержанию мочи (ICS) [99]

| Симптомы | Признаки |
|---|---|
| Симптомы фазы накопления (ирритативные) | Учащённое дневное мочеиспускание (поллакиурия), никтурия (пробуждения ночью для мочеиспускания), ургентные (императивные, повелительные, трудно сдерживаемые) позывы, ургентное недержание мочи (невозможность удержать мочу при сильном позыве) |
| Симптомы фазы опорожнения (обструктивные) | Ослабление струи мочи (субъективное ощущение снижения потока), задержка начала мочеиспускания (нужно «постоять», чтобы начать), прерывистая струя (мочеиспускание идёт «порциями»), необходимость натуживания (нужно «помочь» животом), терминальное подкапывание (выделение мочи по каплям в конце акта) |
| Постмикционные симптомы | Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря (после акта сохраняется чувство, что моча в пузыре есть), постмикционное подкапывание (непроизвольное подкапывание сразу после завершения мочеиспускания, например, после выхода из туалета у мужчин или вставания у женщин) |

Патогенез СНМП при ДГПЖ носит многофакторный характер и включает как механические, так и динамические компоненты, обусловленные узловой гиперплазией простаты и ее воздействием на мочевой пузырь и уретру [46]. По мере увеличения объема предстательная железа может сдавливать мочеиспускательный канал, что приводит к возрастанию сопротивления при мочеиспускании [15]. На фоне прогрессирующей обструкции повышается тонус детрузора мочевого пузыря, что делает его гиперактивным. Постоянная стимуляция α1-адренорецепторов в шейке мочевого пузыря и простате вызывает сокращение гладкой мускулатуры, способствуя развитию СНМП. При прогрессировании обструкции мочевыводящих путей происходит компенсаторная активация симпатической нервной системы, что усиливает сокращение гладкой мускулатуры предстательной железы и шейки мочевого пузыря, дополнительно усугубляя обструктивные явления [2].

В настоящее время установлено, что хроническое воспаление в предстательной железе может способствовать прогрессированию СНМП. Медиаторы воспаления, в частности цитокины, усиливают сократительную активность гладкомышечных клеток простаты и мочевого пузыря. Основными причинами воспаления простаты при ДГПЖ выступают: бактериальная инфекция (особенно инфекции, передаваемые половым путем), гормональные изменения (прежде всего повышение уровня дигидротестостерона и эстрогенов), метаболический синдром, ишемия и оксидативный стресс и др. [18].

В последнее время появились данные о том, что изменения состава микробиоты могут приводить к возникновению или усугублению СНМП. Во-первых, дисбаланс микробиоты способен активировать местный иммунный ответ и повышать чувствительность мочевого пузыря. Во-вторых, снижение численности «полезных» микроорганизмов может ослаблять барьерную функцию слизистой оболочки мочевыводящих путей и усиливать раздражение тканей [86]. Это положение подтверждается исследованием Lee H.Y. et. al. (2021), которые продемонстрировали, что моча не стерильна, а ее микробиота представлена сообществами *Sphingomonas, Bacteroides, Lactobacillus, Streptococcus, Alcaligenes,*

*Prevotella, Ruminococcaceae UCG-014, Escherichia_Shigell*a, парабактероидами, которые играют важную роль в развитии ДГПЖ и коррелируют с тяжестью СНМП [106]. Обилие бактерий, относящихся к семейству *Ruminococcaceae Gemmiger*, в моче напрямую связано с выраженностью симптомов опорожнения, накопления и никтурии [102].

Систематический обзор семи исследований (n = 542) выявил связь между СНМП при ДГПЖ и микробиомом мочи. Была зафиксирована корреляция между дисбиозом микробиоты мочи и тяжестью СНМП. При этом определенные роды бактерий, такие как *Streptococcus* и *Haemophilus,* демонстрировали прямую связь с более высокими баллами по шкале IPSS и уровнями ПСА [111].

Американские исследователи также обнаружили, что у мужчин с ДГПЖ степень тяжести СНМП ассоциирована с присутствием микробиоты в моче, а высокий балл IPSS напрямую коррелировал с увеличением разнообразия микробиоты (ОШ = 2,21; 95% ДИ: 1,09–4,49) [86]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для оценки спектра микробиоты урогенитального тракта мужчин и того, как присутствие микроорганизмов отражается на СНМП у пациентов с ДГПЖ.

Таким образом, единичные современные исследования подтверждают, что дисбиоз микробиоты мочевых путей ассоциирован с тяжестью СНМП, что указывает на перспективность изучения микробных сигнатур в качестве потенциальных биомаркеров и мишеней для терапии ДГПЖ.

## 1.4 Современная стратегия лечения ДГПЖ

СНМП у пожилых пациентов снижают качество жизни, требуют пожизненной медикаментозной терапии и увеличивают социально-экономические расходы в стареющем обществе [3, 20]. Медикаментозная терапия пациентов с ДГПЖ и СНМП включает α-блокаторы и/или ингибиторы 5-α-редуктазы [16, 75, 99, 107]. Несмотря на высокую эффективность длительной консервативной терапии у большинства больных, в ряде случаев отмечается прогрессирование

заболевания [23]. Так, результаты крупного клинического исследования продемонстрировали, что через 4 года комбинированной медикаментозной терапии клиническое прогрессирование заболевания наблюдалось у 12,6 % пациентов, а в 2,4 % случаев потребовалось хирургическое вмешательство [97].

Согласно современным стандартам, хирургическое лечение ДГПЖ показано мужчинам с прогрессирующими СНМП умеренной и тяжелой степени, не поддающимися медикаментозной коррекции, или при развитии осложнений (задержка мочи, камни мочевого пузыря) [21, 55]. В настоящее время хирургический арсенал включает как традиционные электрохирургические, так и высокотехнологичные лазерные методы: голомиевая лазерная энуклеация (HoLEP), тулиевая лазерная энуклеация (ThuLEP), лазерная вапоризация (PVP) и другие [64]. Эти методики сопоставимы с трансуретральной резекцией (ТУР) по эффективности устранения обструкции проксимальной части уретры, характеризуются меньшей кровопотерей и позволяют удалять более крупные объемы гиперплазированной ткани, однако требуют дорогостоящего оборудования и высокой квалификации хирурга [10, 18, 49]. Несмотря на развитие технологий ТУР предстательной железы остается «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ, а для большинства пациентов с объемом железы до 80 см³ – приоритетным методом выбора [1, 27, 34, 58, 87, 90].

ТУР предстательной железы считается безопасной, эффективной и хорошо переносимой операцией [64], однако, как и другие инвазивные вмешательства, может сопровождаться осложнениями в интра- и послеоперационном периодах [22, 28, 35, 59]. К интраоперационным осложнениям относятся кровотечение, ТУР-синдром, ятрогенная травма мочевого пузыря. Послеоперационные осложнения подразделяются на ранние (3–7 суток) и поздние (2–3 недели и более). Ранние осложнения: гематурия, тампонада мочевого пузыря, острая задержка мочи, инфекция мочевыводящих путей, простатит, эпидидимит. Поздние осложнения: склероз шейки мочевого пузыря, ретроградная эякуляция, недержание мочи [95].

По данным китайских ученых, после ТУР предстательной железы в раннем периоде наблюдались: гематурия (6,5 %), тампонада мочевого пузыря (4,0 %),

острый эпидидимит (0,94 %), инфекция мочевыводящих путей (3,1 %); в позднем периоде – недержание мочи (5,3 %), стриктура уретры (2,5 %), ретроградная эякуляция (37,1 %), эректильная дисфункция (26,2 %) [96, 113]. Abt D. et al. (2021) зафиксировали иные показатели поздних осложнений: недержание мочи (5,8 %), инфекция мочевыводящих путей (37,2 %), стриктура шейки мочевого пузыря (3,9 %) [94].

Склероз шейки мочевого пузыря после ТУР предстательной железы развился у 8,53 % пациентов. Многофакторный анализ показал, что факторами риска его развития служат инфекции мочевыводящих путей до операции (ОШ = 0,85; 95% ДИ: 0,73–0,98; p <0,03) и в раннем послеоперационном периоде (ОШ = 11,38; 95% ДИ: 2,79–46,30; p <0,01) [96].

По мнению российских исследователей, ТУР предстательной железы демонстрирует высокую клиническую эффективность (до 80 %), но может сопровождаться осложнениями: стриктуры уретры (5–7 %), тампонада мочевого пузыря (4,9 %), инфекционно-воспалительные процессы (4,1 %), кровотечения (2,9%), склероз шейки мочевого пузыря (2–4 %). Одним из факторов, способствующих развитию осложнений, является наличие воспалительных изменений в ткани простаты [40].

Коган М.И. и соавт. (2024) установили, что у 13,9 % пациентов причиной послеоперационных инфекционных осложнений послужили микроорганизмы, выявленные бактериологическим исследованием мочи. Стандартная антибиотикопрофилактика и предоперационная санация оказывают лишь частичную эффективность, направленную на ограниченный круг аэробных микроорганизмов, и не исключают риска инфекционных осложнений [33]. Таким образом, уробиом может значимо влиять на выраженность и длительность СНМП, а также на течение послеоперационного периода после ТУРПЖ. Дисбаланс микробиоты способен замедлять регенерацию тканей, поддерживать воспаление и СНМП, что увеличивает частоту послеоперационных осложнений, удлиняет реабилитацию и может потребовать дополнительных методов лечения.

Таким образом, из представленных данных следует, что наличие

инфекционно-воспалительного процесса в урогенитальном тракте значимо повышает риск развития осложнений лечения ДГПЖ, как на этапе медикаментозной терапии, так и в послеоперационном периоде. Это определяет целесообразность углубленного изучения состава микробиоты мочевыводящих путей у пациентов с ДГПЖ для разработки персонализированных подходов к профилактике осложнений и оптимизации результатов лечения.

**Резюме**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее распространённых урологических заболеваний у мужчин старше 45–50 лет. По данным эпидемиологических исследований, симптомы нижних мочевых путей, ассоциированные с ДГПЖ, существенно снижают качество жизни пациентов и часто требуют длительного медикаментозного или хирургического лечения.

На сегодняшний день установлено, что помимо возрастных и гормональных факторов, ключевую роль в патогенезе заболевания играет хроническое воспаление предстательной железы. Ряд клинических исследований указывает на тесную связь между воспалительными изменениями в ткани простаты и степенью её гиперплазии. Хроническое воспаление может выступать как инициирующим, так и поддерживающим фактором патологической пролиферации клеток, способствуя формированию фиброза, нарушению микроциркуляции и прогрессированию клинических симптомов.

В последние годы всё большее внимание уделяется роли микробиоты – совокупности микроорганизмов, обитающих в различных биотопах организма человека – в развитии хронического воспаления. Доказано, что микробиота кишки и мочеполовой системы участвует в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, влияет на уровень системных воспалительных медиаторов, а также способна напрямую воздействовать на метаболизм половых гормонов, в том числе тестостерона и дигидротестостерона. Установлено, что у пациентов с ДГПЖ нередко наблюдаются признаки дисбиоза, как кишечного, так и урогенитального,

что может служить важным пусковым механизмом для развития воспаления в предстательной железе.

Несмотря на наличие отдельных исследований, посвящённых выявлению микробиоты у пациентов с ДГПЖ, вопросы, касающиеся её роли в патогенезе, клиническом течении заболевания, остаются недостаточно изученными. Нет чёткого понимания, какие именно роды микробиоты связаны с СНМП, прогрессированием ДГПЖ. До сих пор не известно, как изменение состава микробиома предстательной железы может отразиться на результатах хирургического лечения ДГПЖ.

Таким образом, выявление специфических изменений микробиоты у пациентов с ДГПЖ и их связь с клиническими симптомами заболевания, а также с эффективностью хирургического лечения представляет собой актуальное научное направление, что может способствовать более глубокому пониманию патогенеза ДГПЖ, улучшению диагностики и разработке новых персонализированных методов профилактики и лечения заболевания.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Общая характеристика пациентов

Диссертационное исследование 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» г. Краснодар. Выписка из протокола заседания ЛЭК № 4 от 18.05.2023, после проведения этической экспертизы было одобрено проведение на базе ГБУЗ Московской области «Жуковская ОКБ» научного исследования в рамках диссертационной работы по теме: «Влияние микробиоты простаты на симптомы нижних мочевых путей и результаты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии простаты».

Работа носила проспективный характер. Основу данного исследования составили результаты обследования и лечения 102 пациентов, обратившихся к врачу с жалобами на затрудненное мочеиспускание, вызванные инфравезикальной обструкцией из-за ДГПЖ в период с сентября 2023 г. по сентябрь 2025 г.

Критерии включения пациентов 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 инфекций передающихся половым путем; согласие пациента на выполнение биопсии простаты по поводу ПСА> 4 нг/мл, позволяющей исключить злокачественное новообразование и выполнить анализ микробиоты; отсутствие гистологически верифицированного рака предстательной железы.

Критерии исключения пациентов из исследования: верифицированный рак предстательной железы; острый простатит; подтвержденные данные о приеме антимикробных препаратов по поводу воспаления верхних/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; проведение хирургических вмешательств на органах нижних мочевыводящих путей в течение предшествующих 6 месяцев.

На основании разработанных критериев включения и исключения из общей когорты в 102 мужчины были сформированы две группы сравнения:

❖ Группа 1 (основная, n = 44): 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 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 к антимикробным препаратам:

- 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.

❖ Группа 2 (контрольная, n = 58): 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. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

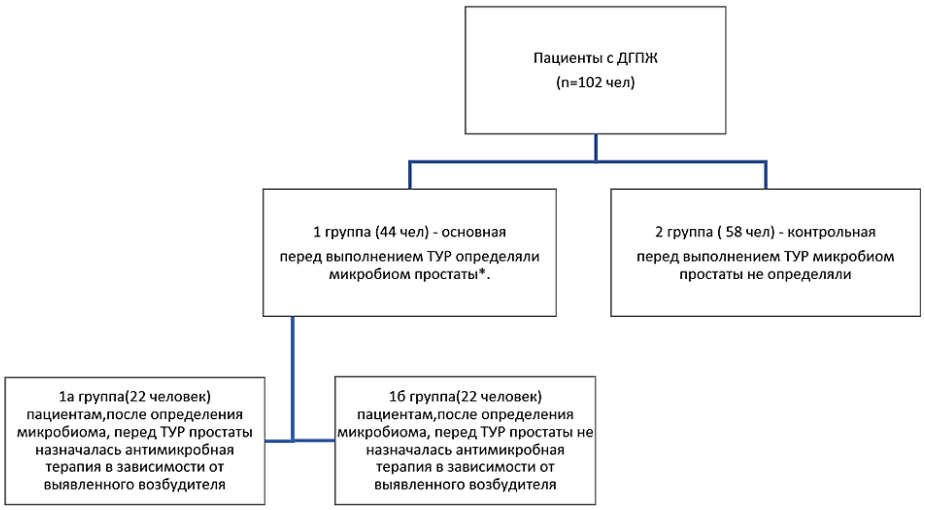


Рисунок 3 – Дизайн исследования

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

На догоспитальном этапе обследования все пациенты с ДГПЖ проходили стандартное клиническое обследование. Также у пациентов 1 группы исследования в этот период выполняли забор биологического материала для определения состава микробиоты: моча, кал, мазок из дистального отдела уретры, ткани просты (полученной путем биопсии).

После выполнения хирургического лечения ДГПЖ оценивали наличие ранних и поздних хирургических осложнений, степени выраженности СНМП, а также их зависимость от состава микробиоты и раннее проводимой антимикробной профилактики. Мониторинг пациентов выполняли на 7 и 30 дни после выполнения ТУР предстательной железы.

## 2.2 Характеристика методов исследования

Все пациенты прошли комплексное обследование, включающее: клиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр (включая пальцевое ректальное исследование); лабораторную диагностику (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи и секрета простаты, бактериальный посев мочи и секрета предстательной железы, коагулограмму, анализ крови на ПСА); уродинамическое исследование (урофлоуметрию); ультразвуковую диагностику (трансабдоминальное УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) предстательной железы); трансректальную биопсию предстательной железы.

Также использовались дополнительные диагностические методы (по показаниям): рентгенография почек и мочевого пузыря, компьютерная томография, цистоскопия.

Особое внимание уделялось сбору биологического материала (мочи, кала, отделяемого уретры, биоптатов простаты) для определения состава микробиоты.

**Клиническое обследование.** Наибольшая часть исследуемых мужчин находилась в возрасте (от 60 до 74 лет). Медиана возраста у пациентов группы 1 составила 62 года ($Q_1$–$Q_3$: 57–71 лет; вариация 44–79 лет). Медиана возраста у

пациентов группы 2 составила 62 года ($Q_1$–$Q_3$: 54–71 лет; вариация 45–81 лет). Распределение пациентов обеих групп по возрастам представлено на Рисунке 4.

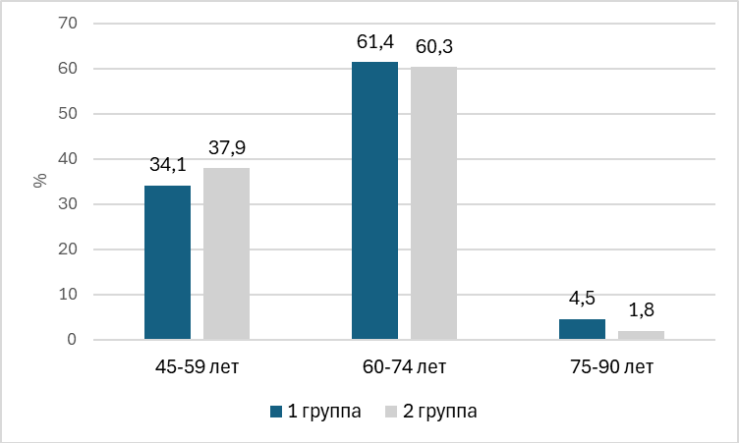


Рисунок 4 – Сравнение обеих групп пациентов по возрасту

Наибольшая часть пациентов в группах 1 и 2 были лица пожилого возраста: 61,4 % и 60,3 % соответственно. Значимой разницы по критерию «возраст пациентов» между двумя исследуемыми группами получено не было ($p > 0,05$).

У всех пациентов детально оценивали характер жалоб, тщательно собирали анамнез заболевания, фиксировали сопутствующие болезни и ранее проводимую терапию.

При оценке характера жалоб у пациентов обеих групп учитывали признаки симптомов опорожнения (вялая или прерывистая струя мочи, затрудненное начало мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, напряжение передней брюшной стенки при мочеиспускании) и накопления (учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, количество ночных мочеиспусканий) СНМП (Рисунок 5).

Наибольшая часть пациентов предъявляли жалобы характерные для симптомов опорожнения. Практически каждый мужчина жаловался на затрудненное начало мочеиспускания, вялую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ноктурию более 1 раза. Значимых различий между критерием «характер жалоб» между двумя группами исследования получено не было ($p > 0,05$).

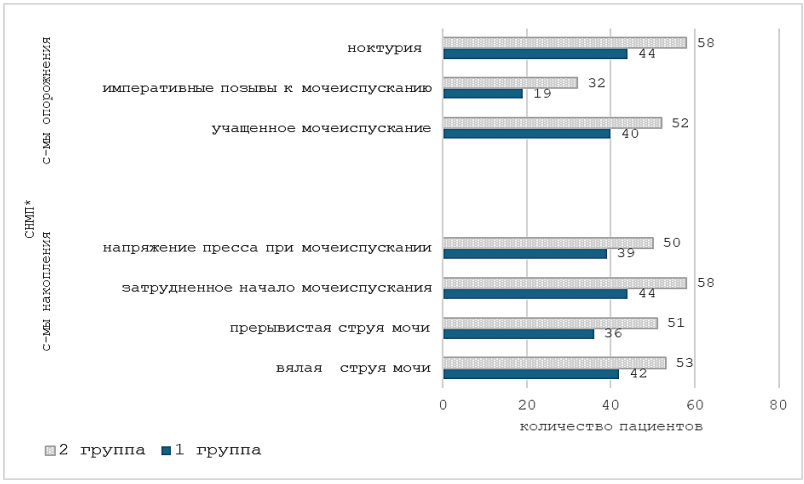


Рисунок 5 – Распределение пациентов обеих групп по характеру жалоб

Примечание – *так как у одного пациента встречали несколько жалоб на нарушение мочеиспускания, то их абсолютное значение превышает в целом общее количество пациентов

Для количественной оценки тяжести СНМП и их влияния на самочувствие пациента, а также эффективности лечения ДГПЖ использовалась Международная система оценки симптомов простаты (IPSS), включающая шкалу качества жизни (QoL- Quality of Life), детерминированное проблемами мочеиспускания.

Анкета IPSS включала 7 вопросов с шестью идентичными по структуре вариантами ответов. Ответы кодируются баллами от 0 до 5. Суммарный балл, варьирующий в пределах от 0 до 35, позволяет классифицировать расстройства мочеиспускания на три степени тяжести: легкую (0–7 баллов), умеренную (8–19 баллов) и тяжелую (20-35 баллов).

Шкала QoL (качество жизни) взаимосвязана с IPSS и оценивает субъективное влияние СНМП на повседневную жизнь пациента (Таблица 2). Она используется для мониторинга динамики клинического течения ДГПЖ.

Таблица 2 – Интерпретация шкалы QoL

| Баллы | Интерпретация | Значение |
|---|---|---|
| 0 баллов | Очень хорошо | Симптомы абсолютно не беспокоят пациента. Он полностью доволен своим состоянием и не видит в нем никакой проблемы, влияющей на качество жизни. |

Продолжение таблицы 2

| Баллы | Интерпретация | Значение |
|---|---|---|
| 1 балл | Хорошо | СНМП минимальны и легко переносимы. Пациент в целом доволен, проблемы незначительны и существенно не ухудшают качество жизни. |
| 2 балла | Удовлетворительно | СНМП умеренно выражены, но терпимы. Качество жизни незначительно снижено. |
| 3 балла | Смешанное чувство | СНМП вызывают значительный дискомфорт и неудобство. Пациент явно недоволен своим состоянием, но еще мирится с ним. Качество жизни существенно снижено. |
| 4 балла | Неудовлетворительно | СНМП очень тяжелые и изнурительные. Пациент крайне недоволен, качество жизни резко снижено. |
| 5 баллов | Плохо, ужасно | СНМП делают жизнь невыносимой. Пациент испытывает постоянные страдания, качество жизни крайне низкое |

У всех пациентов учитывали длительность СНМП, их прогрессию. Медиана длительности заболевания у пациентов группы 1 составила 7 лет ($Q_1$–$Q_3$: 5,25–9,0 лет; вариация 1,0–12,0 лет). Медиана длительности заболевания у пациентов группы 2 составила 7 лет ($Q_1$–$Q_3$: 4,75–10,0 лет; вариация 1,0–16,0 лет), 7,8 ± 2,8 года. Сравнение пациентов обеих групп по критерию «длительность заболевания» представлено на Рисунке 6, значимой разницы по данному критерию между двумя исследуемыми группами получено не было ($p > 0,05$; критерий Манна–Уитни).

