УДК:616.65-006.55+616.6-036-08

УРИНАРНАЯ МИКРОБИОТА И ЕЕ РОЛЬ ПРИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Хаккулов Эркин Бекмирзаевич – *DSc, Заведующий кафедрой хирургии и детской хирургии Ташкентский государственный медицинский университет, Чирчикский филиал*
E-mail: erkin. khakkulov@mail.ru. https://orcid.org/ 0009-0001-5572-225X
Алимов Жалолиддин Усмонхон угли – *PhD, докторант кафедры Онкологии, онкогемотологии и радиационной онкологии Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, Ташкент.*
E-mail: doktorjaloliddin1994@gmail.com https://orcid.org/0009-0005-9633-0315
Гафуров Бахтиёр Қахрамонович - *Хирургии и детской хирургии кафедры Ташкентский государственный медицинский университет, Чирчикский филиал Республика Узбекистан, Ташкентская область*
E-mail: gafurov.bahtiyor@mail.ru https://orcid.org/0009-0007-5034-306X
Мирзарахимов Хусан Абдугани угли - *Хирургии и детской хирургии кафедры Ташкентский государственный медицинский университет, Чирчикский филиал Республика Узбекистан, Ташкентская область*
E-mail: husan.mirzarahimov@mail.ru https://orcid.org/0009-0005-2960-1234
Раҳматуллаев Акмалжон Ортиғали ўғли- *Кафедра хирургии и детской хирургии Чирчикского филиала Ташкентского государственного медицинского университета, Ташкентская область, Республика Узбекистан*
E-mail: rakhmatullayevakmaljon@gmail.com https://orcid.org 0009-0006-5451-1326

Аннотация. Короткий курс антибактериальной терапии способен значительно изменить состав уринарной и кишечной микробиоты. Наиболее чувствительными оказываются представители родов Lactobacillus, Corynebacterium, Streptococcus и Bifidobacterium, выполняющие защитные функции. Развитие представлений о микробиоте стало возможным благодаря совершенствованию лабораторных технологий. Современные методы исследования можно условно разделить на культуральные, молекулярно-генетические и мультиомные. Одним из наиболее перспективных направлений является полногеномное секвенирование микробных сообществ. Уринарный дисбиоз рассматривается как потенциальный биомаркер неблагоприятного течения заболевания и возможная терапевтическая мишень для персонализированной сопроводительной терапии. Таким образом, современные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между микробиотой, иммунной системой и результатами противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: Онкоурология, уринарной микробиоты, уринарный дисбиоз, андроген-депривационная терапия.

Annotatsiya. Qisqa muddatli antibiotik davolash siydik va ichak mikrobiotasi tarkibini sezilarli darajada o'zgartirishi mumkin. Eng sezgir bo'lganlari Lactobacillus, Corynebacterium, Streptococcus va Bifidobacterium genuslariga mansub, himoya funksiyalarini bajaradigan turlardir. Mikrobiotani tushunishimizdagi yutuqlar laboratoriya usullari takomillashuvi tufayli amalga oshirildi. Zamonaviy tadqiqot usullari madaniy, molekulyar-genetik va ko'p-omli yondashuvlarga keng tasniflanadi. Eng istiqbolli sohalardan biri mikrobiyal jamoalarning butun genomini sekvenlashdir. Siydik disbiyosi kasallik prognozining yomon bo'lishi mumkin bo'lgan biomarkeri va shaxsiylashtirilgan qo'shimcha terapiya uchun mumkin bo'lgan terapevtik maqsad sifatida qaraladi. Shunday qilib, hozirgi dalillar mikrobiota, immunitet tizimi va saratonga qarshi davolash natijalari o'rtasidagi yaqin bog'liqlikni ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: Urologik onkologiya, siydik mikrobiotasi, siydik disbiyosi, androgen yetishmovchiligi terapiyasi.