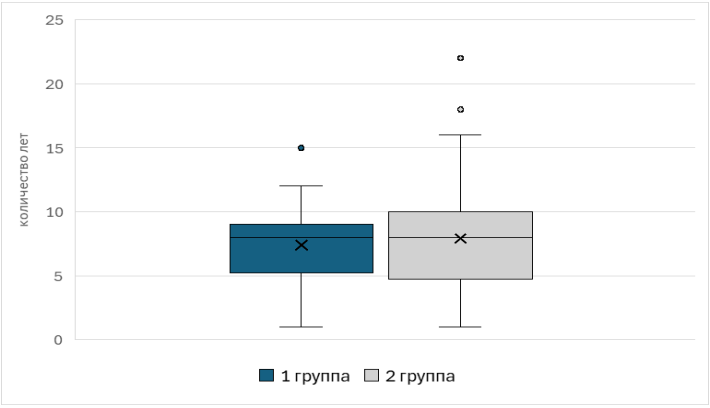


Рисунок 6 – Сравнение обеих групп пациентов по критерию «длительность заболевания»

На этапе сбора информации об анамнезе заболевания мы учитывали предшествующую медикаментозную терапию ДГПЖ (Рисунок 7).

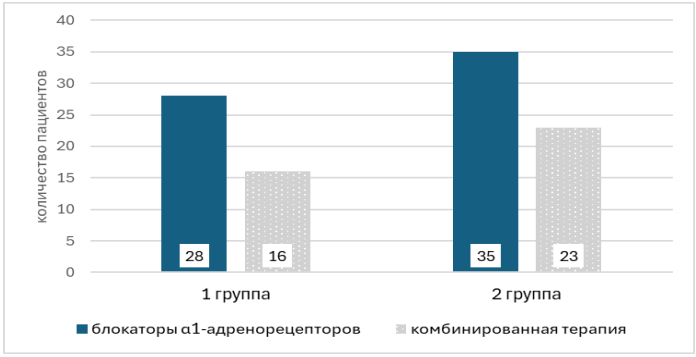


Рисунок 7 – Распределение обеих групп пациентов в зависимости от вида медикаментозной терапии ДГПЖ

Из всей когорты наблюдения наибольшее количество пациентов (n = 63; 61,7 %) использовали препараты блокаторы α1-адренорецепторов для купирования СНМП при ДГПЖ: 28 (63,6 %) мужчин в группе 1 и 35 (60,3 %) – в группе 2 (p = 0,73). Остальные пациенты для нивелирования обструктивных и ирритативных симптомов применяли комбинированную терапию, т.е. сочетание блокаторов α1-адренорецепторов и ингибиторов 5α-редуктазы.

Так же у всех пациентов учитывали наличие интеркуррентных заболеваний (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика интеркуррентных заболеваний у исследуемых пациентов

| Сопутствующее заболевание | 1 группа (n=36) | 2 группа (n=47) | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|
| Хронический цистит | 7 (19,4%) | 9 (19,1%) | 0,2 | 0,64 |
| Хронический простатит | 12 (33,3%) | 15 (31,9%) | 0,3 | 0,74 |
| Хронический пиелонефрит | 5 (13,8%) | 4 (8,5%) | 0,1 | 0,72 |
| Мочекаменная болезнь | 2 (5,5%) | 5 (10,6%) | 1,1 | 0,28 |
| Гипертоническая болезнь | 4 (11,1%) | 3 (6,3%) | 0,1 | 0,69 |
| Ишемическая болезнь сердца | 3 (8,3%) | 5 (10,6%) | 0,4 | 0,49 |
| Сахарный диабет | 2 (5,5%) | 2 (4,2%) | 0,02 | 0,96 |
| Хронический панкреатит | - | 1 (2,1%) | 1,0 | 0,31 |
| Хронический гастрит | 1 (2,7%) | 2 (4,2%) | 0,3 | 0,55 |

В исследуемой когорте из 102 пациентов с ДГПЖ сопутствующие заболевания диагностированы у 82 (80,3 %) человек: 36 (81,8 %) мужчин из первой группы и 46 (79,3 %) из второй ($\chi^2$ = 0,1, p = 0,75). Характерно, что репрезентативную группу представляли мужчины старше 50 лет, у которых была зафиксирована полиморфная интеркуррентная патология. Значимой разницы по признаку «частота интеркуррентных заболеваний» между двумя группами пациентов выявлено не было (Таблица 3).

Физикальный осмотр пациентов с ДГПЖ включал общий осмотр, пальпацию живота, пальцевое ректальное исследование (ПРИ). При пальпации живота особое внимание уделяли зоне подчревья, определяя степень наполненности мочевого пузыря и интенсивности болевых ощущений. ПРИ – это важный этап диагностики ДГПЖ, при котором выполняется пальпация предстательной железы через прямую кишку, оценивая размеры, контуры, плотность, структуру, симметричность железы.

**Лабораторная диагностика** пациентов с ДГПЖ включала несколько ключевых позиций, которые позволяли выявить признаки воспаления в мочевых путях. Исследование мочи также выполнялся всем пациентам в обязательном порядке. Общий анализ мочи выполняли с помощью оборудования Arkray Factory Aution Max (Россия). Клинический анализ мочи позволяет выявить наличие лейкоцитов, эритроцитов, белка, бактерий и других патологических элементов в моче, что может свидетельствовать о воспалении нижних мочевых путей.

Микроскопическое исследование секрета простаты выполняли методом световой микроскопии на оборудовании Olympus CX23 (Япония). Подсчет клеточных элементов и оценку морфологической картины проводили после предварительного просмотра мазка на малом увеличении (объектив х10) для выбора репрезентативных участков. Окончательный качественный и количественный анализ показателей осуществляли при большом увеличении (объектив х 40, окуляр х10, общее увеличение х400) не менее чем в 10 случайных полях зрения с последующим выведением среднего значения. Данный анализ позволяет оценить количество лейкоцитов (референсный интервал – до 10 в поле

зрения), эритроцитов (допускаются единичные), эпителиальных клеток, а также содержание лецитиновых зерен (в норме – в большом количестве) и наличие бактериальной флоры (должна отсутствовать). Отклонение этих показателей от целевых значений может свидетельствовать о воспалительном процессе (простатите) или застойных явлениях в предстательной железе.

Бактериологическое исследование мочи и секрета предстательной железы проводилось секторным методом на плотных средах (5 % кровяной агар, среда Эндо, агар Сабуро) в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008 и МУК 4.2.1890-04. Идентификация микроорганизмов и определение антибиотикочувствительности выполнялись на анализаторе VITEK 2 Compact с верификацией результатов диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона, включающим стандартизацию суспензии до 0,5 по МакФарланду. Поскольку обнаружение клинически значимого роста ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) являлось критерием исключения, все включенные в анализ пациенты имели отрицательные результаты, что обосновывает отсутствие сводных таблиц высевов.

Стандартное лабораторное обследование пациентов с ДГПЖ также включало общий и биохимический анализы крови, выполнявшиеся всем пациентам, включенным в исследование. Эти рутинные исследования проводились для исключения сопутствующих патологий и оценки динамики показателей в ответ на лечение. Для проведения исследований показателей общего анализа крови использовалось автоматизированное оборудование Mindray CAL 8000 (Китай). Биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, мочевая кислота, общий белок, С-рективный белок, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности) выполняли с помощью биохимического анализатора DxC 700 AU (США). Исходные значения всех изученных биохимических параметров у пациентов сравниваемых групп находились в пределах физиологической нормы и не имели значимых межгрупповых различий. Ограничение спектра исследуемых биохимических маркеров указанными параметрами было обусловлено задачами оценки функции почек и уровня системного воспалительного ответа перед эндоскопическим вмешательством.

Расширение панели за счет печеночных проб (АЛТ, АСТ, общий билирубин), ферментов поджелудочной железы (амилаза) не проводилось, поскольку коморбидный статус обследованных мужчин не был ассоциирован с тяжелой декомпенсированной патологией гепатобилиарной системы или ферментативной недостаточностью. В структуре сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп превалировала патология кардиологического профиля (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), особенности течения которой не коррелировали с острыми изменениями метаболической функции печени и поджелудочной железы.

Уровень ПСА в сыворотке крови определяли иммуноферментным (Tandem-E) методом. Референсным значением считали ПСА <4,0 нг/мл. Для исключения ложноположительных результатов за неделю до анализа запрещались процедуры, потенциально влияющие на ПСА (в т. ч. ректальное пальцевое исследование). При повышении ПСА выше 4,0 нг/мл пациенты направлялись на трансректальную биопсию простаты под ультразвуковым контролем.

Медиана ПСА у пациентов группы 1 составила 6,4 нг/мл ($Q_1$–$Q_3$: 4,5–8,0 нг/мл; вариация 4,1–11,0 нг/мл). Медиана ПСА у пациентов группы 2 составила 6,1 нг/мл ($Q_1$–$Q_3$: 4,9–7,0 нг/мл; вариация 4,0–9,1 нг/мл) (Рисунок 8). Значимой разницы по критерию «уровень ПСА» между двумя исследуемыми группами получено не было ($p > 0,05$, критерий Манна–Уитни).

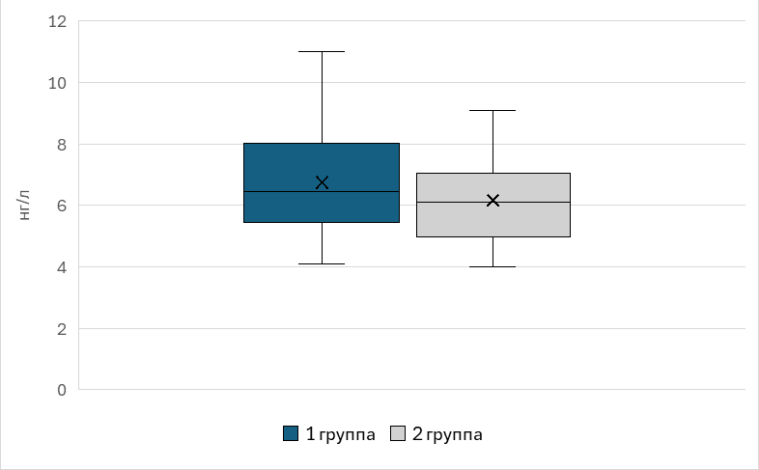


Рисунок 8 – Сравнение обеих групп пациентов по критерию «уровень ПСА»

Определение показателей свертывающей системы крови, направленное на оценку способности крови к свертыванию, помогающий выявить риски кровотечений и тромбозов, выполняли всем пациентам обеих групп перед операцией. Исследовались показатели: активированное частичное тромбопластиновое время, МНО, протромбиновый индекс, фибриноген, которые были без изменений.

**Исследование уродинамики.** Для оценки функционального состояния мочевого пузыря и оценки тяжести СНМП использовали урофлоуметрию, которая выполнялась с помощью оборудования «УФМ-01 Яровит» (Россия), который измеряет скорость и объем потока мочи во время мочеиспускания (Рисунок 9, Таблица 4). Наиболее важными показателями симптомов опорожнения СНМП были: время ожидания мочеиспускания (Twait), максимальная скорость потока мочи (Qmax), время мочеиспускания. В норме на урофлоуграмме кривая имела гладкую, симметричную «колоколообразную» форму. Так ДГПЖ создает препятствие оттоку мочи, это приводит к характерному изменению формы кривой на урофлоуграмме: вместо симметричного колокола она становится уплощенной, асимметричной, с длительным "хвостом".

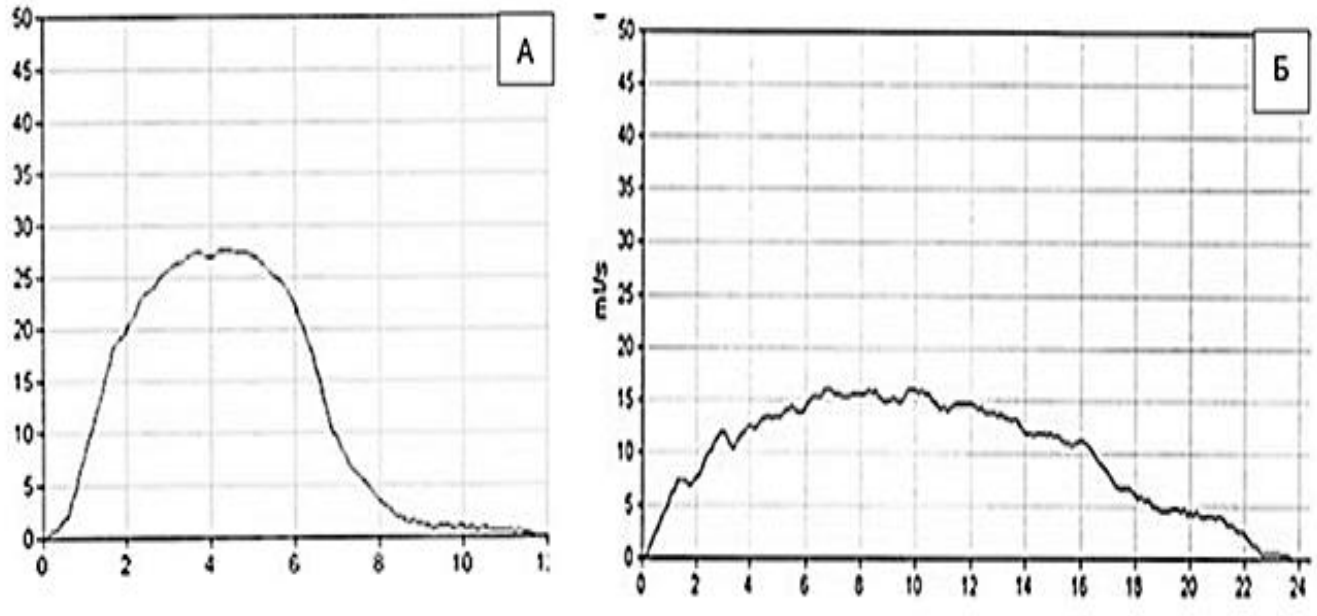


Рисунок 9 – Урофлоуметрия: А – в норме, Б – при ДГПЖ

Таблица 4 – Характеристика показателей урофлоуметрии

| Параметр | Нормальные показатели | Признаки обструкции нижних мочевыводящих путей при ДГПЖ |
|---|---|---|
| Вид кривой | Куполообразный | Уплощенная, пролонгированная |
| Время ожидания начала мочеиспускания (Twait) | 1–2 с | Более 5–10 с |
| Qmax | 12–15 мл/с | <10 мл/с |
| Средняя скорость мочеиспускания (Qav) | > 8–10 мл/с | <5 мл/с |
| Время мочеиспускания | 10–20 с | Более 20–40 с |

**Ультразвуковая диагностика нижних мочевыводящих путей.** УЗИ выполнялось на аппарате «Logiq 5 GE» (США) в соответствии с общепринятыми методиками [9]. Сначала применяли серошкальный В-режим, с частотой сканирования 3,5 МГц для визуализации верхних и нижних мочевых путей. Первичная оценка предстательной железы осуществлялась трансабдоминальным доступом при наполненном мочевом пузыре (Рисунок 10).

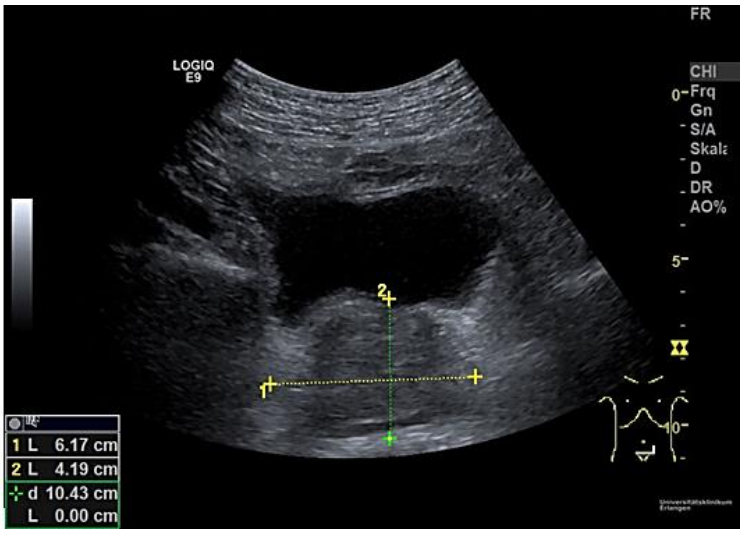


Рисунок 10 – УЗИ предстательной железы трансабдоминальным доступом в В-режиме

Сканирование стандартным конвексным датчиком проводилось в поперечной и сагиттальной плоскостях, что позволяло оценить: линейные размеры предстательной железы (переднезадний, поперечный, кранио-каудальный), объем

мочевого пузыря, толщину стенки и однородность полости. На данном этапе исследования у всех пациентов выполняли оценку степени обструкции нижних мочевыводящих путей путем измерения объема остаточной мочи после произвольного мочеиспускания методом трансабдоминального ультразвукового сканирования. Допустимым (референсным) считали показатель ≤50 мл.

Для уточнения размеров, структуры и эхогенности железы выполняли транректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) (Рисунок 11). Исследование проводили в положении пациента на боку, согнув ноги в коленях и прижав их к груди. Датчик (7,5 МГц), предварительно покрытый презервативом и смазанный гелем, вводился в прямую кишку на глубину около 5–6 см.




Рисунок 11 – ТРУЗИ предстательной железы в В-режиме

Получив изображение на мониторе, тщательно оценивали не только объём предстательной железы, но и ее однородность, симметричность, толщину капсулы, а также состояние окружающих мягких тканей (Рисунок 11). Основным УЗ-критерием ДГПЖ считали объем предстательной железы >24 мл.

У пациентов, у которых был зафиксирован уровень ПСА> 4нг/л, по показаниям, с целью верификации злокачественного новообразования предстательной железы выполняли сатурационную трансректальную биопсию из 18 точек под контролем УЗИ по стандартной методике [99]. Биопсию выполняли в

положении пациента на левом боку в условиях местной анестезии (1 % раствором лидокаина) под ТРУЗИ-контролем [46]. Забор 18 тканевых столбиков (по 9 из каждой доли с охватом базальных, срединных и апикальных отделов периферической зоны) осуществляли автоматическим пистолетом с иглой 18G. Полученные биоптаты немедленно фиксировали в 10 % нейтральном формалине для последующего гистологического исследования с целью исключения злокачественных новообразований простаты. Отдельные образцы ткани предстательной железы (немедленно после эксцизии) помещали в стерильные контейнеры и направляли на микробиологический анализ (секвенирование 16S рРНК) для профилирования микробиоты.

## 2.3 Оценка микробиоты нижних мочевыводящих путей

Все биологические образцы, мочи и кала, а также биоптаты предстательной железы и эпителий дистальной части уретры были подвергнуты секвенированию 16S рРНК для определения видового состава микробиоты (Патент № 2830876 C1 Российская Федерация).

Сначала все вышеуказанные биологические образцы помещали в стерильную микропробирку типа Эппендорф. Для обеспечения долгосрочной сохранности биологического материала образцы незамедлительно подвергали криоконсервации. Хранение осуществляют при температуре не выше -30°C. Все последующие манипуляции проводились в условиях строгой стерильности (в ламинарном боксе класса биобезопасности II), с использованием исключительно стерильных одноразовых расходных материалов (наконечники пипеток, пробирки, перчатки) и оборудования для предотвращения контаминации образцов.

Следующим этапом выполняли экстракцию интактной геномной ДНК из всех полученных биологических образцов. Для выделения высокомолекулярной (интактной) ДНК применяли специализированный коммерческий набор The ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System (Promega). Данная система оптимизирована для работы с тканями и обеспечивала быстрый, простой и

воспроизводимый протокол очистки, минимизирующий фрагментацию ДНК.

Мы убеждены, что важным этапом секвенирования 16S рРНК является так называемая подготовка биологического материала и лизис клеток. Для этого к каждому образцу ткани в пробирке добавляют 160 мкл ТЕ-буфера (Tris-EDTA, pH 8.0) для создания оптимальной среды. Далее мы добавляли в пробирку 20 мкл раствора лизоцима (концентрация 20 мг/мл). Лизоцим разрушает пептидогликаны бактериальных клеточных стенок (если присутствуют) и способствует начальному разрушению структуры ткани (патент 2830876 от 16.04.2024). Затем пробирки тщательно перемешивали на вортексе Микроспин FV - 2400, встряхивают для гомогенизации содержимого. После кратковременного размещения пробирок в центрифуге добивались осаждения субстрата на дно. Потом образцы инкубировали в термостате при 37°C в течение 1–2 часов для эффективного действия лизоцима.

Затем для успешного ферментативного лизиса клеток и деградации белков/РНК к гомогенизированной смеси добавляют 20 мкл раствора Протеиназы К (Proteinase K, PK) и 220 мкл Лизис-буфера (содержащего детергенты). Протеиназа К расщепляет белки, включая нуклеазы. Далее пробирки интенсивно встряхивали на вортексе Microspin FV-2400 в течение 10 секунд для полного перемешивания и начала лизиса. Инкубацию продолжали при температуре 56°C в течение 2 часов для завершения лизиса клеток и эффективного расщепления белков. После лизиса добавляли 20 мкл раствора РНКазы А (RNase A) к каждому образцу для дегратации загрязняющей РНК. Затем пробирки повторно встряхивали на вортексе на протяжении 10 секунд с последующей их инкубацией при температуре 56°C в течение 10 минут для завершения расщепления РНК.

Последующим этапом секвенирования 16S рРНК было связывание ДНК на миниколонке. Для этого в пробирки с лизатом добавляли 270 мкл связывающего буфера (Binding Buffer, BBA). Этот буфер создает условия (оптимальный ионный заряд и pH), при которых ДНК специфично связывается с силикагелевой мембраной колонки. Полученную смесь тщательно перемешивали в течение 1 минуты, с последующим кратким центрифугированием для осаждения возможных нерастворимых частиц.

Потом выполняли очистку ДНК на колонке. Для этого связывающие колонки (с силикагелевой мембраной) помещали в чистые сборные пробирки. На колонку аккуратно переносят часть или весь объем подготовленного лизата (после добавления ВВА). Далее колонки центрифугировали в микроцентрифуге при 3000 об/мин в течение 1 минуты. Процедуру переноса лизата на колонку и центрифугирования повторяли, если объем лизата превышал емкость колонки. Прошедшую сквозь колонку жидкость (проточную фракцию, содержащую примеси) удаляли и утилизировали. Колонку перемещают в новую чистую сборную пробирку.

На этом этапе секвенирования 16S рРНК необходимо выполнять промывку колонки. Для этого на мембрану колонки добавляли 500 мкл Раствора для промывки колонок (Column Wash Buffer, CWD). Этот буфер удаляет остаточные соли, метаболиты и другие загрязнения, неспецифично связавшиеся с мембраной. Далее колонку центрифугировали при 3000 об/мин в течение 2 минут. Прошедшую сквозь колонку жидкость (промывной буфер с примесями) полностью удаляли и утилизировали. Для полного удаления промывного буфера колонку можно дополнительно центрифугировать 1 минуту предварительно добавив 50 мкл воды в пробирку.

Затем выполняли элюцию (вымывание) чистой ДНК. Для этого колонку помещали в чистую стерильную микропробирку объемом 1,5 мл. Для элюции ДНК непосредственно на центр мембраны добавляли 50 мкл элюирующего буфера (ТЕ). Далее колонку центрифугировали в течение 1 минуты (обычно при максимальных оборотах, рекомендованных производителем колонки:13000-16000 об/мин). Потом связывающую колонку аккуратно извлекали и утилизировали, а элюат, содержащий очищенную геномную ДНК, сохраняли в пробирке.

Полученная ДНК из каждого биологического образца оптимально подходила для последующего молекулярно-биологического анализа: секвенирование следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), для которого особенно важна чистота и целостность ДНК-матрицы.

Таким образом, геномная ДНК, выделенная по вышеописанному протоколу

с использованием набора ReliaPrep™, характеризуется высоким качеством (высокой степенью чистоты, минимальной фрагментацией, отсутствием ингибиторов), обеспечивая высокую информативность секвенирования 16S рРНК методом NGS.

## 2.4 Хирургическое лечение ДГПЖ

Удаление гиперплазированной ткани предстательной железы выполняли методом ТУР биполярным электродом с использованием эндовидеохирургической стойки Olympus (Япония).

Первый этап предусматривал формирование вентрального плато. Первоначальные срезы выполняли в проекции 12-часового сектора либо в области проксимальной комиссуры при асимметричной гипертрофии латеральных долей. Срезы продолжали до визуализации волокон внутреннего сфинктера в проксимальном отделе, затем серией одиночных срезов расширяли зону резекции дистально с последующим латеральным продолжением плато в обоих направлениях (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Этап биполярной ТУР предстательной железы: резекция гиперплазированной части предстательной железы

На втором этапе ТУР последовательно формировали правую и левую боковые борозды. Проксимальной границей резекции служили волокна внутреннего сфинктера, латеральной – структуры капсулы узлов, дистальной –

контур ранее сформированного плато. Соблюдали принцип ступенчатости: дистальная граница каждого последующего среза завершалась на уровне предыдущего, с тщательным гемостазом.

Третий этап ТУР заключался в удалении основной аденоматозной массы. Отделенные от капсулы латеральные доли резецировали быстрыми последовательными срезами до основания борозд. Резекцию выполняли послойно в попеременном направлении (слева-направо и справа-налево) с сохранением плато в качестве анатомического ориентира. Углубление продолжали до достижения дна борозд, критерием завершения служила визуализация поперечных волокон сфинктера по всей дорсальной полуокружности.

На заключительном этапе биполярной ТУР предстательной железы выполняли деликатную резекцию её апикальных отделов, что требовало особой осторожности в проекции зоны семенного бугорка. Принципиально важным моментом был многократный интраоперационный контроль сфинктера мочевого пузыря при вариабельном объёме мочевого пузыря, как необходимая мера для профилактики его ятрогенного повреждения и развития недержания мочи в послеоперационном периоде.

## 2.5 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением пакетов SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., США) и GraphPad Prism версии 10.1 (GraphPad Software Inc., США). Проверка соответствия количественных показателей нормальному распределению проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лильефорса. Параметры с нормальным распределением представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD), с распределением, отличным от нормального – в виде медианы и интерквартильного размаха ($Q_1$–$Q_3$). Категориальные переменные описывались как абсолютные и относительные значения (n, %).

Сравнение количественных показателей между двумя независимыми

группами выполняли непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Сравнение трех и более независимых групп проводили методом Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп. Анализ взаимосвязи категориальных переменных проводили с помощью критерия $\chi^2$ Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах <5).

Оценка корреляционных связей между количественными показателями осуществляли расчетом рангового коэффициента корреляции Спирмена ($r_s$), а сила связи интерпретировали согласно шкале Чеддока (Таблица 5).

Таблица 5 – Интерпретация шкалы Чеддока

| Значение коэффициента корреляции (r) | Сила связи | Интерпретация |
|---|---|---|
| 0,0–0,1 | Очень слабая | Связь практически отсутствует |
| 0,1–0,3 | Слабая | Минимальная связь, часто не имеющая практического значения |
| 0,3–0,5 | Умеренная | Заметная связь, но недостаточно надежная для прогнозирования |
| 0,5–0,7 | Заметная | Существенная связь, значимая для анализа |
| 0,7–0,9 | Сильная | Высокая зависимость, пригодная для построения прогнозов |
| 0,9–1,0 | Очень сильная | Практически функциональная зависимость |

Для выявления факторов, ассоциированных с бинарным зависимым признаком, выстаивали модель бинарной логистической регрессии; результаты представляли в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Определение диагностически значимых пороговых значений предикторов выполняли методом ROC-анализа; точку отсечения выбирали по критерию максимума индекса Юдена (оптимальный баланс чувствительности и специфичности).

Статистическая значимость различий и связей устанавливали на уровне $p < 0,05$ [38].

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ

## 3.1 Результаты исследования микробиоты в моче, дистальном отеле уретры, предстательной железе, толстой кишечнике у пациентов с ДГПЖ

У пациентов группы 1 в микробиоте мочи доминирующими бактериальными семействами были *Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Steptococcaceae, Moraxellaceae* (Рисунок 13). При этом было замечено существенное снижение доли бактерий семейства *Lactobacillaceae*. Следовательно, при ДГПЖ состав микробиоты мочи демонстрирует дисбиоз с повышенной долей условно-патогенных бактерий, характерных для микробиоты толстой кишки. Присутствие комменсалов типичных для кожного покрова и слизистых оболочек (*Staphylococcaceae, Corynebacteriaceae, Moraxellaceae*) в моче у пациентов с ДГПЖ может быть связано с контаминацией или колонизацией их из уретры.

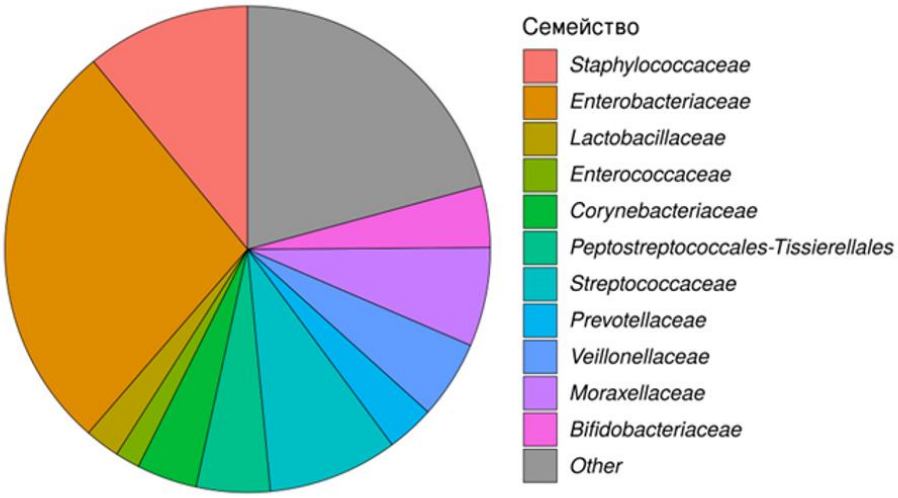


Рисунок 13 – Средние значения относительной представленности доминирующих бактериальных семейств в моче пациентов группы 1

Выявление анаэробных бактериальных семейств (Peptostreptococcus-Tissierellales, Prevotellaceae, Veillonellaceae) в моче (Рисунок 13), по своей природе

являющейся аэробной средой, служит косвенным свидетельством нарушения уродинамики. Объем остаточной мочи, вызванный обструкцией при ДГПЖ, приводит к гипоксии, благоприятствующей росту анаэробов и образованию микробных биопленок.

Доминирующими бактериальными семействами в дистальном отделе уретры у пациентов группы 1 были *Staphylococcaceae, Peptostreptococcales-Tissierellales, Corynebacteriaceae, Caulobacteraceae, Streptococcaceae* (Рисунок 14). Значительная представленность условно-патогенной флоры (*Staphylococcaceae*) в дистальном отделе уретры создает риск возникновения воспаления нижних мочевыводящих путей. Высокая доля анаэробных бактериальных таксонов (*Peptostreptococcales-Tissierellales, Veillonellaceae*) указывает на снижение уровня кислорода в просвете уретры. Такое отклонение от нормы может быть вызвано рядом факторов: активного потребления кислорода резидентной микрофлорой, а также образования микробных биопленок.

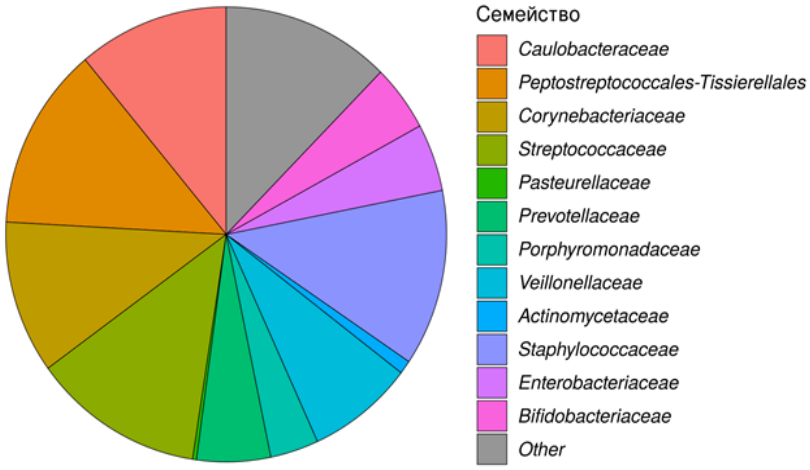


Рисунок 14 – Средние значения относительной представленности доминирующих бактериальных семейств в дистальном отделе уретры у пациентов группы 1

Определение микробиоты в образцах биоптатов простаты у пациентов с ДГПЖ выявило присутствие микроорганизмов различных семейств (Рисунок 15). Так, были обнаружены:

- комменсалы толстой кишки: *Lachnospiraceae, Ruminococcaceae,*

*Prevotellaceae, Bacteroidaceae* – типичные представители нормальной микробиоты кишечника;

- представители условно-патогенной флоры: *Enterobacteriaceae* (включая *E. coli*, *Klebsiella spp*.);

- представители специализированных семейств: *Pseudonocardiaceae* и *Caulobacteraceae*.

При этом семейства *Caulobacteraceae* и *Prevotellaceae* были наиболее высоко представленным в микробиоте простаты у пациентов с ДГПЖ.

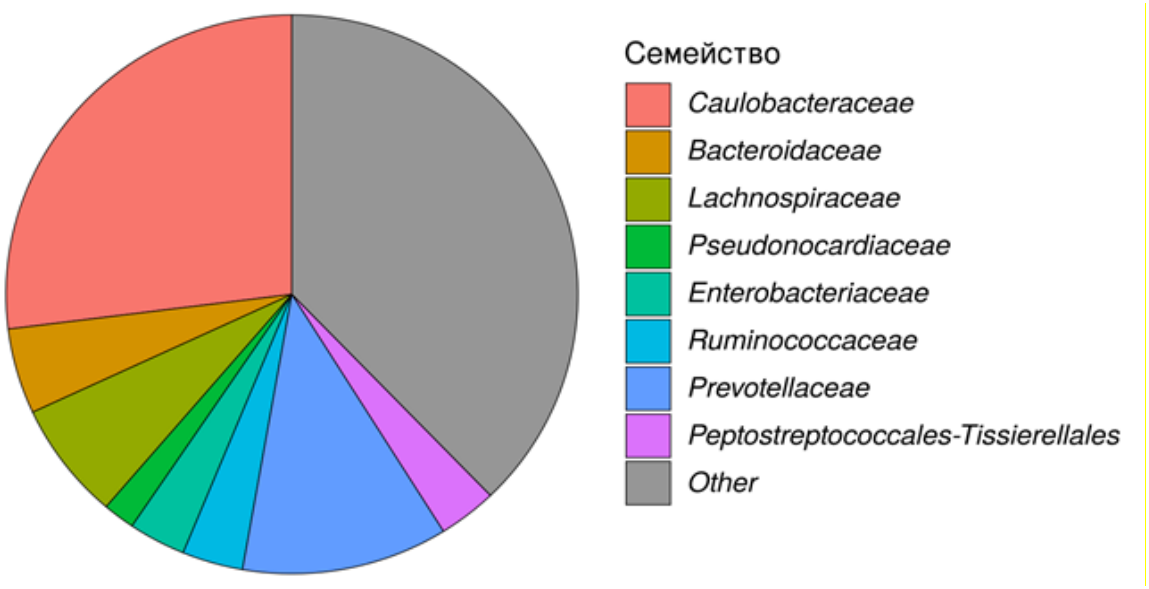


Рисунок 15 – Средние значения относительной представленности доминирующих бактериальных семейств в образцах ткани предстательной железы у пациентов группы 1

Следует обратить внимание, что обнаружение таких анаэробных и трудно культивируемых семейств, как *Lachnospiraceae* и *Peptostreptococcales*, в ткани предстательной железы стало возможным благодаря использованию современных молекулярных методов (секвенирование 16S рРНК гена), а не классического культивирования.

Таким образом, микробное сообщество предстательной железы у пациентов с ДГПЖ характеризуется значительным влиянием кишечной микробиоты с

преобладанием анаэробных и условно-патогенных семейств, что создаёт предпосылки для поддержания хронического воспаления и симптомов заболевания.

Доминирующими бактериальными семействами в кишечнике у пациентов группы 1 были *Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Corinobacteriaceae, Bifidobacteriaceae* (Рисунок 16).

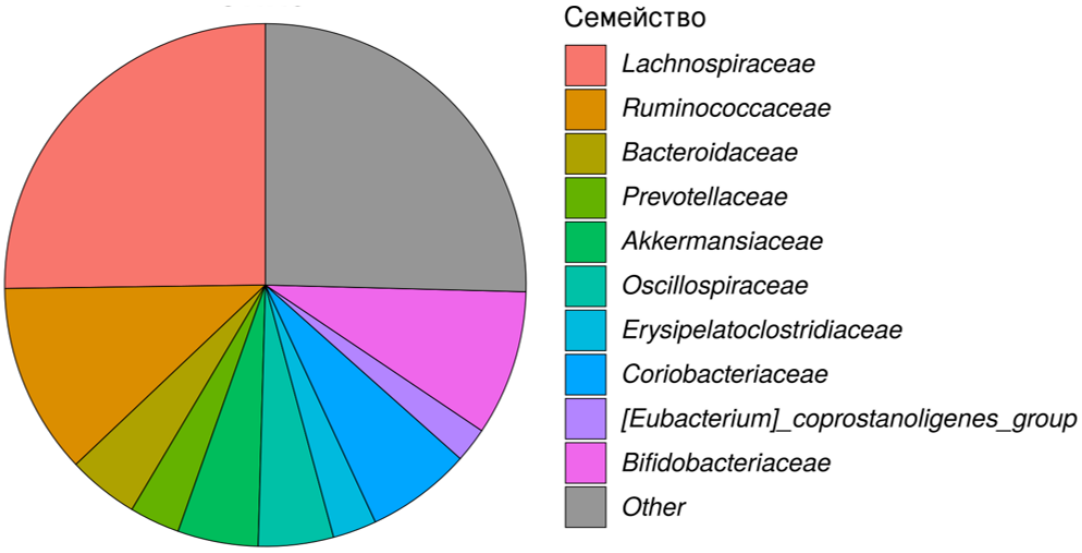


Рисунок 16 – Средние значения относительной представленности доминирующих бактериальных семейств в образцах кала пациентов группы 1

В целом, у пациентов группы 1 были сохранены основные семейства здорового микробиома толстой кишки. Однако, была обнаружена пониженная представленность семейств *Coriobacteriaceae* (отвечающих за метаболизм холестерина и стероидных соединений) и *Akkermansiaceae* (участвующих в поддержании целостности слизистой оболочки кишки).

Таким образом, у пациентов с ДГПЖ, с одной стороны, может быть сохранён основной состав кишечной микробиоты, но при этом присутствует дисбиоз в виде дефицита ключевых семейств, ответственных за метаболизм стероидов и целостность стенки кишки, что создаёт предпосылки для поддержания системного воспаления и потенциально может оказывать влияние на баланс стероидных

гормонов.

Наибольшим альфа-разнообразием обладают образцы кала. В биоптатах простаты (БП) альфа-разнообразие было умеренное, что исключает теорию о «стерильности» данного органа. Микробиота мочи и уретры характеризуется наименьшим разнообразием бактериального сообщества (Рисунок 17). Их сообщества часто менее разнообразны и могут быть представлены одним или несколькими доминирующими таксонами.

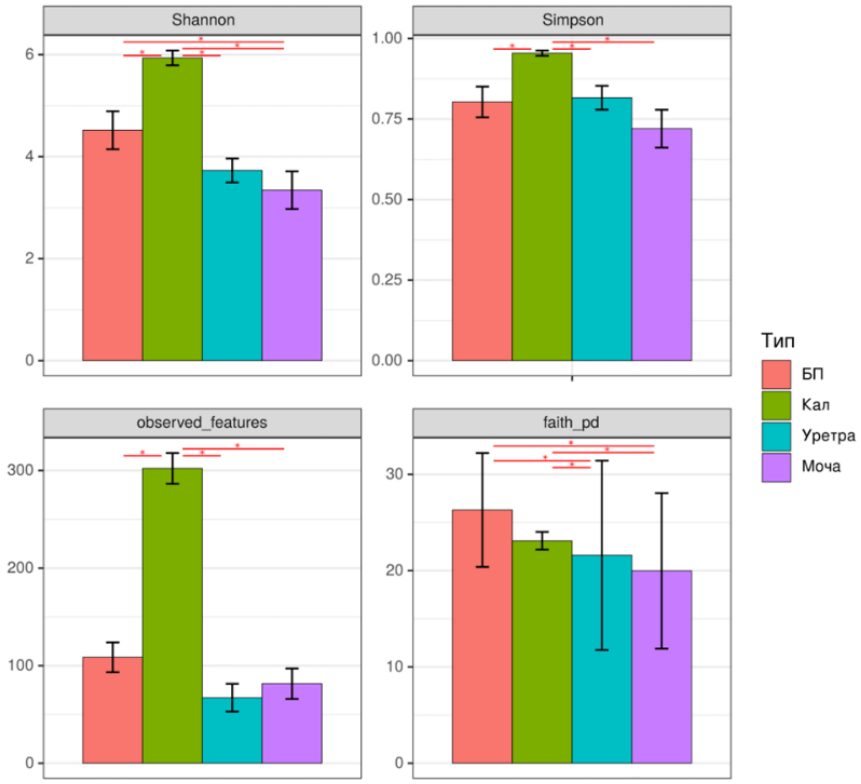


Рисунок 17 – Альфа-разнообразие бактериального сообщества исследуемых образцов

Примечание: * – p <0,05 (тест Данна с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга)

Оценка бета-разнообразия была произведена с помощью расчета расстояния Брея-Кертиса. На Рисунке 18 представлен график многомерного шкалирования, на основе расстояния Брея-Кертиса. Исследуемые образцы преимущественно кластеризировались в соответствии с локализацией выделения (чем ближе точки

располагаются друг к другу, тем более схожа микробиота данных образцов). Было более близкое расположение кластеров мочи, уретры и предстательной железы друг к другу, что указывает на их большее сходство между собой по сравнению с кишкой. Это логично, так как эти органы анатомически и функционально связаны, что делает возможным обмен микрофлорой между ними. Образцы БП характеризуются наибольшей неоднородностью бактериального состава.

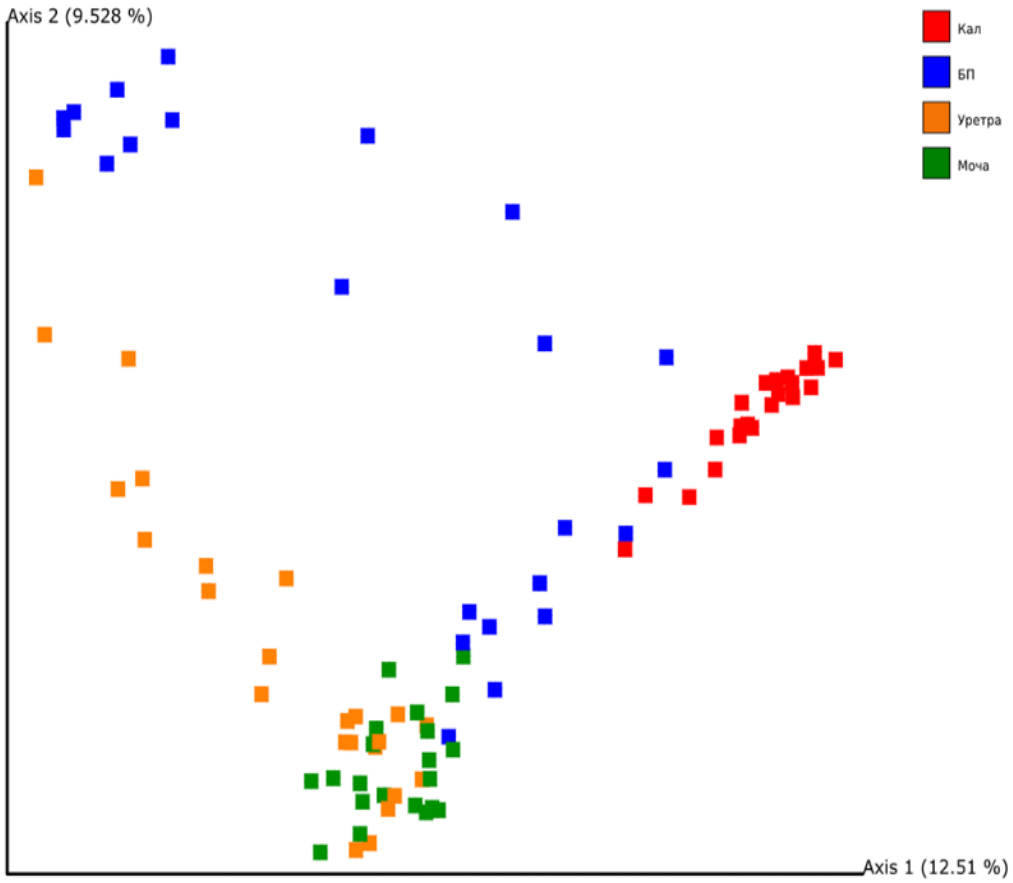


Рисунок 18 – Бета-разнообразие бактериального сообщества исследуемых образцов

Примечание: график многомерного шкалирования на основе расстояния Брея-Кертиса

При сравнении расстояния Брея-Кертиса между образцами БП и кала, БП и мочи, БП и уретры для каждого пациента группы 1 было выявлено, что микробиота простаты более схожа с микробиотой кала и уретры, и имеет наибольшее отличие от микробиоты мочи (Рисунок 19).