Abstract. A short course of antibiotic treatment can significantly alter the composition of the urinary and gut microbiota. The most susceptible are members of the genera Lactobacillus, Corynebacterium, Streptococcus and Bifidobacterium, which perform protective functions. Advances in our understanding of the microbiota have been made possible by improvements in laboratory techniques. Modern research methods can be broadly categorised into culture-based, molecular-genetic and multi-omic approaches. One of the most promising areas of research is whole-genome sequencing of microbial communities. Urinary dysbiosis is regarded as a potential biomarker of poor disease prognosis and a possible therapeutic target for personalised adjuvant therapy. Thus, current evidence points to a close relationship between the microbiota, the immune system and the outcomes of anticancer treatment.

Keywords: Urological oncology, urinary microbiota, urinary dysbiosis, androgen deprivation therapy.

Введение. Особую актуальность приобретают вопросы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, рационального применения антибактериальных препаратов, сохранения качества жизни и повышения эффективности комплексного лечения. В последние годы все большее внимание уделяется изучению микробиоты мочевыводящих путей и ее возможной роли в развитии осложнений, формировании противоопухолевого иммунного ответа и влиянии на результаты лечения. Это направление рассматривается как одно из наиболее перспективных для разработки персонализированной сопроводительной терапии у пациентов с онкоурологическими заболеваниями и непосредственно связано с тематикой настоящего исследования.

На фоне послеоперационного стресса снижается функциональная активность натуральных киллеров, Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, вследствие чего возрастает восприимчивость к бактериальным инфекциям.

Изменение количественного и качественного состава уринарной микробиоты рассматривается как один из механизмов развития осложнений после лечения онкоурологических заболеваний. Дисбиоз сопровождается уменьшением количества комменсальных микроорганизмов и увеличением доли условно-патогенной флоры, способной формировать биопленки и поддерживать хроническое воспаление.

Особенно выраженные изменения микробиоты наблюдаются после:

- длительной антибиотикотерапии;
- трансуретральных вмешательств;
- радикальной цистэктомии;
- лучевой терапии;
- длительной катетеризации;
- системной химиотерапии.

Результаты современных исследований свидетельствуют, что изменение микробного сообщества может сопровождаться повышением уровня провоспалительных цитокинов, активацией Toll-like-рецепторов, нарушением регуляции врожденного иммунитета и повышением риска развития послеоперационных осложнений.

Кроме того, появляются данные о влиянии уринарной микробиоты на эффективность BCG-терапии при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Предполагается, что некоторые представители нормальной микрофлоры способны

усиливать местный противоопухолевый иммунный ответ, тогда как преобладание условно-патогенных бактерий может снижать эффективность лечения.

Даже короткий курс антибактериальной терапии способен значительно изменить состав уринарной и кишечной микробиоты. Наиболее чувствительными оказываются представители родов *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Bifidobacterium*, выполняющие защитные функции.

Одновременно возрастает относительное количество мультирезистентных микроорганизмов:

- *Escherichia coli* ESBL;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Enterococcus faecium*.

Формирование устойчивости значительно осложняет последующее лечение инфекций и увеличивает риск госпитальных вспышек.

Долгое время в урологии господствовала концепция стерильности мочевых путей. Она сформировалась в первой половине XX века и основывалась на результатах традиционного бактериологического посева мочи. Отсутствие роста микроорганизмов на стандартных питательных средах интерпретировалось как доказательство полного отсутствия микрофлоры в мочевом пузыре и верхних мочевых путях. Вследствие этого любые обнаруженные бактерии расценивались как признак инфекции, требующей антибактериальной терапии.

Однако накопление клинических наблюдений постепенно поставило под сомнение данную концепцию. У значительной части практически здоровых людей выявлялась бессимптомная бактериурия, не сопровождавшаяся воспалительной реакцией или нарушением функции мочевых путей. Кроме того, у пациентов с хроническими урологическими заболеваниями нередко сохранялись клинические проявления воспаления при отрицательных результатах стандартного бактериологического исследования. Эти факты свидетельствовали о существовании ограничений классических методов диагностики.