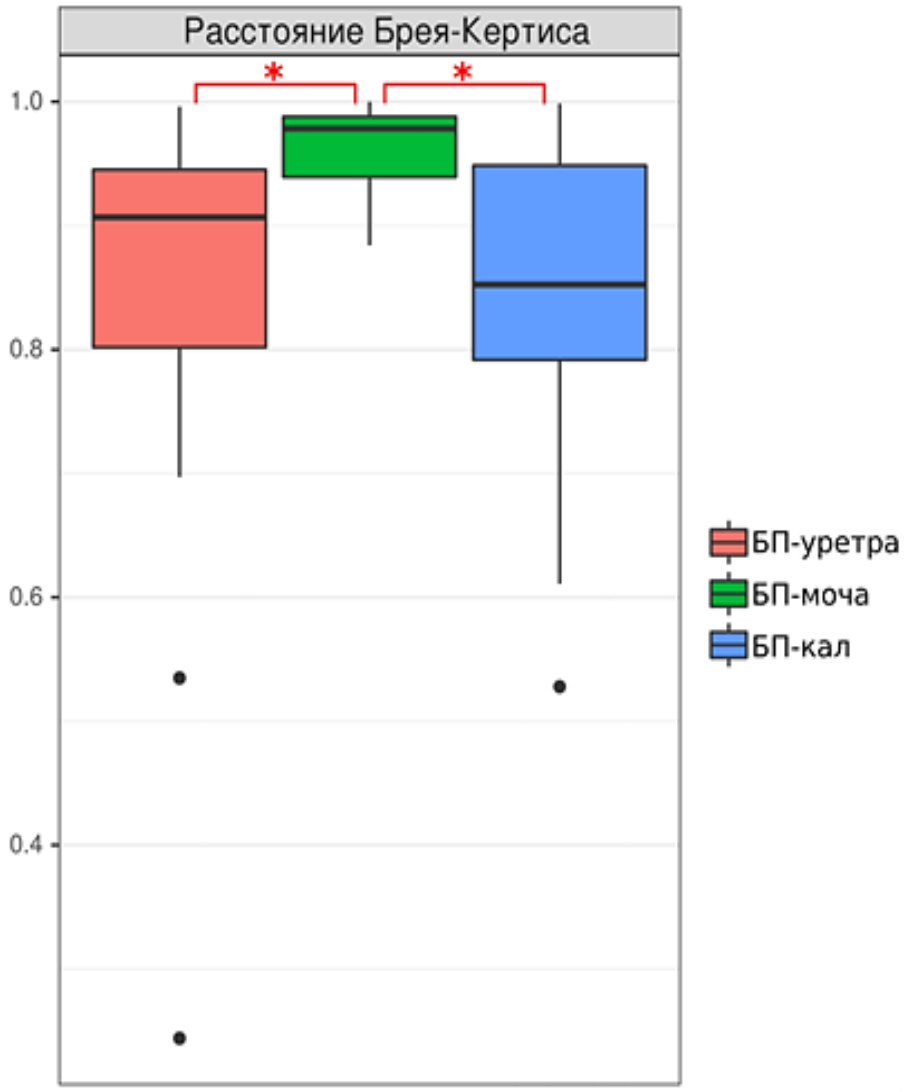


Рисунок 19 – Расстояние Брея-Кертиса между исследуемыми биотопами (мочи, уретры, предстательной железы и кала), рассчитанное для каждого пациента

Примечание: * – p <0,05 (тест Данна с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга)

Анализ микробиоты мочи и биоптатов простаты выявил наибольшее совпадение семейств *Enterobacteriaceae, Peptostreptococcales-Tissierellales, Corynebacteriaceae* (Рисунок 20). При этом доминирующим бактериальным семейством были *Enterobacteriaceae* (включая, E. coli), доля которых составила 90,0 %. Высокая частота совместного присутствия *Peptostreptococcales-Tissierellales* (75,0 %) и *Corynebacteriaceae* (75,0 %) указывает на важность анаэробных и кожных комменсалов в формировании микробиома мочеполового тракта.

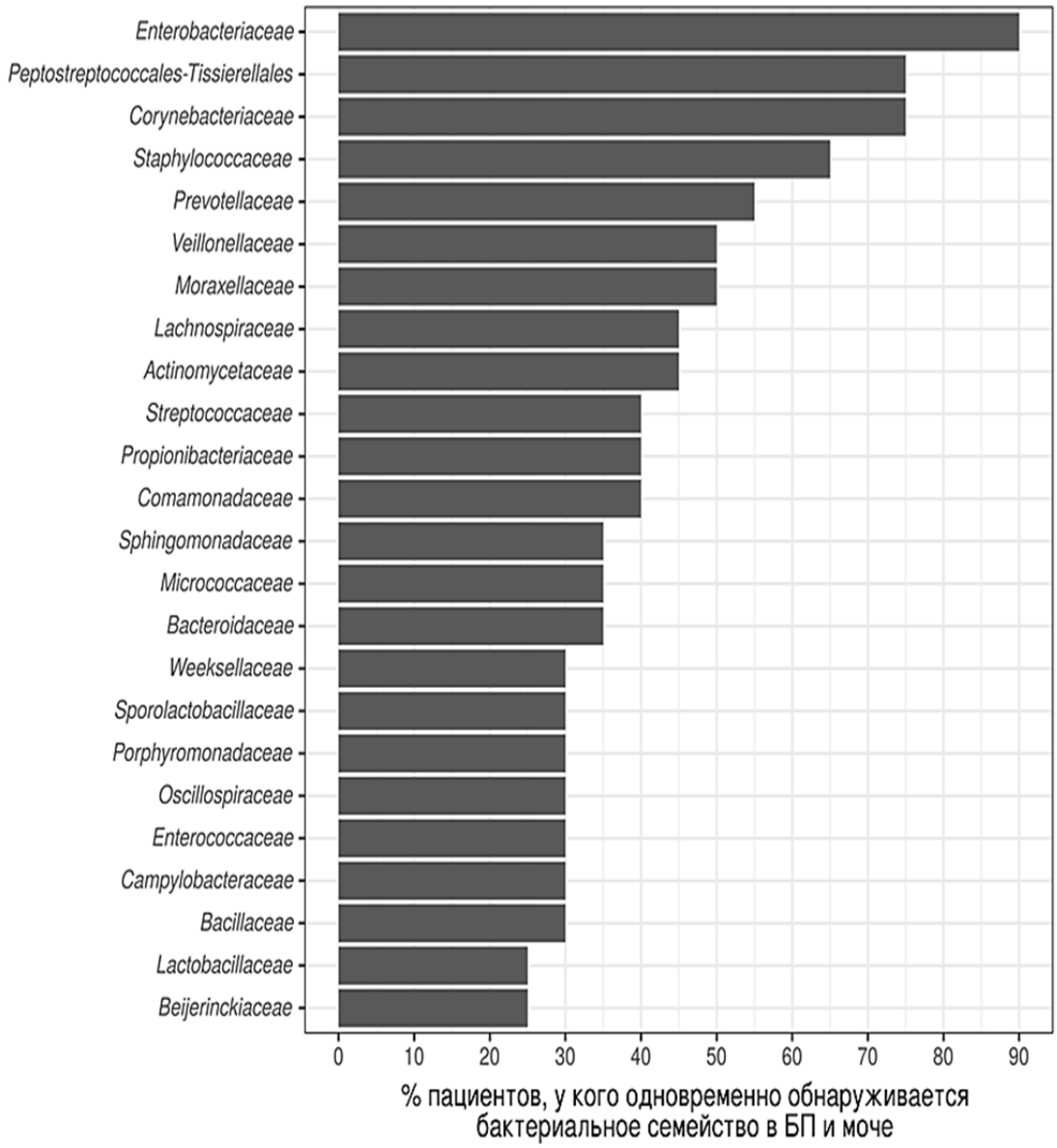


Рисунок 20 – Семейства бактерий, обнаруженные в биоптатах предстательной железы и моче одновременно

Тот факт, что у значительной части пациентов одни и те же семейства бактерий обнаруживаются одновременно в предстательной железе и в моче (Рисунок 20), указывает на существование общей микробной экосистемы, охватывающей эти анатомически связанные органы. Это опровергает представление о них, как о полностью изолированных стерильных средах, и может иметь клиническое значение, так как именно представители семейства *Enterobacteriaceae* являются наиболее частыми возбудителями инфекций мочевыводящих путей.

Анализ микробиоты дистального отдела уретры и биоптатов простаты выявил наибольшее совпадение семейств *Peptostreptococcus-Tissierellales, Veillonellaceae, Corynebacteriaceae* (Рисунок 21). При этом доминирующим бактериальным семейством было Peptostreptococcus-Tissierellales, доля которых составила 95,0 %.

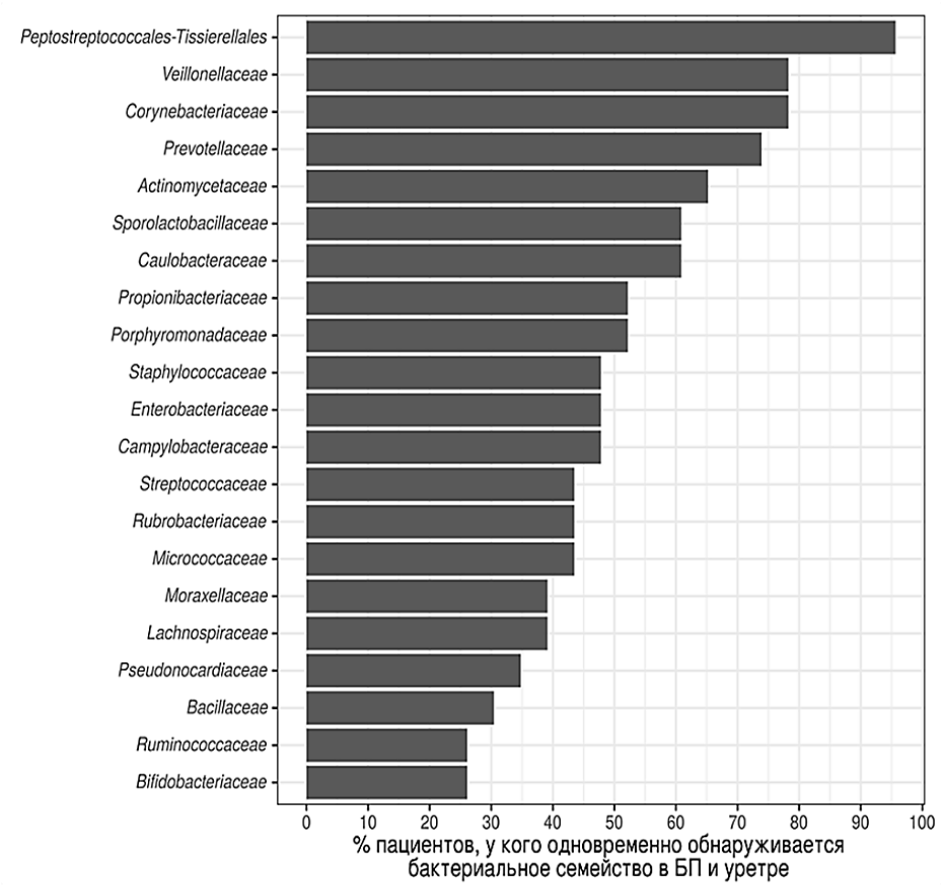


Рисунок 21 – Семейства бактерий, обнаруженные в биоптатах предстательной железы и дистальном отделе уретры одновременно

Таким образом, микробиота простаты может формироваться из пула анаэробных и кожных комменсалов дистальной уретры. Даже при высокой степени общности микробиоты, доля для некоторых семейств значительно ниже 100 % (Рисунок 21), что может указывать на селективную микросреду в предстательной железе, которые подходят не всем уретральным комменсалам.

Анализ микробиоты биоптатов простаты и кала выявил наибольшее совпадение семейств *Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Enterobacteriaceae,*

*Bacteroidaceae, Ruminococcaceae* (Рисунок 22). При этом доминирующим бактериальным семейством было *Lachnospiraceae,* доля которых составила 96,0 %.

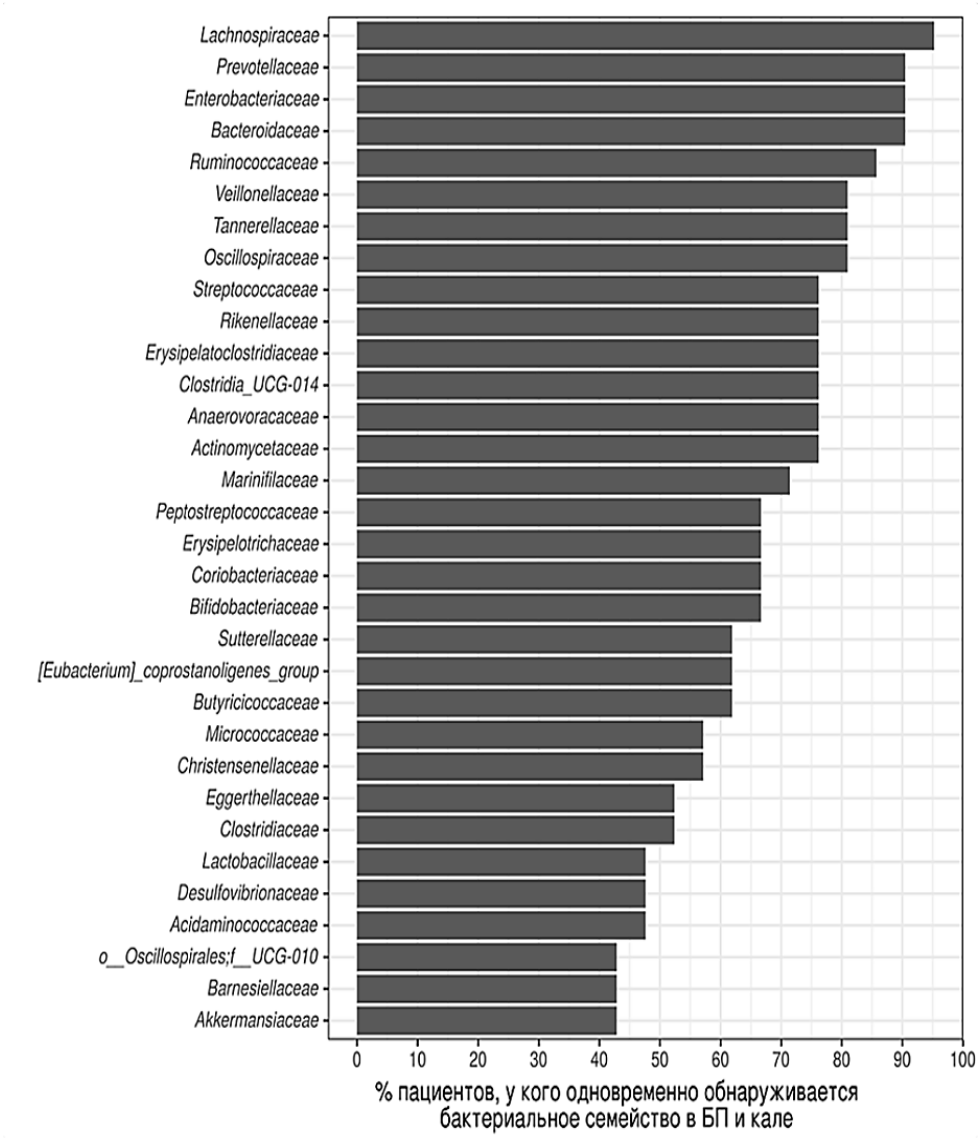


Рисунок 22 – Семейства бактерий, обнаруженные в биоптатах предстательной железы и кале одновременно

Наличие в предстательной железе типичных кишечных семейств (*Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae*) указывает на возможный механизм бактериальной транслокации. Высокий процент совпадения для провоспалительных или иммуномодулирующих семейств (например, *Prevotellaceae* – 90 %, *Bacteroidaceae* – 90 %) может указывать на то, что сам по себе кишечный дисбиоз создает провоспалительный цитокиновый фон в организме

в целом, что способствует восприимчивости ткани предстательной железы к микробному воздействию и хронизации воспаления (Рисунок 22).

Анализ вышеперечисленных данных позволил выявить в ткани предстательной железы наличие более 30 бактериальных семейств, не характерных для других сравниваемых биотопов (моча, уретра, кал) (Рисунок 23).

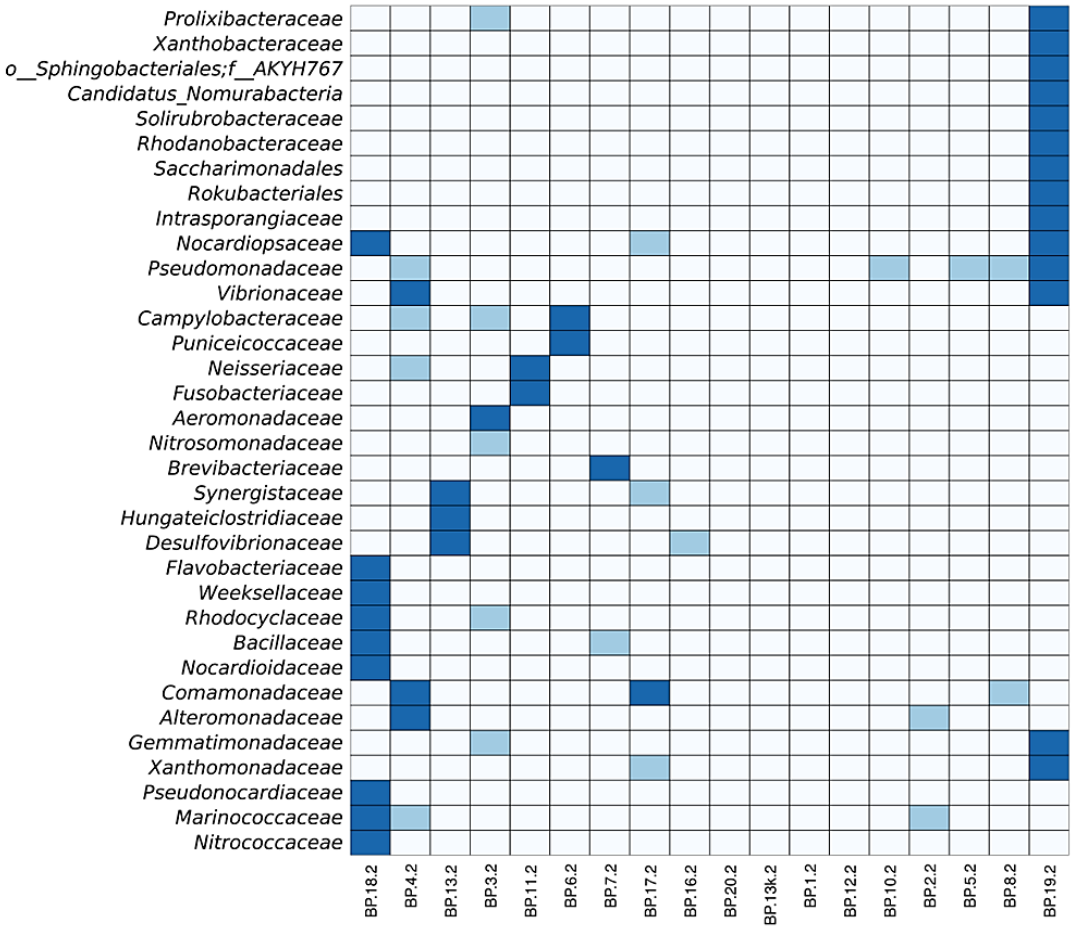


Рисунок 23 – Бактериальные семейства, уникальные для образцов предстательной железы

Примечание: отмечены синим цветом (>0,5 % относительной представленности в образце) и голубым цветом (>0,1 % и <0,5 % относительной представленности в образце) для каждого пациента

Примечательно, что некоторые семейства микробиоты предстательной железы были представлены нетипичными бактериями для человеческого тела. Это были *Solirubrobacteraceae* (более типичные для почвы), *Marinococcaceae* (более типичные для морской среды обитания), *Gemmatimonadaceae* (более типичны для

почвы и воды). Так же были обнаружены семейства *Candidatus_Nomurabacteria, Saccharimonadales, Rokubacteriales*, которые не растут на стандартных средах и обнаруживаются только методами метагеномики. Некоторые обнаруженные представители из семейств (*Fusobacteriaceae, Campylobacteraceae*) на сегодняшний день известны как оппортунистические патогены в других нишах. Их уникальное присутствие в простате может означать скрытую патогенную роль в развитии хронического воспаления или даже онкогенеза. Это означает, что предстательная железа создаёт специфические условия (возможно, пониженный уровень кислорода в ткани, щелочная pH или химический состав секрета), которые поддерживают жизнь для микроорганизмов, считавшихся несвойственными человеку.

Все вышеперечисленное доказывает, что микробиота предстательной железы – это не артефакт контаминации, а самостоятельная экологическая ниша. Данный факт окончательно опровергает устаревшую парадигму о стерильности органа и подтверждает, что в ней может формироваться собственное резидентное микробное сообщество.

## 3.2 Результаты клинического обследования пациентов перед хирургическим лечением

Анализ результатов IPSS показал наличие симптомов накопления и опорожнения у пациентов групп 1 и 2. Распределение пациентов по степени выраженности СНМП на основании анкетирования IPSS представлено на Рисунке 24. Медиана IPSS у пациентов группы 1а составила 27,0 баллов ($Q_1$–$Q_3$: 21,7–32,2 баллов; вариация 20,0–35,0). Медиана IPSS у пациентов группы 1б составила 28,5 баллов ($Q_1$–$Q_3$: 23,2–31,5 баллов; вариация 19,0–34,0) (Рисунок 24). Медиана IPSS у пациентов группы 2 составила 29,5 баллов ($Q_1$–$Q_3$: 24,7–31,2 баллов; вариация 20,0–34,0). Значимой разницы по критерию «уровень IPSS» между всеми исследуемыми группами исследования на данном этапе получено не было ($p > 0,05$; критерий Краскела–Уитни с поправкой на множественные сравнения).

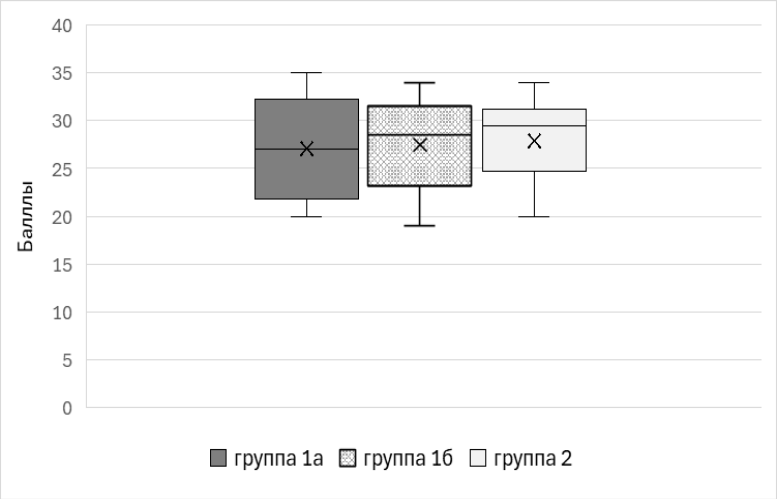


Рисунок 24 – Сравнение показателей IPSS у пациентов исследуемых групп

Сравнение пациентов исследуемых групп по показателю «качество жизни» (QoL) представлено на Рисунке 25. Медиана QoL у пациентов группы 1а составила 5,0 баллов ($Q_1$–$Q_3$: 5,0–6,0 баллов; вариация 3,0–6,0). Медиана QoL у пациентов группы 1б составила 5,0 баллов ($Q_1$–$Q_3$: 5,0–6,0 баллов; вариация 4,0–6,0). Медиана QoL у пациентов группы 2 составила 5,0 баллов ($Q_1$–$Q_3$: 5,0–6,0 баллов; вариация 4,0–6,0). Значимых различий значений QoL между всеми группами до операции получено не было ($p = 0,69$; критерий Краскела–Уоллиса).

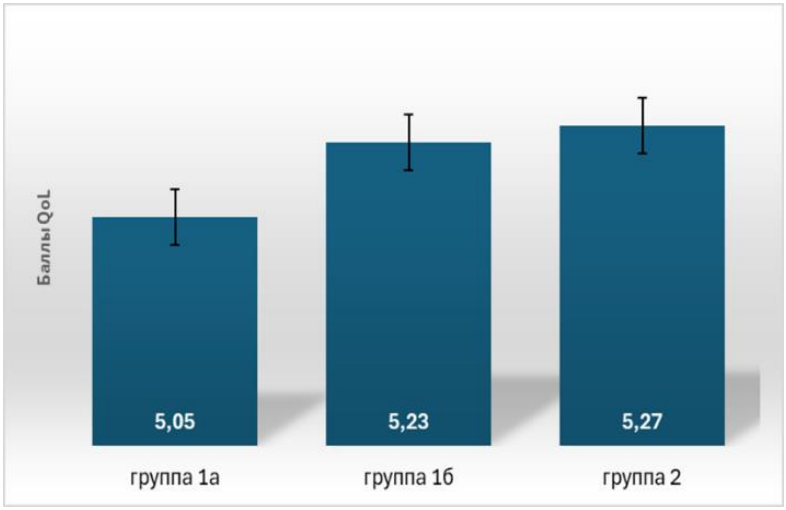


Рисунок 25 – Сравнение пациентов исследуемых групп по показателю «качество жизни» (QoL)

Анализ результатов урофлоуметрии выявил обструктивный тип

мочеиспускания у пациентов групп 1 и 2 (Таблица 6). Медиана Qmax у пациентов группы 1а составила 8,7 мл/с ($Q_1$–$Q_3$: 7,5–9,1 мл/с; вариация 5,7–9,8 мл/с). Медиана Qmax у пациентов группы 1б составила 8,2 мл/с ($Q_1$–$Q_3$: 7,1–9,2 мл/с; вариация 6,2–9,5 мл/с) (Таблица 6). Медиана Qmax у пациентов группы 2 составила 8,8 мл/с ($Q_1$–$Q_3$: 7,9–9,8 мл/с; вариация 6,1–10,0 мл/с). Значимой разницы по критерию «Qmax» между всеми исследуемыми группами исследования на данном этапе получено не было ($p > 0,05$; критерий Краскела–Уоллиса). Анализ данных таблицы 6 показал, что у пациентов всех трех групп были признаки тяжелой инфравезикальной обструкции, что характерно для ДГПЖ, что явилось показанием для хирургического лечения.

Анализ результатов УЗИ у пациентов всех групп выявил увеличение объема предстательной железы в той или иной степени, что было причиной инфравезикальной обструкции. Медиана объема предстательной железы у пациентов группы 1а составила 58,5 мл ($Q_1$–$Q_3$: 51,0–65,7 мл; вариация 42,0–86,0 мл) (Рисунок 26). Медиана объема предстательной железы у пациентов группы 1б составила 54,0 мл ($Q_1$–$Q_3$: 48,7–68,2 мл; вариация 44,0–85,0 мл) (Рисунок 26).

Таблица 6 – Показатели урофлоуметрии до хирургического лечения ДГПЖ у пациентов исследуемых групп (данные представлены в виде Me [Q1; Q3])

| Параметры урофлоуметрии | Группы пациентов | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | Группа 1 | | Группа 2 | |
| | Группа 1а | Группа 1б | | |
| Время ожидания начала мочеиспускания (Twait, с). | 25,1 [22,3;27,9] | 25,9 [23,4;28,4] | 26,6 [23,6;29,6] | >0,05 |
| Qmax (мл/с) | 8,7 [7,5; 9,1] | 8,2 [7,1; 9,2] | 8,8 [7,9; 9,8] | >0,05 |
| Средняя скорость мочеиспускания (Qav, мл/с) | 4,2 [3,7; 4,7] | 4,2 [3,5; 4,9] | 4,1 [3,5; 4,7] | >0,05 |
| Время мочеиспускания | 46,8 [42,0; 51,6] | 45,6 [40,6; 50,6] | 44,8 [39,3; 50,3] | >0,05 |

Медиана объема предстательной железы у пациентов группы 2 составила 55,0 мл (Q1–Q3: 49,5–69,7; размах 46,0–82,0) (Рисунок 26). Значимой разницы по критерию «объем предстательной железы» между всеми исследуемыми группами исследования на данном этапе получено не было (p > 0,05; критерий Краскела–Уоллиса).

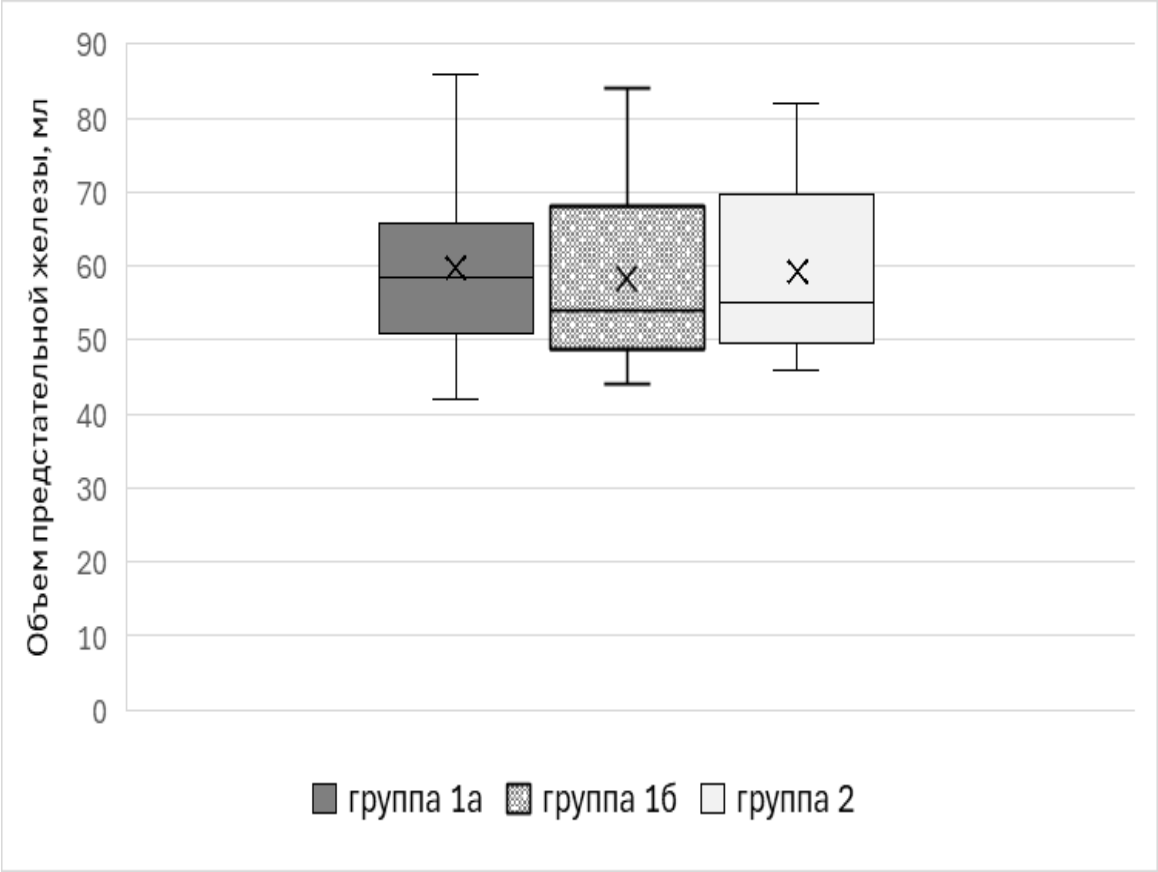


Рисунок 26 – Сравнение показателя УЗИ (объем предстательной железы) у пациентов исследуемых групп

Медиана объема остаточной мочи у пациентов группы 1а составила 93,0 мл (Q1–Q3: 78,5–124,0; размах 68,0–150,0). Медиана объема остаточной мочи у пациентов группы 1б составила 98,0 мл (Q1–Q3: 75,5–131,0; размах 65,0–142,0). Медиана объема остаточной мочи у пациентов группы 2 составила 105,0 мл (Q1–Q3: 76,0–128,0; размах 65,0–128,0) (Рисунок 27). Значимой разницы по критерию «Объем остаточной мочи» между всеми исследуемыми группами исследования на данном этапе получено не было (p > 0,05; критерий Краскела–Уоллиса).

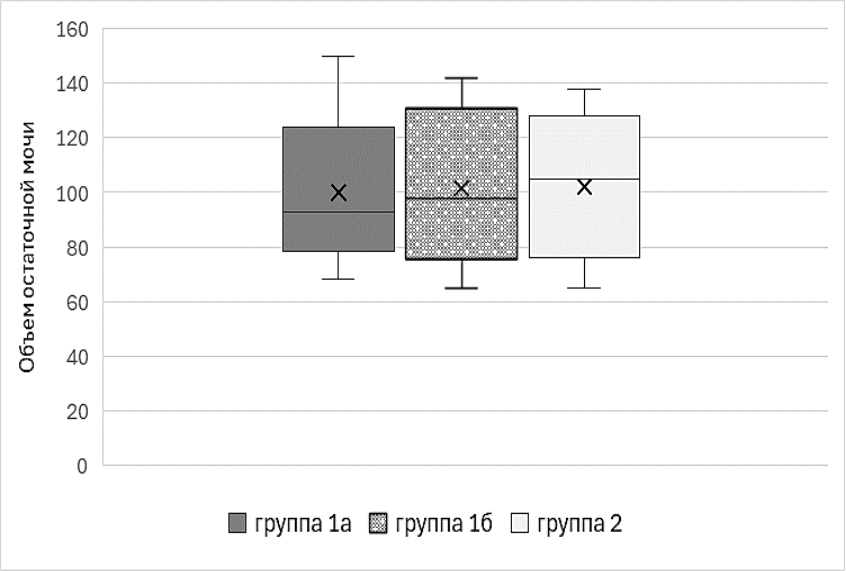


Рисунок 27 – Сравнение показателя УЗИ (объем остаточной мочи) у пациентов исследуемых групп

Таким образом, по данным ультразвукового исследования у пациентов всех трех групп отмечалось значительное увеличение объема предстательной железы и высокий уровень остаточной мочи, что свидетельствует о выраженной инфравезикальной обструкции. Однако статистически значимых различий между группами 1а, 1б и 2 по данным показателям на дооперационном этапе выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные исходные значения подтверждают тяжесть состояния пациентов и обосновывают необходимость хирургического лечения ДГПЖ в равной степени для всех исследуемых групп.

## 3.3 Ассоциация микробиоты нижних мочевых путей с СНМП у пациентов с ДГПЖ

### 3.3.1 Ассоциация микробиоты мочи с симптомами нижних мочевых путей у пациентов с ДГПЖ

Взаимосвязь микробиоты мочи с симптомами нижних мочевых путей (симптомы накопления и опорожнения) у пациентов с ДГПЖ представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Ассоциация микробиоты мочи с симптомами нижних мочевых путей у пациентов с ДГПЖ

| Биологическая среда | Семейства бактерий | Симптомы накопления | | Симптомы опорожнения | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента |
| Моча | *Enterobacteriaceae* | 0,84 | 4,38 | 0,49 | 1,63 |
| | | p = 0,003 | | p = 0,14 | |
| | *Staphylococcaceae* | 0,51 | 2,30 | 0,61 | 2,20 |
| | | p = 0,12 | | p = 0,06 | |
| | *Steptococcaceae* | 0,77 | 3,50 | 0,48 | 2,22 |
| | | p = 0,001 | | p = 0,11 | |
| | *Moraxellaceae* | 0,47 | 2,16 | 0,59 | 2,65 |
| | | p = 0,07 | | p = 0,02 | |

Анализ результатов Таблицы 7 выявил выраженную дифференциацию силы и значимости связей между различными бактериальными семействами и симптомами накопления при ДГПЖ. Так, семейство *Enterobacteriaceae* продемонстрировало статистически значимую, высокую прямую корреляцию с выраженностью ирритативных симптомов ($r = 0,84$, $p = 0,003$). Построенная регрессионная модель ($y = 11,43 + 2,24x$) обладала высокой объяснительной способностью: вариация численности *Enterobacteriaceae* определяет 70,6 % дисперсии баллов ирритативных симптомов ДГПЖ ($R^2 = 0,706$). Это указывало на потенциально ключевую роль данного семейства, представленного такими условно-патогенными родами как *Escherichia* и *Klebsiella*, в генезе симптомов наполнения мочевого пузыря, возможно, через механизмы воспаления.

Семейство *Streptococcaceae* также показало достоверную сильную положительную связь с симптомами накопления ($r = 0,77$, $p = 0,001$), объясняя 60,6% их вариабельности ($R^2 = 0,606$). Данный результат демонстрирует вклад не только грамотрицательных, но и грамположительных бактерий в развитии

ирритативных симптомов при ДГПЖ.

Для семейств *Staphylococcaceae* (r = 0,51, p = 0,12) и *Moraxellaceae* (r = 0,47, p = 0,07) связь симптомами накопления, несмотря на заметную и умеренную силу соответственно, не достигла уровня статистической значимости. Низкие значения $R^2$ (0,269 и 0,224) для этих семейств свидетельствовало об их менее значимом влиянии на симптомы накопления по сравнению с семействами *Enterobacteriaceae* и *Streptococcaceae*.

Корреляция основных семейств микробиоты в моче у пациентов с ДГПЖ с симптомами опорожнения отличалась меньшей выраженностью и значимостью (Таблица 7). Единственным семейством, продемонстрировавшим статистически значимую связь с симптомами опорожнения при ДГПЖ, оказалось *Moraxellaceae* (r = 0,59, p = 0,02). Сила связи оценивалась как заметная, а доля объясняемой дисперсии составила 35,1% ($R^2$ = 0,351). Этот результат предполагает возможное специфическое влияние представителей данного семейства (например, *Acinetobacter*) на возникновение обструкции у пациентов с ДГПЖ, возможно, через модуляцию локального воспаления.

Для *Staphylococcaceae* была выявлена пограничная значимая тенденция к прямой корреляции с симптомами опорожнения (r = 0,61, p = 0,06). Вклад этого семейства в общую вариабельность выраженности симптомов составил 37,7 % ($R^2$ = 0,377), что указывает на существенное, но не доминирующее участие вышеуказанных бактерий в развитии обструктивных расстройств при ДГПЖ (Таблица 7).

Корреляция *Enterobacteriaceae* (r = 0,49, p = 0,14) и *Streptococcaceae* (r = 0,487, p = 0,11) с симптомами опорожнения имела умеренную силу, но оказалась статистически незначимой. Низкие значения $R^2$ (0,249 и 0,237 соответственно) подтверждают, что вариабельность данных расстройств в значительно меньшей степени ассоциирована с колебаниями численности этих бактерий, чем вариабельность при симптомах накопления (Таблица 7).

### 3.3.2 Ассоциация микробиоты дистального отдела уретры с СНМП у пациентов с ДГПЖ

Взаимосвязь микробиоты уретры с СНМП (симптомы накопления и опорожнения) у пациентов с ДГПЖ представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Корреляционная связь относительной численности бактериальных семейств дистального отдела уретры с выраженностью симптомов накопления и опорожнения у пациентов с ДГПЖ

| Биологическая среда | Семейства бактерий | Симптомы накопления | | Симптомы опорожнения | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента |
| Дистальный отдел уретры | *Staphylococcaceae* | 0,26 | 0,81 | 0,48 | 1,66 |
| | | p = 0,43 | | p = 0,13 | |
| | *Peptostreptococcales -Tissierellales* | 0,47 | 1,93 | 0,59 | 2,65 |
| | | p = 0,07 | | p = 0,02 | |
| | *Steptococcaceae* | 0,57 | 2,09 | 0,30 | 0,94 |
| | | p = 0,06 | | p = 0,37 | |
| | *Corynebacteriaceae* | 0,27 | 0,90 | 0,12 | 0,38 |
| | | p = 0,38 | | p = 0,70 | |
| | *Caulobacteraceae* | 0,50 | 1,82 | 0,28 | 0,93 |
| | | p = 0,10 | | p = 0,37 | |

Результаты линейного регрессионного анализа выявили единственную статистически значимую связь между относительной численностью бактериальных таксонов в микробиоте уретры и выраженностью симптомов опорожнения при ДГПЖ. Была установлена значимая, прямая, заметная корреляция обструкции нижних мочевых путей с относительной численностью

бактерий порядка *Peptostreptococcales-Tissierellales* (r = 0,59; p = 0,02). Регрессионная модель, описывающая эту зависимость, имела вид: y = 14,69 + 2,81x. Следовательно, увеличение относительной численности данного таксона на 1 единицу сопряжено с нарастанием выраженности симптомов опорожнения по шкале IPSS на 2,81 балла. Коэффициент детерминации для данной модели составил $R^2$ = 0,35, что свидетельствует об обусловленности 35,1 % дисперсии симптомов опорожнения у пациентов с ДГПЖ вариабельностью доли *Peptostreptococcales-Tissierellales*. Это указывает на ее высокую прогностическую значимость, а средняя ошибка аппроксимации модели (7,4 %) подтверждает ее адекватность.

Для остальных исследуемых таксонов статистически значимых связей с симптомами опорожнения ДГПЖ выявлено не было. Следует отметить умеренную, но недостоверную ассоциацию для *Staphylococcaceae* (r = 0,48, p = 0,13, $R^2$ = 0,23) и слабые незначимые корреляции для *Streptococcaceae* (r = 0,30, $R^2$ = 0,09), *Caulobacteraceae* (r = 0,28, $R^2$ = 0,08) и *Corynebacteriaceae* (r = 0,12, $R^2$ = 0,01) (Таблица 8).

Анализ связи симптомов накопления с различными семействами микробиоты дистального отдела уретры у пациентов с ДГПЖ не выявил статистически значимых линейных зависимостей при заданном уровне значимости (p > 0,05). Однако были обнаружены выраженные тенденции к положительной корреляции для нескольких таксонов. Наиболее сильную связь демонстрировали *Streptococcaceae* (r = 0,57, p = 0,07). Уравнение регрессии для этой наметившейся зависимости имело вид: y = 11,56 + 1,94x. При этом коэффициент детерминации $R^2$ = 0,32 указывал на то, что доля данного семейства может объяснять до 32,7 % вариабельности симптомов накопления (Таблица 8).

Заметные, но статистически незначимые ассоциации с симптомами накопления также были выявлены для семейств: *Caulobacteraceae* (r = 0,50, p = 0,10, $R^2$ = 0,25), *Peptostreptococcales-Tissierellales* (r = 0,47, p = 0,07, $R^2$ = 0,22). Связь симптомов накопления при ДГПЖ с *Corynebacteriaceae* (r = 0,27, $R^2$ = 0,07) и *Staphylococcaceae* (r = 0,26, $R^2$ = 0,06) была слабой и недостоверной (Таблица 8).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о

дифференцированном характере влияния различных семейств уретральной микробиоты на клинические проявления ДГПЖ. Так, симптомы опорожнения имеют единственный статистически подтвержденный предиктор – присутствие анаэробных бактерий порядка *Peptostreptococcales-Tissierellales* (15 %), чья регрессионная модель обладала высокой объясняющей способностью ($R^2 > 0,35$). В отличие от этого, для симптомов накопления при ДГПЖ характерен полимикробный ассоциативный профиль с ведущей ролью *Streptococcaceae*, *Caulobacteraceae* и *Peptostreptococcales-Tissierellales*, где каждая из ассоциаций, хотя и не достигла формальной значимости, демонстрирует существенный вклад в вариабельность симптоматики ($R^2$ от 0,22 до 0,33). При этом комменсальные таксоны *Corynebacteriaceae* и *Staphylococcaceae* не показали значимой прогностической ценности ни для одного из видов СНМП при ДГПЖ.

### 3.3.3 Ассоциация микробиоты предстательной железы с СНМП у пациентов с ДГПЖ

Взаимосвязь микробиоты предстательной железы с симптомами нижних мочевых путей (симптомы накопления и опорожнения) у пациентов с ДГПЖ представлена в Таблице 9.

Анализ Таблицы 9 выявил выраженные различия в степени ассоциации различных бактериальных семейств, выявленных в предстательной железе с тяжестью симптомов накопления у пациентов с ДГПЖ. Были зафиксированы два ключевых бактериальных таксона – *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteraceae* – чья повышенная относительная численность в ткани предстательной железы имеет статистически значимую и сильную прямую связь с выраженностью симптомов накопления. Так, семейство *Enterobacteriaceae* продемонстрировало наиболее сильную положительную корреляцию ($r = 0,79$; $p = 0,008$). Линейная регрессионная модель ($y = 11,50 + 2,50x$) показала, что относительная численность данного таксона объясняет 62,5 % вариабельности выраженности симптомов накопления ($R^2 = 0,62$). Семейство *Caulobacteraceae* также показало высокую и статистически

значимую прямую связь с симптомами накопления (r = 0,76; p = 0,01). Согласно уравнению регрессии (y = 11,33 + 1,92x), изменения в его относительной численности определяют 59,2 % вариаций в выраженности симптомов накопления ($R^2$ = 0,59) (Таблица 9). Следовательно, полученные данные позволяют рассматривать *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteraceae* как потенциальные микробные маркеры прогрессии симптомов накопления при ДГПЖ.

Таблица 9 – Корреляционная связь относительной численности бактериальных семейств предстательной железы с выраженностью симптомов накопления и опорожнения у пациентов с ДГПЖ

| Биологическая среда | Семейства бактерий | Симптомы накопления | | Симптомы опорожнения | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента |
| Предстательная железа | *Caulobacteraceae* | 0,76 | 2,30 | 0,66 | 2,30 |
| | | p = 0,01 | | p = 0,03 | |
| | *Prevotellaceae* | 0,57 | 2,30 | 0,61 | 2,30 |
| | | p = 0,08 | | p = 0,06 | |
| | *Lachnospiraceae* | 0,35 | 1,62 | 0,34 | 1,56 |
| | | p = 0,12 | | p = 0,13 | |
| | *Bacteroidaceae* | -0,62 | 2,23 | -0,65 | 2,41 |
| | | p = 0,06 | | p = 0,04 | |
| | *Enterobacteriaceae* | 0,79 | 3,65 | 0,64 | 2,39 |
| | | p = 0,008 | | p = 0,04 | |

Связь с симптомами накопления для других исследуемых семейств, обнаруженных в предстательной железе у пациентов с ДГПЖ, не достигла порога статистической значимости (p > 0,05). Была выявлена обратная корреляционная связь заметной силы *Bacteroidaceae* (r = -0,62). Однако эта связь не является

статистически значимой в рамках данного исследования (p = 0,06), что не позволяет сделать однозначный вывод по поводу ассоциации *Bacteroidaceae* с симптомами накопления, несмотря на заметную силу корреляции, хорошее качество построенной регрессионной модели ($R^2$ = 0,38) и низкую ошибку аппроксимации (4,6 %). Семейство *Prevotellaceae* также показало заметную, но незначимую корреляцию с симптомами накопления при ДГПЖ (r = 0,57; p = 0,08), демонстрируя 32,9 % вариативности признака (Таблица 9).

Анализ результатов Таблицы 9 показал, что тяжесть симптомов опорожнения при ДГПЖ ассоциируется не только с объемом железы, но и с дисбиозом, характеризующимся увеличением доли определенных бактериальных семейств. Так, семейство *Caulobacteraceae* показало заметную положительную корреляцию, достигшую статистической значимости (r = 0,66; p = 0,03). Согласно модели линейной регрессии (y = 14,00 + 2,75x), изменения в относительной численности этого таксона объясняли 44,4 % вариабельности в выраженности симптомов опорожнения ($R^2$ = 0,44). В свою очередь, семейство *Enterobacteriaceae* также продемонстрировало статистически значимую заметную прямую связь с симптомами опорожнения при ДГПЖ (r = 0,64; p = 0,04). Регрессионная модель (y = 14,88 + 2,63x) указывала на то, что данный фактор определял 41,8 % вариативности симптоматики ($R^2$ = 0,41). Выявленные ассоциации формируют гипотезу о патологическом влиянии выявленной микробиоты на ДГПЖ: хроническое воспаление, поддерживаемое бактериями, может приводить к отеку, фиброзу стромы и повышению тонуса гладкой мускулатуры простаты и шейки мочевого пузыря, тем самым усугубляя механическую обструкцию. Это открывает перспективы для разработки противовоспалительных и антимикробных стратегий, направленных на патогенетическое звено заболевания.

Обращает на себя внимание обнаруженная значимая обратная зависимость заметной силы между численностью бактерий семейства *Bacteroidaceae,* обнаруженного в предстательной железе, и выраженностью симптомов опорожнения (r = -0,65) (Таблица 9). Уравнение линейной регрессии имело вид: y = 15,77778–3,77778 * x. Значит уменьшение представленности семейства

*Bacteroidaceae* на 3,7 единиц приводит к усилению симптомов опорожнения на 1 балл. Данная прогностическая модель объясняет 42,3 % дисперсии зависимого признака ($R^2$ = 0,42). Ошибка аппроксимации (6,6 %) свидетельствует об удовлетворительном качестве модели. Статистическая значимость связи подтверждена расчетом: $t_{набл} = 2.4 > t_{крит} = 2,3$ (p = 0,04). Таким образом, численность *Bacteroidaceae* может служить дополнительным прогностическим биомаркером, указывающим на повышенный риск развития или усугубления симптомов опорожнения при ДГПЖ.

Для других исследуемых бактериальных семейств статистически значимой связи с симптомами опорожнения мочевого пузыря у пациентов с ДГПЖ не обнаружено, несмотря на наличие положительной тенденции: *Prevotellaceae* (r = 0,61; p = 0,06; $R^2$ = 0,37), *Lachnospiraceae* (r = 0,34; p = 0,13; $R^2$ = 0,12).

Таким образом, полученные результаты убедительно доказывают, что тяжесть СНМП при ДГПЖ ассоциируется не только с ее гиперплазией, но и с качественным составом микробиоты, что расширяет горизонт патогенеза заболевания.

### 3.3.4 Ассоциация микробиоты кишечника с СНМП у пациентов с ДГПЖ

Взаимосвязь микробиоты толстой кишки с СНМП (симптомами накопления и опорожнения) у пациентов с ДГПЖ представлено в Таблице 10. Проведенный анализ линейной связи между относительной численностью основных семейств кишечной микробиоты и выраженностью симптомов накопления у пациентов с ДГПЖ выявил закономерность: корреляции были обратными, что указывает на тенденцию к усилению СНМП при снижении численности анализируемых бактериальных таксонов (Таблица 10). Два семейства продемонстрировали статистически значимую обратную связь с выраженностью симптомов накопления ДГПЖ. Была обнаружена значимая заметная обратная связь семейства *Bifidobacteriaceae* с симптомами накопления ДГПЖ (r = -0,65, p = 0,04). Уравнение

линейной регрессии имело вид: y = 12.50–2.00 * x, и обладало удовлетворительной точностью (ошибка аппроксимации была 6,5 %), что объясняет 43,0 % дисперсии зависимого признака ($R^2$ = 0,43).

Таблица 10 – Корреляционная связь относительной численности бактериальных семейств толстой кишки с выраженностью симптомов накопления и опорожнения у пациентов с ДГПЖ

| Биологическая среда | Семейства бактерий | Симптомы накопления | | Симптомы опорожнения | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента | Коэффициент корреляции (r) | t-критерий Стьюдента |
| Толстая кишка | *Lachnospiraceae* | -0,40 | 1,23 | -0,25 | 1,73 |
| | | p = 0,25 | | p = 0,48 | |
| | *Ruminococcaceae* | -0,24 | 0,71 | - 0,22 | 0,64 |
| | | p = 0,49 | | p = 0,53 | |
| | *Bifidobacteriaceae* | -0,65 | 2,45 | -0,61 | 2,20 |
| | | p = 0,04 | | p = 0,06 | |
| | *Coriobacteriaceae* | -0,02 | 0,07 | -0,42 | 1,33 |
| | | p = 0,94 | | p = 0,22 | |
| | *Bacteroidaceae* | -0,58 | 2,25 | -0,53 | 1,98 |
| | | p = 0,05 | | p = 0,07 | |
| | *Oscillospiraceae* | -0,26 | 0,85 | -0,18 | 0,59 |
| | | p = 0,41 | | p = 0,56 | |

Также была выявлена значимая заметная обратная связь Bacteroidaceae с симптомами накопления при ДГПЖ (r = -0,58), которая находилась на границе уровня значимости (p = 0,05). При этом уравнение регрессии имело вид y = 12.30–1.80 * x, и характеризовалось высокой адекватностью (ошибка аппроксимации 6,3 %), что объясняло 33,8 % вариабельности анализируемых симптомов ($R^2$ = 0,33)

(Таблица 10).

Для остальных семейств статистически значимой линейной зависимости с симптомами накопления установлено не было, несмотря на наблюдаемую обратную тенденцию: *Lachnospiraceae* ($r = -0,40$, $p = 0,25$, $R^2 = 0,16$), *Ruminococcaceae* ($r = -0,24$, $p = 0,49$, $R^2 = 0,06$), *Coriobacteriaceae* ($r = -0,02$, $p = 0,94$, $R^2 = 0,001$), *Oscillospiraceae* ($r = -0,26$, $p = 0,41$, $R^2 = 0,06$) (Таблица 10).

Таким образом, результаты указывают на избирательный характер связи между составом микробиоты толстой кишки и симптомами накопления ДГПЖ. Значимые ассоциации выявлены только для семейств *Bifidobacteriaceae* и *Bacteroidaceae*. При этом *Bifidobacteriaceae* продемонстрировали наиболее сильную и статистически надёжную обратную зависимость, что позволяет рассматривать их как потенциально ключевое микробное семейство, ассоциированное с ослаблением симптомов накопления (высокий коэффициент детерминации – 43 % подчёркивает важность этого фактора).

Исследование линейной зависимости между симптомами опорожнения при ДГПЖ и составом микробиоты толстой кишки показало, что все корреляции имели обратный характер, однако ни одна не достигла статистической значимости ($p < 0,05$) (Таблица 10). Это указывает на отсутствие выраженной прямой линейной связи между относительной численностью отдельных таксонов и степенью обструкции. Лишь два семейства – *Bifidobacteriaceae* ($p = 0,06$) и *Bacteroidaceae* ($p = 0,07$) – продемонстрировали тенденцию к приближению к критическому уровню значимости и заметную обратную связь по шкале Чеддока. Регрессионные модели для этих таксонов показали лучшую объясняющую способность ($R^2 = 0,37$ и $R^2 = 0,28$), а средняя ошибка аппроксимации (~7,4 %) подтвердила их адекватность, указывая на потенциальную роль этих микроорганизмов в развитии симптомов опорожнения. Для семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Oscillospiraceae* коэффициент детерминации оказался крайне низким ($R^2 < 0,065$), что означает практически полное отсутствие влияния их численности на выраженность симптомов. Полученные данные, особенно пограничные значения для бифидобактерий и бактероидов, формируют гипотезу о нелинейном характере

связи микробиоты кишки с симптомами опорожнения, опосредованном системным воспалением или метаболическими нарушениями, либо требующем учёта межтаксонных взаимодействий.

# ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДГПЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Всем пациентам групп 1 и 2 по показаниям выполняли хирургическое лечение ДГПЖ в объеме ТУР предстательной железы. За 1 сутки до выполнения операции всем пациентам наблюдаемой когорты назначалась антимикробная терапия. Пациенты группы 1а получали таргетную антимикробную терапия на основе полученных результатов 16S рРНК-секвенирования, которая включала левофлоксацин 500 мг/сут (7 дней с предоперационным началом) в виде монотерапии при низком титре комменсалов (*Lactobacillaceae, Corynebacteriaceae*), в сочетании с синбиотиком (12 дней) – при выявлении 1–2 условно-патогенных семейств (*Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae*), и с добавлением метронидазола (1000 мг/сут 3 дня) – при микст-инфекции (*Enterobacteriaceae* + *Caulobacteraceae*), анаэробах (*Peptostreptococcales-Tissierellales, Veillonellaceae, Prevotellaceae*) или >3 патогенах. Пациенты групп 1б и 2 получали стандартную терапию: левофлоксацин 500 мг/сут (по схеме клинических рекомендаций).

Сравнение пациентов в зависимости от длительности операции представлено на Рисунке 28.

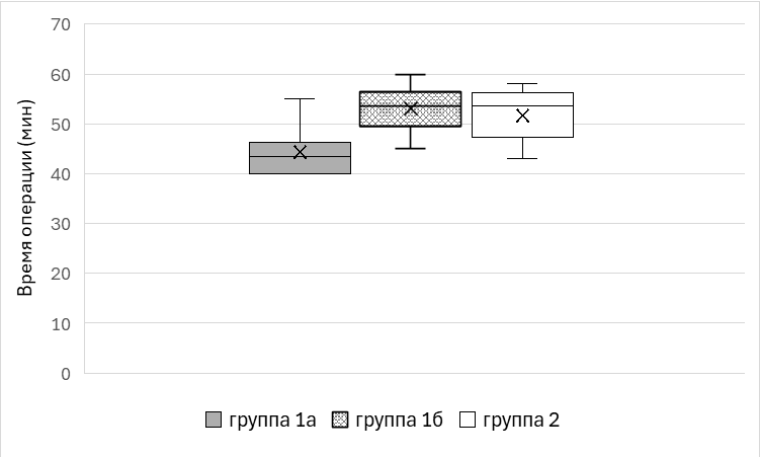


Рисунок 28 – Сравнение исследуемых групп пациентов в зависимости от длительности операции

Медиана длительности операции у пациентов группы 1а составила 44,0 мин (Q1–Q3: 40,0–48,5; размах 40,0–55,0), у пациентов группы 1б – 53,5 мин (Q1–Q3: 49,5–56,5; размах 45,0–60,0), у пациентов группы 2 – 53,5 мин (Q1–Q3: 47,5–56,3; размах 43,0–58,0). Таким образом, у пациентов группы 1а отмечалась наименьшая продолжительность операции по сравнению с группами 1б (на 19,6 %; p = 0,001) и 2 (на 16,4 %; p = 0,006). Значимых различий по критерию «продолжительность операции» между группами 1б и 2 получено не было (p = 0,78; критерию Манна–Уитни с поправкой на множественные сравнения) (Рисунок 28). Выявленное преимущество группы 1а обусловлено отсутствием выраженного воспалительного компонента тканей в зоне вмешательства, что облегчало визуализацию во время операции и снижало кровоточивость.

Из интраоперационных осложнений среди пациентов выбранной когорты мы наблюдали кровотечение во время операции (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение групп пациентов по частоте интраоперационных осложнений

| Вид осложнения | Группы пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | 1а (n = 22) | 1б (n = 22) | 2 (n = 58) |
| Интраоперационное кровотечение (n; %) | 1 (4,5 %) | 2 (9,1 %) | 4 (6,9 %) |
| $\chi 2$ | 0,35 | | |
| p | 0,83 | | |

Всего было зарегистрировано 7 (6,8 %) случаев интраоперационного кровотечения. Наиболее высокий относительный показатель по данному критерию был отмечен в группе 1б (9,1 %), что вдвое превышает значения группы 1а (4,5 %) и выше, чем в группе 2 (6,9 %). Однако статистический анализ подтвердил, что различия между группами не являются значимыми ($\chi^2$; p = 0,83)

ТУР-синдром, как одно из частых интраоперационных осложнений при ТУР-

предстательной железы, ни у одного пациенты из исследуемых групп зафиксирован не был.

Наиболее частыми ранними осложнениями после ТУР предстательной железы были жжение в уретре, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и дизурия (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота и структура ранних послеоперационных осложнений после ТУР-предстательной железы у пациентов групп 1 и 2

| Вид осложнений | Группы пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | 1а (n = 22) | 1б (n = 22) | 2 (n = 58) |
| Жжение в уретре | 9 (40,9 %) | 16 (72,7 %) | 41 (70,6 %) |
| | $\chi2 = 6,98$; p = 0,03 | | |
| Гематурия | - | 1 (4,5 %) | 3 (5,1 %) |
| | $\chi2 = 0,01$; p = 0,90 | | |
| Инфекция мочевыводящих путей | 3(13,6 %) | 9 (40,9 %) | 25 (43,1 %) |
| | $\chi2 = 6,25$; p = 0,04 | | |
| Острая задержка мочи после удаления уретрального катетера | 1 (4,5 %) | 2 (9,1 %) | 5 (8,6 %) |
| | $\chi2 = 0,45$; p = 0,79 | | |
| Тампонада мочевого пузыря | - | - | 1 (1,7 %) |
| | - | | |
| Дизурия | 3 (13,6 %) | 10 (45,4 %) | 28 (48,2 %) |
| | $\chi2 = 8,28$; p = 0,01 | | |
| Эпидидимит | - | 2 (9,1 %) | 6 (10,3 %) |
| | $\chi2 = 0,004$; p = 0,94 | | |

Жжение в уретре реже всего встречалась в группе 1а (40,9 %), тогда как в

группах 1б и 2 – значительно выше (72,7 % и 70,6 % соответственно; $\chi^2 = 6,98$; $p = 0,03$), что доказывает влияние целенаправленной предоперационной антимикробной терапии на развитие этого осложнения. Уровень ИМП был минимальным в группе 1а (13,6 %), выше в 1б (40,9 %) и максимальным в группе 2 (43,1 %; $\chi^2 = 6,25$; $p = 0,04$). Умеренная корреляция ($V = 0,24$) подтверждает эффективность предоперационной санации с учетом профиля микробиоты для профилактики инфекционных осложнений. Случаев эпидидимита в группе 1а зарегистрировано не было, тогда как в контрольных группах их частота составила 9,1 % и 10,3 % соответственно. Однако выявленные различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,94$). Частота дизурии в группе 1а составила 13,6 %, тогда как в группах 1б и 2 – 45,4 % и 48,2 % соответственно ($\chi^2 = 8,28$; $p = 0,01$; $V = 0,28$). Таким образом, целенаправленная коррекция микробиоты в предоперационном периоде может рассматриваться как значимый фактор, влияющий на частоту ИМП, дизурии и рези в уретре.

Таким образом, описанная выше взаимосвязь позволяет считать, что целенаправленная коррекция микробиоты нижних мочевыводящих путей в предоперационном периоде может рассматриваться как значимый фактор, влияющий на частоту возникновения ранних осложнений таких как ИМП, дизурия, резь в уретре.

После выполнения ТУР предстательной железы уретральный катетер всем пациентам удалялся на 3–4 сутки.

Медиана длительности пребывания в стационаре у пациентов группы 1а составила 5,0 дней (Q1–Q3: 4,5–6,0; вариация 4,0–7,0). У пациентов группы 1б медиана составила 6,5 дней (Q1–Q3: 5,2–8,0; вариация 4,0–10,0), у пациентов группы 2 – 7,0 дней (Q1–Q3: 6,0–7,8; вариация 5,0–10,0) (Рисунок 29). При попарном сравнении длительность госпитализации была статистически значимо меньше в группе 1а по сравнению с группой 1б ($p = 0,002$) и группой 2 ($p = 0,001$). Статистически значимой разницы по показателю «длительность госпитализации» между группами 1б и 2 получено не было ($p = 0,98$; критерий Манна–Уитни с поправкой на множественные сравнения).

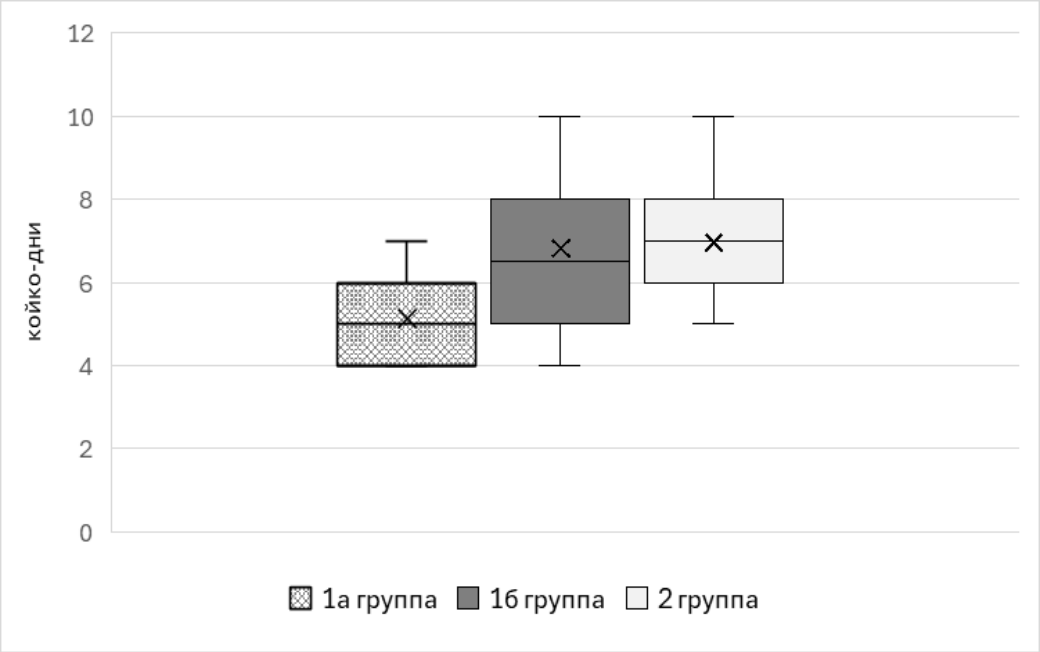


Рисунок 29 – Показатели длительности госпитализации в наблюдаемых группах

Таким образом, применение высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК для предоперационного определения микробиоты нижних мочевыводящих путей с последующей целенаправленной антимикробной терапией является эффективным методом, позволяющим не только снизить частоту ранних инфекционно-воспалительных осложнений, но и статистически значимо (p = 0,001) сократить длительность госпитализации на 26,8 %. Полученные данные обосновывают клиническую и экономическую целесообразность использования технологии высокопроизводительного секвенирования в стандарте предоперационной подготовки пациентов перед ТУР предстательной железы.

В Таблице 13 представлен сравнительный анализ отдаленных осложнений у пациентов групп 1 и 2. Наиболее выраженные различия были выявлены по признаку «инфекция мочевых путей»: в группе 1а ее частота составила 9,1 %, что более чем в 3 раза ниже, чем в группе 1б (31,8 %), и в 4 раза ниже, чем в группе 2 (37,9 %). Различия достигли пограничного уровня значимости (p = 0,05), а коэффициент Крамера V=0,24 указывает на умеренную корреляцию между целенаправленной антимикробной терапией и снижением риска инфекционных осложнений через 1 месяц после ТУР.

Таблица 13 – Частота и структура отдаленных послеоперационных осложнений после ТУР-предстательной железы у пациентов групп 1 и 2

| Вид осложнений | Группы пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | 1а (n = 22) | 1б (n = 22) | 2 (n = 58) |
| Недержание мочи | 1 (4,5 %) | 3 (13,6 %) | 8 (13,8 %) |
| | $\chi2 = 1,40$; $p = 0,49$ | | |
| Ретроградная эякуляция | 7 (33,3 %) | 8 (36,4 %) | 25 (43,1 %) |
| | $\chi2 = 1,34$; $p = 0,51$ | | |
| Инфекция мочевых путей | 2 (9,1 %) | 7 (31,8 %) | 22 (37,9 %) |
| | $\chi2 = 5,90$; $p = 0,05$ | | |
| Контрактура шейки мочевого пузыря | - | 1 (4,5 %) | 4 (8,6 %) |
| | $\chi2 = 1,78$; $p = 0,67$ | | |
| Хроническая тазовая боль | 1 (4,5 %) | 4 (18,2 %) | 17 (29,3 %) |
| | $\chi2 = 5,97$; $p = 0,05$ | | |

Частота хронической тазовой боли также демонстрирует четкую закономерность: минимальные значения в группе 1а (4,5 %), промежуточные в 1б (18,2 %) и максимальные в группе 2 (29,3 %). Различия статистически значимы ($p = 0,05$), коэффициент Крамера $V = 0,24$ (Таблица 13).

Такие осложнения, как недержание мочи, ретроградная эякуляция, контрактура шейки мочевого пузыря, не зависели от коррекции микробиоты нижних мочевыводящих путей в предоперационном периоде ($p > 0,05$) и определялись преимущественно техническими аспектами операции и анатомическими особенностями пациентов.

Таким образом, применение секвенирования гена 16S рРНК для идентификации микробиоты и последующая целенаправленная антимикробная терапия позволяют не только улучшить ближайшие результаты операции, но и значимо снизить риск послеоперационных осложнений, связанных с персистенцией воспалительного процесса.

На основании проведенного исследования разработан 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 (Рисунок 30).




Рисунок 30 – 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

**Клиническое наблюдение.**

Пациент: К., 62 года, обратился к урологу с жалобами на затруднение мочеиспускания, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание (до 10–12 раз в сутки), ноктурию до 3–4 раз за ночь, прерывистую струю мочи. Указанные симптомы беспокоили пациента в течение последних 3 лет, за последние 6 месяцев отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния.

Предшествующая консервативная терапия (α-адреноблокаторы, фитопрепараты) была неэффективной.

Данные клинического обследования показали: при оценке симптомов по шкале IPSS суммарный балл составил 29 (симптомы опорожнения – 17 баллов, симптомы накопления – 12 баллов). Качество жизни (QoL) пациент оценил в 5 баллов (в целом неудовлетворительное). Урофлоуметрия: максимальная скорость мочеиспускания (Qmax) – 7,2 мл/с, средняя скорость мочеиспускания (Qav) – 3,8 мл/с, время мочеиспускания – 52 секунды, время ожидания начала мочеиспускания – 28 секунд. Объем выделенной мочи – 185 мл. По данным ультразвукового исследование: объем предстательной железы – 64 см³ (5,2×4,8×4,5 см). Контуры железы ровные, четкие, структура неоднородная за счет гиперэхогенных участков диаметром до 2 мм. Остаточная моча – 110 мл.

Лабораторные данные: общий анализ мочи без патологических изменений. Посев мочи на микрофлору – роста микроорганизмов не выявлено. Уровень ПСА общего – 4,8 нг/мл.

В связи с повышенным ПСА пациенту была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: злокачественных изменений и атипичных клеток в предстательной железе не выявлено. Гистологическая картина соответствует доброкачественной гиперплазии предстательной железы с признаками хронического воспаления.

Таким образом, пациенту К. был установлен клинический диагноз: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы с признаками инфравезикальной обструкции тяжелой степени. Хронический абактериальный простатит IIIb.

Микробиологическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК позволило выявить в образце мочи доминирующие бактериальные семейства (относительная представленность >5 %): *Enterobacteriaceae* – 48,2 %, *Caulobacteraceae* – 23,5 %, *Streptococcaceae* – 12,4 %, *Staphylococcaceae* – 6,8 %. Доля семейства *Lactobacillaceae* составляла менее 1,0 %, что свидетельствовало о выраженном дисбиозе с преобладанием условно-

патогенной флоры. В соскобе из дистального отдела уретры выявлено 12 бактериальных семейств. Доминирующими семействами являлись: *Peptostreptococcales-Tissierellales* – 38,5 %, *Staphylococcaceae* – 24,3 %, *Caulobacteraceae* – 15,2 %, *Corynebacteriaceae* – 8,7 %, *Streptococcaceae* – 6,4 %. В ткани предстательной железы выявлено 17 бактериальных семейств. Доминирующими семействами (относительная представленность >5 %) являлись: *Caulobacteraceae* – 28,6 %, *Enterobacteriaceae* – 22,4 %, *Prevotellaceae* – 14,3 %, *Lachnospiraceae* – 9,8 %, *Bacteroidaceae* – 6,2 %, *Peptostreptococcales-Tissierellales* – 5,8 %. Особого внимания заслуживало обнаружение в ткани простаты кишечных комменсалов (*Lachnospiraceae, Bacteroidaceae*), что подтверждает наличие бактериальной транслокации из кишечника, а также высокое содержание *Caulobacteraceae* и *Enterobacteriaceae* – семейств, ассоциированных с тяжестью симптомов нижних мочевыводящих путей. В образце кала у пациента К. было выявлено 24 бактериальных семейства. Основными семействами являлись: *Lachnospiraceae* – 32,4 %, *Ruminococcaceae* – 18,7 %, *Bacteroidaceae* – 12,5 %, *Bifidobacteriaceae* – 4,2 %, *Coriobacteriaceae* – 2,8 %.

Учитывая доминирование в микробиоте мочи, уретры и простаты семейств *Enterobacteriacea*e и *Caulobacteraceae* – семейств, ассоциированных с высоким риском инфекционных осложнений и хронической тазовой боли в послеоперационном периоде пациенту была назначена антимикробная терапия: назначения левофлоксацина (500 мг перорально 1 раз в сутки за 24 часа до ТУР курсом 7 дней) в сочетании с синбиотиком «Энтеролактис Фибра» (по 1 флакону 1 раз в сутки во время обеда в течение 12 дней). Так как в исследуемых биотопах были обнаружены анаэробные таксоны (*Peptostreptococcales-Tissierellales*, *Prevotellaceae*), то дополнительно был назначен метронидазол 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5–7 дней.

Хирургическое лечение ДГПЖ: под спинальной анестезией выполнена ТУР предстательной железы. Продолжительность операции составила 42 минуты. Интраоперационных осложнений (кровотечение, ТУР-синдром) не отмечено. При гистологическом исследовании резецированной ткани предстательной железы

выявлена доброкачественная гиперплазия железистого и стромального компонентов предстательной железы с признаками хронического воспаления умеренной степени выраженности.

В послеоперационном периоде уретральный катетер был удален на 3-и сутки после операции. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось сразу после удаления катетера, струя мочи была хорошего напора. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не зафиксировано: резь в уретре отсутствовала, дизурических расстройств не отмечено, гематурии не было, признаков инфекции мочевыводящих путей (лихорадка, лейкоцитурия, бактериурия) не выявлено. Длительность госпитализации составила 4 дня.

При контрольном обследовании через 1 месяц после операции пациент отмечает значительное улучшение качества жизни. Жалоб на жжение в уретре, боль над лоном, недержание мочи или ретроградную эякуляцию пациент не предъявляет. Оценка по шкале IPSS – 8 баллов (легкая степень симптомов). QoL – 1 балл (в целом удовлетворен состоянием). По данным урофлоуметрии: Qmax – 18,5 мл/с, Qav – 10,2 мл/с, время мочеиспускания – 32 секунды. Объем выделенной мочи – 210 мл. По данным УЗИ предстательная железа не увеличена, структура ее диффузно неоднородная, эхогенность средняя, ТУР-дефект 19 мм, остаточная моча – 15 мл.

Данный клинический случай демонстрирует эффективность персонализированной предоперационной подготовки к хирургическому лечению ДГПЖ, которая опиралась на секвенирование 16S рРНК четырех биотопов (моча, уретра, простата, кал) и таргентной антимикробной профилактике с учетом выявленной микробиоты. Таким образом, у пациента с высоким риском (доминирование *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteraceae* в моче и простате, высокая представленность *Peptostreptococcales-Tissierellales* в уретре, кишечный дисбиоз) комбинированная антимикробная терапия позволила избежать инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде и достичь благоприятных отдаленных результатов через 1 месяц после ТУР предстательной железы.

# ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ДГПЖ остается одним из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин старшего возраста, существенно снижая качество жизни пациентов и требуя хирургического лечения при прогрессировании симптомов нижних мочевыводящих путей и развитии осложнений [51, 111]. ТУР предстательной железы, являясь «золотым стандартом» оперативного лечения ДГПЖ [1, 34], сопровождается риском развития интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений, среди которых ведущее место занимают инфекционно-воспалительные процессы, дизурические расстройства и болевой синдром [22, 58, 90].

В последние десятилетия парадигма представлений о микробиоте урогенитального тракта претерпела кардинальные изменения. Развитие и внедрение молекулярно-генетических методов исследования, в первую очередь высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК, позволило отказаться от устаревшей концепции стерильности предстательной железы и нижних мочевыводящих путей [31, 104, 113]. Стало очевидным, что в норме и при патологии данные биотопы колонизированы сложными полимикробными сообществами, играющими важную роль в поддержании локального гомеостаза и модуляции воспалительных реакций.

Для реализации поставленной цели и решения сформулированных задач были проанализированы данные комплексного клинико-лабораторного обследования и хирургического лечения 102 пациентов с ДГПЖ, находившихся на лечении в урологическом отделении. Все пациенты были разделены на 2 группы: пациентам группы 1 (n = 44) выполняли исследование микробиоты, пациентам группы 2 (n = 58) – микробиоту не исследовали.

В центре внимания данного исследования находились пациенты с верифицированным диагнозом ДГПЖ, имеющие клинически значимые симптомы нижних мочевых путей (симптомы накопления и опорожнения), имеющие ПСА > 4 нг/мл (что служило показанием для трансректальной биопсии

предстательной железы для исключения ЗНО, получения ткани предстательной железы и возможности исследовать микробиоту в ней) и нуждающиеся в хирургическом лечении – ТУР предстательной железы. На первом этапе исследования проводили комплексное урологическое обследование пациентов, включающее оценку симптомов нижних мочевыводящих путей по шкале IPSS, определение качества жизни (QoL), урофлоуметрию, ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема и объема остаточной мочи, а также стандартные лабораторные методы (общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору). На втором этапе пациентам группы 1 проводилось углубленное микробиологическое исследование с использованием метода высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК (Патент № 2830876 C1 Российская Федерация). Исследовались четыре биологических образца от каждого пациента: моча, дистальный отдел уретры (соскоб), ткань предстательной железы (биоптат, полученный во время операции) и кал. Данный подход позволил впервые провести сравнительный анализ микробиоты всех четырех биотопов в рамках одного исследования и оценить их взаимосвязь с клиническими проявлениями ДГПЖ и послеоперационными осложнениями. На третьем этапе (после завершения микробиологического анализа) все пациенты группы 1 были распределены на две подгруппы в зависимости от тактики предоперационной подготовки. В группу 1а вошли 22 пациента, которым проводилась целенаправленная терапия с учетом выявленной микробиоты на основании результатов секвенирования гена 16S рРНК. Пациенты получали таргентную терапию, подобранную с учетом чувствительности выявленных доминирующих бактериальных семейств (Рисунок 30). Группу 1б составили 22 пациента, получавшие стандартную предоперационную антимикробную терапию фторхинолонами (500 мг/сут) без учета данных секвенирования. Группа 2, включающая 58 пациентов, также получали стандартную терапию фторхинолонами (500 мг/сут), что соответствует традиционному подходу к предоперационной подготовке при ТУР предстательной железы. Важно отметить, что группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям: возрасту, выраженности симптомов по шкале IPSS,

качеству жизни (QoL), объему предстательной железы, объему остаточной мочи и показателям урофлоуметрии ($p > 0,05$), что обеспечило корректность последующего сравнительного анализа.

Для оценки клинической эффективности разработанного подхода анализировались следующие параметры: интраоперационные осложнения (кровотечение, ТУР-синдром), ранние послеоперационные осложнения (резь в уретре, гематурия, инфекция мочевыводящих путей, острая задержка мочи после удаления катетера, тампонада мочевого пузыря, дизурия, эпидидимит), поздние послеоперационные осложнения через 1 месяц после операции (недержание мочи, ретроградная эякуляция, инфекция мочевыводящих путей, контрактура шейки мочевого пузыря, хроническая тазовая боль). Также оценивались продолжительность операции и длительность госпитализации.

Особое внимание в нашей работе уделялось микробиологическим находкам. Полученные данные в ходе настоящего диссертационного исследования позволили окончательно опровергнуть устаревшую парадигму о стерильности предстательной железы и доказать наличие в ней резидентного микробного сообщества, представленного более чем 30 бактериальными семействами. Доминирующими таксонами в ткани простаты являются *Caulobacteraceae* и *Prevotellaceae*, при этом значительную долю составляют комменсалы толстой кишки (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*) и условно-патогенные семейства (*Enterobacteriaceae*). Выявление в биоптатах простаты микроорганизмов, не типичных для млекопитающих (*Solirubrobacteraceae, Marinococcaceae, Candidatus_Nomurabacteria, Saccharimonadales, Rokubacteriales*) свидетельствует о формировании в предстательной железе уникальной экологической ниши со специфическими условиями существования.

Полученные данные демонстрируют специфические изменения микробного состава мочи у пациентов с ДГПЖ. В группе исследования микробиота характеризовалась преобладанием семейств *Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae* и *Moraxellaceae*. Наблюдаемое уменьшение доли протективных бактерий, в частности *Lactobacillaceae*, при одновременном увеличении

численности условно-патогенных таксонов свидетельствует о развитии дисбиотического состояния. Значительное обилие *Enterobacteriaceae* (включая *E. coli*) и *Enterococcaceae* ассоциировано с персистирующим воспалительным процессом в предстательной железе, что, вероятно, вносит вклад в прогрессирование СНМП. Кроме того, идентификация анаэробных семейств (*Peptostreptococcus-Tissierellales, Prevotellaceae, Veillonellaceae*) в моче, обычно аэробной среде, может быть следствием нарушения уродинамики вследствие обструкции, вызванной ДГПЖ, что создает условия для формирования биопленок и локальной гипоксии.

Анализ микробиоты толстой кишки показал, что основу кишечного микробиома пациентов группы 1 составляют семейства *Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Coriobacteriaceae и Bifidobacteriaceae.* Хотя общая структура микробного сообщества кишки соответствовала здоровому профилю, в нём был обнаружен дисбаланс: наблюдалось снижение доли функционально важных семейств: *Coriobacteriaceae* (регуляторы метаболизма холестерина и стероидов) и *Akkermansiaceae* (защитники стенки кишки). Микробиота дистального отдела уретры у исследуемой группы пациентов характеризуется значительным разнообразием с преобладанием кишечно-ассоциированных и анаэробных семейств (*Staphylococcaceae, Peptostreptococcales-Tissierellales, Corynebacteriaceae, Caulobacteraceae, Streptococcaceae*), что отражает состояние дисбиоза и создает предпосылки для поддержания хронического воспаления.

При сопоставлении с мировыми данными, проведенный нами анализ микробиоты (простаты, мочи, кишечника и уретры) у пациентов с ДГПЖ, является одним из первых комплексных исследований подобного масштаба, выполненных в отечественной урологической практике. В связи с этим представляет особый интерес сопоставление полученных данных с результатами других исследователей. Международная исследовательская группа под руководством Antonio C.H. Mariotti (2023) продемонстрировала, что микробиота мочи у пациентов с ДГПЖ ассоциирована с клинико-патологическими параметрами, включая объем простаты и уровень ПСА [115]. Авторы показали, что больший объем предстательной железы

коррелирует с более низкой относительной численностью Streptococcus, тогда как более высокий уровень ПСА ассоциирован с повышенным содержанием *Lactobacillus* [115]. В нашем исследовании мы не только подтвердили наличие значимых ассоциаций между составом микробиоты простаты и клиническими параметрами ДГПЖ, но и существенно расширили эти наблюдения, выявив корреляционные связи между конкретными бактериальными семействами и выраженностью симптомов нижних мочевыводящих путей. Доказано, что семейства *Enterobacteriaceae* и *Caulobacteraceae* являются независимыми микробными маркерами прогрессии как симптомов накопления ($r = 0,79$ и $r = 0,76$ соответственно), так и симптомов опорожнения ($r = 0,64$ и $r = 0,66$ соответственно) симптомов ДГПЖ. При этом *Enterobacteriaceae* продемонстрировали наиболее сильную связь с симптомами накопления, объясняя 62,5 % их вариабельности ($R^2 = 0,625$; $p = 0,008$), а *Caulobacteraceae* – с симптомами опорожнения, объясняя 44,4 % вариабельности ($R^2 = 0,444$; $p = 0,03$). Выявлена также протективная роль *Bacteroidaceae*, имеющих обратную корреляцию с симптомами опорожнения ($r = -0,65$; $p = 0,04$). Полученные данные существенно расширяют современные представления о патогенезе ДГПЖ, демонстрируя, что тяжесть клинических проявлений заболевания ассоциирована не только с объемом гиперплазированной ткани, но и с качественным составом микробиоты.

В микробиоте мочи наиболее сильные прямые связи с симптомами накопления продемонстрировали семейства *Enterobacteriaceae* ($r = 0,84$; $p = 0,003$) и *Streptococcaceae* ($r = 0,77$; $p = 0,001$), объясняющие более 60 % вариабельности симптомов накопления. Симптомы опорожнения достоверно коррелировали только с *Moraxellaceae* ($r = 0,59$; $p = 0,02$). В микробиоте уретры выявлена значимая прямая связь симптомов опорожнения с порядком *Peptostreptococcales-Tissierellales* ($r = 0,59$; $p = 0,02$).

Продолжая обсуждение, стоит упомянуть, что Chen J. et al. (2024) описали механизмы влияния дисбиоза кишечника на воспаление простаты [110]. Метаболиты микробиоты – короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) – защищают кишечный барьер и подавляют воспаление. Однако при дисбиозе

уровень SCFA снижается, что нарушает целостность барьера и ведет к транслокации бактерий, провоцирующей воспалительный процесс в предстательной железе [110]. В обзоре Russo G.I. et al. (2023) подчеркивалось, что «модификации микробиоты кишки могут влиять на здоровье простаты опосредованно, через активацию иммунной системы и продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, IL-23, TNF-альфа и IFN-гамма, которые способствуют поддержанию воспалительного состояния» [109]. Авторы также указывали на существование оси «кишечник–простата», что полностью согласуется с полученными нами данными: высокий процент совпадения кишечных комменсалов (*Lachnospiraceae, Prevotellaceae* и *Enterobacteriaceae*) в биоптатах предстательной железы. Более того, в микробиоте толстой кишки обнаружены значимые обратные связи ирритативных симптомов с *Bifidobacteriaceae* (r = -0,65; p = 0,04) и *Bacteroidaceae* (r = -0,58; p = 0,05), что косвенно указывает на протективную роль данных семейств и подтверждает наличие оси «кишка-простата» в патогенезе заболевания.

Не менее важным аспектом нашего исследования стала оценка клинической эффективности разработанного подхода. Клиническая часть данного диссертационного исследования убедительно доказала эффективность разработанного подхода к персонализированной предоперационной подготовке пациентов с ДГПЖ. Применение целенаправленной антимикробной терапии с учетом результатов секвенирования гена 16S рРНК позволило статистически значимо снизить частоту ранних послеоперационных осложнений: инфекции мочевыводящих путей – в 3–4 раза (13,6 % в группе 1а против 40,9–43,1 % в группах 1б и 2; p = 0,04), жжение в уретре – на 30–32 % (40,9 % в группе 1а против 70,6–72,7 % в группах 1б и 2; p = 0,03) и дизурии – в 3–4 раза (в группе 1а - 13,6 % против 45,4–48,2 % в группах 1б и 2; p = 0,01). Выявлена умеренная корреляционная связь между тактикой предоперационной подготовки и развитием указанных осложнений (коэффициент Крамера V = 0,24–0,28).

Важно подчеркнуть, что положительный эффект персонализированной предоперационной подготовки отражался на течении позднего

послеоперационного периода: через 1 месяц в группе 1а зафиксировано достоверное снижение инфекции мочевыводящих путей (9,1 % против 31,8–37,9 %; p = 0,05) и хронической тазовой боли (4,5 % против 18,2–29,3 %; p = 0,05). Умеренная корреляционная связь (V = 0,24) подтверждает долгосрочный эффект подхода. Осложнения, не связанные с инфекцией (недержание мочи, ретроградная эякуляция, контрактура шейки мочевого пузыря), не имели значимых различий между группами (p > 0,05), что подтверждает их техническую обусловленность.

Важно отметить, что в современной литературе активно обсуждается роль микробиоты в развитии послеоперационных осложнений. Попков Д.К. и соавт. (2025) в своем исследовании пострезекционного синдрома простаты убедительно доказывают, что «микробиота – важный фактор патогенеза осложнений оперативного лечения аденомы простаты», и предлагают включать показатели микробиоты толстой кишки в шкалу прогнозирования риска осложнений ДГПЖ [41]. Наше исследование не только подтверждает этот тезис, но и впервые демонстрирует, что персонализированная предоперационная коррекция микробиоты, сформированная на основе данных высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК, позволяет статистически значимо снизить частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Завершая обсуждение клинических результатов, следует сказать, что 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

ДГПЖ Подводя итог проведенному исследованию, можно с уверенностью сказать, что в работе решена важная научно-практическая задача: на основании комплексного изучения микробиоты урогенитального тракта методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК разработан и внедрен персонализированный подход к предоперационной подготовке пациентов с ДГПЖ. Впервые в отечественной практике проведен одновременный анализ четырех биотопов (мочи, уретры, ткани предстательной железы и кала) у одной когорты пациентов, что позволило преодолеть ограничения стандартных культуральных методов и получить целостную картину микробного пейзажа.

Полученные данные наглядно продемонстрировали несостоятельность устаревшей концепции стерильности предстательной железы. Было доказано наличие в ней уникального резидентного сообщества, представленного более чем 30 бактериальными семействами, среди которых доминируют Caulobacteraceae и Prevotellaceae. Кроме того, установлена тесная взаимосвязь между выраженностью симптомов нижних мочевыводящих путей и конкретными таксонами: например, Enterobacteriaceae и Caulobacteraceae выступили независимыми микробными маркерами прогрессии как симптомов накопления, так и симптомов опорожнения. Это существенно расширяет современные представления о патогенезе ДГПЖ, доказывая, что тяжесть клинических проявлений заболевания ассоциирована не только с объемом гиперплазированной ткани, но и с качественным составом микробиоты.

Разработанный и внедренный персонализированный подход к предоперационной подготовке, основанный на результатах секвенирования, позволил отказаться от шаблонного назначения фторхинолонов в пользу таргетной антимикробной терапии. Это обеспечило достоверное снижение частоты ранних послеоперационных осложнений (инфекции мочевыводящих путей, рези в уретре и дизурии – в 3–4 раза; $p < 0,05$) и улучшило течение позднего послеоперационного периода, в частности, снизив частоту хронической тазовой боли через месяц после

операции. Помимо выраженного клинического эффекта, предложенная тактика позволила оптимизировать экономические затраты за счет сокращения продолжительности операции и сроков госпитализации пациентов более чем на четверть ($p = 0,001$).

Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие урологии, расширяют фундаментальные представления о роли микробиоты в патогенезе заболеваний предстательной железы, ДГПЖ в частности, и подтверждают существование оси «кишка-простата». Работа открывает широкие перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины. Дальнейшее изучение механизмов влияния микробиоты на ткань простаты создаст предпосылки для разработки принципиально новых пробиотических и метабиотических подходов к коррекции дисбиотических нарушений, а также поиска новых терапевтических мишеней для лечения ДГПЖ, профилактики ее осложнений и снижения рисков антибиотикорезистентности.

# ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ДГПЖ доминирующими таксонами в предстательной железе являются *Caulobacteraceae* и *Prevotellaceae* (при наличии резидентной микробиоты предстательной железы, представленных 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).

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

# 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 *Caulobacteraceae* (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.

# ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в диссертационной работе, подтверждают перспективность использования высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК для анализа микробиоты мочи, предстательной железы, дистального отдела уретры, толстой кишки у пациентов с ДГПЖ, в том числе и для подбора персонализированной антибактериальной терапии. Перспективным направлением является проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований с включением большего количества пациентов для подтверждения полученных результатов и стандартизации метода.

Малоизученным остаётся вопрос изучения микробиоты у пациентов с различными заболеваниями предстательной железы (хронический простатит, рак предстательной железы).

Представляет интерес изучение связи между дисбиозом нижних мочевыводящих путей и уровня провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ) в сыворотке крови, секрете простаты и ткани предстательной железы. Так как выявление специфических иммунологических маркеров, ассоциированных с определенными таксонами, позволит разработать таргетные подходы к иммуномодуляции.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ИКР – интерквартильный размах

ИМП –инфекции мочевыводящих путей

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДГТ – дигидротестостерон

ЛПС – липополисахариды

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы

ТУР – трансуретральная резекция (предстательной железы)

УЗИ – ультразвуковая диагностика

E. coli – *Escherichia coli* (кишечная палочка)

IFN-γ – интерферон гамма

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

IPSS – Международная система оценки симптомов простаты

NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа,

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа

Twait – время ожидания мочеиспускания

SCFA – короткоцепочечные жирные кислоты

Qmax – максимальная скорость потока мочи

QoL – качество жизни

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаимов, О. В. Сравнительная оценка хирургических и малоинвазивных методов лечения ДГПЖ с учетом роли искусственного интеллекта в выборе оптимального вмешательства / О. В. Абаимов, Б. А. Неймарк // Бюллетень медицинской науки. – 2025. – № 4(37). – С. 160-168.

2. Аль-Шукри, А. С. Актуальность применения ингибиторов 5α-редуктазы при консервативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. С. Аль-Шукри // Consilium Medicum. – 2025. – Т. 27, № 8. – С. 461-468.

3. Анализ удовлетворенности лекарственной терапией гипертрофии предстательной железы у пациентов пожилого и старческого возраста / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, К. В. Сивак [и соавт.] // Урология. – 2025. – № 2. – С. 83-87.

4. Борисов, В. В. Хронический простатит. Клиническая лекция № 2: диагностика и терапия / В. В. Борисов // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 4(76). – С. 143-150.

5. Боярский, К. Ю. Микробиом репродуктивной системы человека / К. Ю. Боярский, Е. И. Кахиани // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 27-34.

6. Валиев, С. Т. Диагностика структуры и распространенности заболеваний предстательной железы на базе Краевой клинической больницы № 2 Краснодара / С. Т. Валиев, З. Х. Мамедова // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2025. – № 3(91). – С. 96-105.

7. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и дисбиоза кишечной микробиоты / А. А. Быстрова, Ю. Ш. Халимов, Г. З. Шодикулова [и соавт.] // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 8(80). – С. 57-65.

8. Винник, Ю. Ю. Современные представления о хроническом воспалении простаты / Ю. Ю. Винник, А. В. Кузьменко, А. А. Амельченко // Урологические ведомости. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 333-345.

9. Громов, А. И. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное

руководство / А. И. Громов, В. М. Буйлов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с.

10. Данилов, В. В. Современное состояние проблемы отбора пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на оперативное лечение / В. В. Данилов, Д. А. Радько // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2025. – № 4(102). – С. 30-37.

11. Двойникова, Н. А. Анализ динамики антибиотикорезистентности уропатогенов у пациентов в многопрофильном стационаре / Н. А. Двойникова, Н. Ю. Алексеева, И. Д. Зарва // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2, № 4. – С. 45-52.

12. Диагностические возможности исследования мочи / В. Ю. Павлова, В. Е. Денисенко, Л. Д. Чеснокова, И. И. Анешина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 122-135.

13. Евдокимова, Н. В. Современный взгляд на микробиом мочевыводящих путей / Н. В. Евдокимова, Т. В. Черненькая // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2024. – Т. 68, № 1. – С. 138-144.

14. Ищенко, О. В. Гетерогенность воспалительных изменений ткани предстательной железы при её доброкачественной гиперплазии / О. В. Ищенко, А. Ю. Бадюков, В. С. Огризко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2025. – № 1. – С. 52-58.

15. К патогенезу симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. В. Крупин, В. Н. Крупин, А. Н. Белова [и соавт.] // Урологические ведомости. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 397-405.

16. Каприн, А. Д. Оптимизация медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. Д. Каприн, А. А. Костин, Н. Г. Кульченко // Вопросы урологии и андрологии. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 5-9.

17. Карпин, В. А. Проект «микробиом человека» - новая страница в изучении клинической микробиологии / В. А. Карпин, О. И. Шувалова // Вектор научной мысли. – 2024. – № 4(9). – С. 45-48.

18. Катибов, М. И. ДГПЖ: предикторы прогрессирования заболевания и перехода от консервативной к оперативной тактике лечения / М. И. Катибов, А. Б. Богданов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 60-67.

19. Клинико-морфологическая характеристика ПЖ на фоне лечения ингибиторами 5-альфаредуктазы при ДГПЖ / Н. Г. Кульченко, К. И. Бичерова, А. Г. Страчук, И. Е. Гудкова // Земский врач. – 2012. – № 5(16). – С. 55-56.

20. Клинический портрет «стандартного» больного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эффективность лечения симптомов нижних мочевыводящих путей / В. Л. Медведев, М. Е. Ефремов, П. В. Шорников, Д. С. Исаева // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 70-79.

21. Клинический профиль пациентов с гиперплазией предстательной железы: хирургические аспекты / В. В. Гордеев, А. Г. Антонов, М. Ю. Писаренко [и соавт.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 68-75.

22. Комбинированная профилактика инфекционных осложнений малоинвазивных операций в урологии / А. В. Есипов, А. Г. Мартов, А. Г. Кочетов [и соавт.] // Урология. – 2024. – № 4. – С. 110-115.

23. Кульченко, Н. Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфаредуктазы. Клинико-морфологическое исследование / Н. Г. Кульченко // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 101-106.

24. Куприенко, Н. Б. Бактерии и вирусы в моче в норме и при патологии (уробиом и уровиром) / Н. Б. Куприенко, Н. Н. Смирнова // Нефрология. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 52-58.

25. Кутилин, Д. С. Метагеномный анализ для идентификации возбудителей нетипичных инфекций урогенитального тракта / Д. С. Кутилин // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 1108-1122.

26. Леонтьева, Т. Э. Влияние кишечной микробиоты на эпигенетическую

регуляцию / Т. Э. Леонтьева, Д. В. Савко, В. А. Хомеча // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 97-9. – С. 139-142.

27. Лоскутова, К. А. Сравнительная характеристика течения и результатов трансуретральной резекции и чреспузырной аденомэктомии при доброкачественной гиперплазии простаты / К. А. Лоскутова, Е. А. Яковец, И. Ю. Чудновец // Фармакология & Фармакотерапия. – 2024. – № 4. – С. 54-57.

28. Мамаев, И. Э. Прогностические факторы восстановления мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у пациентов с надлобковым дренажём / И. Э. Мамаев, Ю. В. Сушкова, С. В. Котов // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 62-69.

29. Микробиота и функциональное состояние мочевых путей (обзор литературы) / И. В. Павлова, В. Б. Бердичевский, Е. В. Сапоженкова [и соавт.] // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № 2 (30). – С. 99-105.

30. Микробиота кишечника - новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / З. М. Жигула, Н. В. Ларева, Е. В. Лузина [и соавт.] // Забайкальский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 16-20.

31. Микробиота органов урогенитальной системы / З. А. Кадыров, В. Н. Степанов, М. В. Фаниев, Ш. В. Рамишвили // Урология. – 2020. – № 1. – С. 116-120.

32. Микробиота секрета предстательной железы у больных хроническим абактериальным простатитом / З. А. Кадыров, М. В. Фаниев, Ш. В. Рамишвили [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 25, № 1. – С. 73-86.

33. Микробный спектр мочи до и после трансуретральной хирургии предстательной железы у пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями / М. И. Коган, В. Л. Медведев, Ю. Л. Набока [и соавт.] // Урология. – 2024. – № 2. – С. 5-10.

34. Многофакторная прогностическая модель рисков развития отдалённых инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной хирургии гиперплазии предстательной железы / С. Н. Иванов, В. Л. Медведев, Ю. Л. Набока, М. И. Коган // Вестник урологии. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 16-27.

35. Мухаббатов, Х. Д. Послеоперационное недержание мочи у больных с аденомой предстательной железы / Х. Д. Мухаббатов, А. А. Абдувахидов, М. М. Миршарофов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2024. – № 4. – С. 99-107.

36. Нарушение микробиоты кишечника и ее коррекция у пациентов с хроническим простатитом / Н. В. Стуров, С. В. Попов, А. А. Михайлов, В. А. Жуков // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 208-213.

37. Нарушения цитокинового статуса и их роль в патогенезе хронического абактериального простатита невоспалительной природы / А. С. Соловьев, М. И. Азизов, Д. Н. Щедров [и соавт.] // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 52-62.

38. Неустроев, Е. П. Методы статистического анализа в медицине и биологии. Примеры и задания : Учебное пособие / Е. П. Неустроев, В. Н. Неустроева; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова. – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2021. – 96 с.

39. Особенности гисто- и ангиоархитектоники простаты в ходе прогрессирования ДГПЖ и развития ее осложнений / И. С. Шорманов, С. В. Куликов, А. С. Соловьёв, С. А. Жигалов // Урология. – 2024. – № 5. – С. 39-45.

40. Оценка эффективности персонализированной комплексной терапии в профилактике послеоперационных осложнений у больных с аденомой простаты и хроническим простатитом / И. И. Баранников, А. В. Кузьменко, В. В. Кузьменко, Т. А. Гяургиев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 110-117.

41. Попков, Д. К. Кишечная микробиота как фактор патогенеза пострезекционного синдрома простаты / Д. К. Попков, Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова // Медицинский алфавит. – 2025. – № 6. – С. 35-37.

42. Ройтберг, Г. Е. Влияние хронических ишемических нарушений в предстательной железе на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Г. Е. Ройтберг, К. Г. Мкртчян, Н. Г. Кульченко // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 2. – С. 75-81.

43. Ройтберг, Г. Е. Концентрация андрогенов и эстрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Г. Е. Ройтберг, К. Г. Мкртчян, Н. Г. Кульченко // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 4. – С. 47-53.

44. Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические мишени / Ю. Ю. Борщев, Д. Л. Сонин, С. М. Минасович [и соавт.] // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 159-173.

45. Роль хронического воспаления в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Т. А. Гяургиев, И. И. Баранников, А. В. Ларин [и соавт.] // Многопрофильный стационар. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 61-63.

46. Современные методы хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман, Х. Н. Наджмиддинов [и соавт.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2025. – Т. 8, № 2. – С. 34-40.

47. Современный взгляд на роль микробиоты кишечника в развитии метаболических нарушений / Н. В. Болотова, К. А. Чередникова, Н. Ю. Филина [и соавт.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 4. – С. 140-146.

48. Состояние микробиоты секрета предстательной железы у больных хроническим бактериальным простатитом до и после антибактериального лечения / А. В. Игнатьев, З. А. Кадыров, Ш. В. Рамишвили [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 25, № 3. – С. 81-92.

49. Сравнение результатов биполярной трансуретральной резекции простаты и позадилонной аденомэктомии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы от 70 до 100 см³ / И. А. Чехонацкий, О. Б. Лоран, И. В. Серегин, А. А. Серегин // Медицинский вестник МВД. – 2023. – Т. 125, № 4 (125). – С. 27-29.

50. Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в простате при трансуретральном инфицировании с использованием каузативного и

дебатируемых штаммов микроорганизмов в низких титрах / М. И. Коган, Ю. Л. Набока, С. С. Тодоров, Р. С. Исмаилов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 3. – С. 40-48.

51. Сравнительная эффективность и безопасность альфа-адреноблокаторов при лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ: систематический обзор и метаанализ / О. Б. Лоран, В. А. Воробьев, И. В. Косова [и соавт.] // Урология. – 2025. – № 5. – С. 161-173.

52. Статистический анализ медико-социальных причин формирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин / Е. О. Вотяков, Р. Т. Алиев, Т. В. Юрлова [и соавт.] // Менеджер здравоохранения. – 2023. – № 12. – С. 33-42.

53. Таксономическая характеристика и чувствительность к антибактериальным препаратам микроорганизмов, верифицированных в секрете предстательной железы у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19 / Х. С. Ибишев, Ю. Л. Набока, Р. С. Исмаилов [и соавт.] // Урология. – 2023. – № 6. – С. 51-57.

54. Тойбаева, Н. С. Микробный пейзаж инфекций мочевыводящих путей / Н. С. Тойбаева, В. С. Тойгомбаева // Здравоохранение Кыргызстана. – 2024. – № 1. – С. 30-34.

55. Трансуретральная энуклеация аденомы предстательной железы: эффективный метод хирургического лечения для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями / А. Г. Бережной, С. П. Харитонов, С. С. Дунаевская [и соавт.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 5. – С. 117. 4

56. Ходжиев, Р. Д. Инфекции мочевых путей у мужчин: диагностика, лечение и профилактика / Р. Д. Ходжиев // Академическая публицистика. – 2025. – № 12-1. – С. 694-697.

57. Чернов, К. Д. Значение микробиоты организма человека в поддержании гомеостаза / К. Д. Чернов, В. Е. Васильева // Студенческий вестник. – 2024. – № 23-4 (309). – С. 52-56.

58. Шадманов, М. А. Медицинская реабилитация пациентов после трансуретральной резекции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / М. А. Шадманов, Д. А. Алиджанов // Экономика и социум. – 2025. – № 9(136). – С. 846-852.

59. Эякуляторно-протективные методики в хирургическом лечении гиперплазии предстательной железы / М. П. Корчагин, Р. Ю. Андреев, К. Б. Колонтарев, Д. Ю. Пушкарь // Вестник урологии. – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 79-88.

60. A prospective evaluation of the prostate microbiome in malignant and benign tissue using transperineal biopsy / V. S. Chen, C. James, M. Khemmani [et al.] // The Prostate. – 2024. – Vol. 84, No. 13. – P. 1251-1261.

61. Association between gut microbiota and benign prostatic hyperplasia: a two-sample mendelian randomization study / D. Xia, J. Wang, X. Zhao [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1248381.

62. Association between metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: The underlying molecular connection / X. Fu, Y. Wang, Y. Lu [et al.] // Life Sciences. – 2024. – Vol. 358. – Art. 123192.

63. Beneficial effects of Akkermansia muciniphila on benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome / S. Wu, X. Yin, P. Yang [et al.] // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2025. – Art. 110294.

64. Benign Prostatic Hyperplasia Surgery: A Snapshot of Trends, Costs, and Surgical Retreatment Rates in the USA / F. Ditonno, C. Manfredi, L. C. Licari [et al.] // European Urology Focus. – 2024. – Vol. 10, No. 5. – P. 826-832.

65. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Benign Prostatic Hyperplasia: A Two-Sample Mendelian Randomization Analyses, 16S rRNA Sequencing and Clinical Retrospective Study / T. T. Lin, B. H. Lin, C. L. Zeng [et al.] // Food Science & Nutrition. – 2025. – Vol. 13, No. 11. – Art. e71261.

66. Choi, J. B. Complicated urinary tract infection in patients with benign prostatic hyperplasia / J. B. Choi, S. K. Min // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2021. – Vol. 27, No. 9. – P. 1284-1287.

67. Chronic bacterial prostatitis and irritable bowel syndrome: effectiveness of treatment with rifaximin followed by the probiotic VSL#3 / E. Vicari, S. La Vignera, R. Castiglione [et al.] // Asian Journal of Andrology. – 2014. – Vol. 16, No. 5. – P. 735-739.

68. Circulating androgen regulation by androgen-catabolizing gut bacteria in male mouse gut / T. H. Hsiao, C. H. Chou, Y. L. Chen [et al.] // Gut Microbes. – 2023. – Vol. 15, No. 1. – Art. 2183685.

69. Clinical efficacy and complications of transurethral resection of the prostate versus plasmakinetic enucleation of the prostate / C. Y. Yang, G. M. Chen, Y. X. Wu [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2023. – Vol. 28, No. 1. – P. 83.

70. Diversity of Gut Microbiota and Metabolites in Benign Prostatic Hyperplasia with Different Prostate Volumes / J. Liu, Y. Chen, Y. Wang [et al.] // European Urology Open Science. – 2026. – Vol. 84. – P. 40-49.

71. Escherichia coli, a common constituent of benign prostate hyperplasia-associated microbiota induces inflammation and DNA damage in prostate epithelial cells / S. Jain, A. G. Samal, B. Das [et al.] // The Prostate. – 2020. – Vol. 80. – P. 1341–1352.

72. Exploring the Association between Gut and Urine Microbiota and Prostatic Disease including Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Using 16S rRNA Sequencing / K. Y. Tsai, D. C. Wu, W. J. Wu [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 11. – Art. 2676.

73. Exploring the Gut-Prostate Axis: Microbial Signatures Linked to Prostate Volume and Bladder Function / J. Surber, M. Lork, Y. Morsy [et al.] // The Prostate. – 2026. – Vol. 86, No. 8. – P. 900–910.

74. Exploring the potential mechanism of Xiaojin Pill therapy for benign prostatic hyperplasia through metabolomics and gut microbiota analysis / Y. Yang, Y. Quan, Y. Liu [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1431954.

75. Ganesan, V. Medical Advancements in Benign Prostatic Hyperplasia Treatments / V. Ganesan, D. Agarwal // Current Urology Reports. – 2024. – Vol. 25, No. 5. – P. 93-98.

76. Genetic Predisposition to Benign Prostatic Hyperplasia: Where Do We

Stand? / M. Hennenberg, S. Hu, A. Tamalunas, C. G. Stief // European Urology Open Science. – 2024. – Vol. 70. – P. 154-157.

77. Global burden of benign prostatic hyperplasia, urinary tract infections, urolithiasis, bladder cancer, kidney cancer, and prostate cancer from 1990 to 2021 / H. Zi, M. Y. Liu, L. S. Luo [et al.] // Military Medical Research. – 2024. – Vol. 11, No. 1. – P. 64.

78. Gut microbiome: a novel preventive and therapeutic target for prostatic disease / H. Cao, D. Zhang, P. Wang [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1431088.

79. Identification of an intestinal microbiota enterotypes in ageing man diagnosed with benign prostatic hyperplasia (BPH) / W. Ratajczak-Zacharko, K. Skonieczna-Żydecka, M. Laszczyńska [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15, No. 1. – Art. 15603.

80. Implications of the genitourinary microbiota in prostatic disease / P. Bajic, R. A. Dornbier, C. P. Doshi [et al.] // Current Urology Reports. – 2019. – Vol. 20. – P. 34.

81. Inamura, S. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and treatment options / S. Inamura, N. Terada // International Journal of Urology. – 2024. – Vol. 31, No. 9. – P. 968-974.

82. Infante Hernández, S. Benign prostatic hyperplasia / S. Infante Hernández, J. Gómez Rivas, J. Moreno Sierra // Medicina Clínica (Barcelona). – 2024. – Vol. 163, No. 8. – P. 407-414.

83. Kim, M. S. The Urinary Tract Microbiome in Male Genitourinary Diseases: Focusing on Benign Prostate Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms / M. S. Kim, S. I. Jung // International Neurourology Journal. – 2021. – Vol. 25, No. 1. – P. 3-11.

84. Liu, X. Associations between gut microbiota and three prostate diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study / X. Liu, Q. Dong // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – Art. 4019.

85. Localization and potential role of prostate microbiota / K. Okada, K. Takezawa, G. Tsujimura [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. –

2022. – Vol. 12. – Art. 1048319.

86. Male Bladder Microbiome Relates to Lower Urinary Tract Symptoms / P. Bajic, M. E. Van Kuiken, B. K. Burge [et al.] // European Urology Focus. – 2020. – Vol. 6, No. 2. – P. 376-382.

87. Microbiome analysis reveals the inducing effect of Pseudomonas on prostatic hyperplasia via activating NF-κB signalling / J. Li, Y. Li, L. Zhou [et al.] // Virulence. – 2024. – Vol. 15, No. 1. – Art. 2313410.

88. Miernik, A. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia / A. Miernik, C. Gratzke // Deutsches Ärzteblatt International. – 2020. – Vol. 117, No. 49. – P. 843-854.

89. Minimally Invasive Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / L. V. Sciacqua, A. Vanzulli, R. Di Meo [et al.] // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2023. – Vol. 22. – Art. 15330338231155000.

90. Pathogen species are the risk factors for postoperative infection of patients with transurethral resection of the prostate: a retrospective study / J. Lin, Z. Yang, L. Ye, [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – Art. 20943.

91. Prevalence and antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia from Southwestern Nigeria / S. O. Akinpelu, G. I. Olasehinde, S. O. Ikuerowo, O. O. Akinnola // BMC Microbiology. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 361.

92. Prostate and gut: Any relationship? A narrative review on the available evidence and putative mechanisms / L. Romano, L. Napolitano, F. Crocetto [et al.] // The Prostate. – 2024. – Vol. 84, No. 6. – P. 513-524.

93. Prostate diseases and microbiome in the prostate, gut, and urine / M. Miyake, Y. Tatsumi, K. Ohnishi [et al.] // Prostate International. – 2022. – Vol. 10. – P. 96-107.

94. Prostatic Artery Embolisation Versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-yr Outcomes of a Randomised, Open-label, Single-centre Trial / D. Abt, G. Müllhaupt, L. Hechelhammer [et al.] // European Urology. – 2021. – Vol. 80, No. 1. – P. 34-42.

95. Risk factors for bladder neck contracture after transurethral resection of the

prostate / C. Goßler, F. Pfänder, M. Haas [et al.] // The Prostate. – 2023. – Vol. 83, No. 11. – P. 1020-1027.

96. Risk factors for the postoperative bladder neck contracture in patients with small-volume prostatic hyperplasia / Y. H. Chen, X. D. Li, Z. B. Ke [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2023. – Vol. 46, No. 1. – P. 373-379.

97. Roehrborn, C. G. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study / C. G. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin [et al.] // European Urology. – 2010. – Vol. 57. – P. 123-131.

98. Role of intestinal testosterone-degrading bacteria and 3/17β-HSD in the pathogenesis of testosterone deficiency-induced hyperlipidemia in males / J. Tao, W. Dai, Y. Lyu [et al.] // npj Biofilms and Microbiomes. – 2024. – Vol. 10, No. 1. – P. 123.

99. Sandhu, J. S. Review of Current Guidelines and Innovations in Benign Prostatic Hyperplasia Evaluation and Management / J. S. Sandhu, F. Cheung // Urologic Clinics of North America. – 2025. – Vol. 52, No. 4. – P. 605-615.

100. Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome / J. H. Shin, Y. H. Park, M. Sim [et al.] // Research in Microbiology. – 2019. – Vol. 170, No. 4-5. – P. 192-201.

101. So, S. Y. Sex-bias in irritable bowel syndrome: linking steroids to the gut-brain axis / S. Y. So, T. C. Savidge // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 684096.

102. The effect of the urinary and faecal microbiota on lower urinary tract symptoms measured by the International Prostate Symptom Score: analysis utilising next-generation sequencing / B. Holland, M. Karr, K. Delfino [et al.] // BJU International. – 2020. – Vol. 125, No. 6. – P. 905-910.

103. The firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human gut microbiota is associated with prostate enlargement / K. Takezawa, K. Fujita, M. Matsushita [et al.] // The Prostate. – 2021. – Vol. 81. – P. 1287-1293.

104. The gut-prostate axis in benign prostatic hyperplasia: systematic review of microbial dysbiosis and pathogenic mechanisms / Y. Xu, L. An, J. Xie [et al.] // BMC

Urology. – 2026. – Vol. 26, No. 1. – P. 26.

105. The heart of the matter: How gut microbiota-targeted interventions influence cardiovascular diseases / M. Abavisani, P. Tafti, N. Khoshroo [et al.] // Pathology – Research and Practice. – 2025. – Vol. 269. – P. 155931.

106. The impact of urine microbiota in patients with lower urinary tract symptoms / H. Y. Lee, J. W. Wang, Y. S. Juan [et al.] // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2021. – Vol. 20, No. 1. – P. 23.

107. The PINNACLE Study: A Double-blind, Randomized, Sham-controlled Study Evaluating the Optilume BPH Catheter System for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia / S. A. Kaplan, J. Moss, S. Freedman [et al.] // The Journal of Urology. – 2023. – Vol. 210, No. 3. – P. 500-509.

108. The Prostate Microbiome Is Associated With Prostate Size and PSA Level, Independent of Age, in BPH Patients / A. Sun, J. S. Rodriguez-Alvarez, S. Harper [et al.] // The Prostate. – 2025. – Vol. 85, No. 9. – P. 850-859.

109. The relationship between the gut microbiota, benign prostatic hyperplasia, and erectile dysfunction / G. I. Russo, D. Bongiorno, C. Bonomo [et al.] // International Journal of Impotence Research. – 2022. – P. 1-6.

110. The role of gut microbiota in prostate inflammation and benign prostatic hyperplasia and its therapeutic implications / J. Chen, B. Chen, B. Lin [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, No. 19. – Art. e38302.

111. The urinary and prostatic microbiome in non-neurogenic male LUTS/BPH: A systematic review / T. Pina-Vaz, A. C. Silva, C. Silva [et al.] // Neurourology and Urodynamics. – 2024. – Vol. 43, No. 8. – P. 1938-1947.

112. Tissue immunoexpression of IL-6 and IL-18 in aging men with BPH and MetS and their relationship with lipid parameters and gut microbiota-derived short chain fatty acids / W. Ratajczak, M. Laszczyńska, A. Rył [et al.] // Aging (Albany NY). – 2023. – Vol. 15, No. 20. – P. 10875-10896.

113. Unveiling the causal relationships between gut microbiota, circulating metabolic biomarkers, and benign prostate hyperplasia: A Mendelian randomization study / Y. Yan, M. Hu, C. Liu [et al.] // Medicine. – 2026. – Vol. 105, No. 1. – Art. e46466.

114. Urinary microbiota and prostatic diseases: the key for the lock? A systematic review / G. Mjaess, A. Karam, T. Roumeguère [et al.] // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2023. – Vol. 26, No. 3. – P. 451-460.

115. Urinary microbiota is associated to clinicopathological features in benign prostatic hyperplasia / A. C. H. Mariotti, V. Heidrich, L. T. Inoue [et al.] // The Prostate. – 2024. – Vol. 84, No. 3. – P. 285-291.

116. Urine flora imbalance and new biomarkers in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia / S. Yin, D. Xu, M. Zhang [et al.] // Archives of Medical Science. – 2021. – Vol. 4. – P. 1-11.

117. Wise, J. Global life expectancy to increase by almost five years by 2050, study predicts / J. Wise // The BMJ. – 2024. – Vol. 385. – Art. q1126.

118. Yu, S. H. The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms / S. H. Yu, S. I. Jung // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12, No. 8. – P. 1862.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

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.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 830 876**(13) **C1**

(51) МПК
*C12N 15/00* (2006.01)
*G01N 33/68* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
*C12N 15/00 (2024.01); G01N 33/68 (2024.01)*

(21)(22) Заявка: 2024110325, 16.04.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.04.2024

Дата регистрации:
26.11.2024

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 16.04.2024

(45) Опубликовано: 26.11.2024 Бюл. № 33

Адрес для переписки:
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" (РУДН),
Патентно-информационный отдел ЦТТ НУ

(72) Автор(ы):
Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич (RU),
Фаниев Михаил Владимирович (RU),
Дружинина Надежда Константиновна (RU),
Леви Илья Аркадьевич (RU),
Гишев Айдамир Гумерович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" (РУДН) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2791489 C1, 09.03.2023. RU 2637360 C1, 04.12.2017. WO 2013177329 A1, 28.11.2013. ФАНИЕВ М.В. и др. Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий, Андрология и генитальная хирургия, 2017, Том 18, Номер 3, стр. (см. прод.)

RU 2830876 C1