Переломным этапом в развитии представлений о микробиоте мочевых путей стало внедрение молекулярно-генетических методов исследования. Использование секвенирования гена 16S рРНК, полногеномного метагеномного анализа (shotgun metagenomics) и усовершенствованных методов культивирования микроорганизмов (Expanded Quantitative Urine Culture, EQUC) позволило доказать наличие разнообразных микробных сообществ даже у лиц без клинических признаков инфекции.

Одним из наиболее значимых исследований считается работа **Hilt и соавт. (2014)**, продемонстрировавшая, что при использовании расширенных методов культивирования бактерии обнаруживаются более чем у 80 % женщин с отрицательными результатами стандартного посева мочи. В дальнейшем результаты были подтверждены многочисленными исследованиями, выполненными в различных странах, что привело к пересмотру традиционных представлений о стерильности мочевого пузыря.

Сегодня мочевые пути рассматриваются как самостоятельная экологическая ниша организма человека, обладающая собственной микробиотой, принимающей участие в поддержании локального иммунитета, сохранении целостности уротелия, предотвращении колонизации патогенными микроорганизмами и регуляции воспалительных процессов.

Для онкоурологии это открытие имеет особое значение. Появляются данные о том, что изменения уринарной микробиоты могут быть связаны не только с развитием инфекционных осложнений, но и с канцерогенезом, ответом на иммунотерапию, риском послеоперационных осложнений и вероятностью рецидива опухоли.

Развитие представлений о микробиоте стало возможным благодаря совершенствованию лабораторных технологий. Современные методы исследования можно условно разделить на культуральные, молекулярно-генетические и мультиомные.

Несмотря на широкое применение в клинической практике, классический посев мочи обладает ограниченной чувствительностью. Стандартные условия культивирования позволяют выявлять преимущественно быстрорастущие аэробные микроорганизмы, тогда как многие представители нормальной микробиоты являются анаэробами, микроаэрофилами или требуют специальных питательных сред.

Кроме того, диагностический порог $\geq 10^5$ КОЕ/мл не всегда отражает истинное микробное разнообразие, особенно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, после антибактериальной терапии или при наличии урологических катетеров.

Для повышения диагностической эффективности был разработан метод расширенного количественного посева мочи (Expanded Quantitative Urine Culture, EQUC).

По сравнению со стандартным исследованием метод предусматривает:

- использование нескольких типов питательных сред;
- увеличение времени инкубации;
- культивирование в аэробных и анаэробных условиях;
- исследование значительно большего объема мочи;
- количественную оценку микробного состава.

Применение EQUC позволило обнаружить десятки видов микроорганизмов, ранее считавшихся отсутствующими в мочевых путях.

Наиболее распространенным методом изучения микробиоты является секвенирование гена 16S рибосомальной РНК.

Одним из наиболее перспективных направлений является полногеномное секвенирование микробных сообществ.

Метагеномный анализ дает возможность оценить функциональный потенциал микробиоты, включая синтез короткоцепочечных жирных кислот, продукцию бактериоцинов, факторы вирулентности и механизмы взаимодействия с иммунной системой.

Основным ограничением метода пока остаются высокая стоимость исследования и необходимость сложной биоинформатической обработки данных.

В последние годы активно развиваются методы мультиомного анализа.

Совместное использование мультиомных технологий позволяет более полно оценить функциональное состояние микробиоты и механизмы ее влияния на развитие онкоурологических заболеваний.

Современные исследования свидетельствуют, что нормальная микробиота мочевых путей значительно отличается от кишечной микробиоты как по видовому составу, так и по функциональным особенностям.

У здоровых женщин наиболее часто выявляются представители родов:

- *Lactobacillus*;
- *Gardnerella*;
- *Corynebacterium*;

- *Streptococcus*;
- *Actinomyces*.

Доминирование **Lactobacillus spp.** ассоциировано с поддержанием кислой среды, продукцией бактериоцинов и снижением риска колонизации уропатогенами.

У мужчин микробиота отличается меньшим разнообразием. Наиболее часто обнаруживаются:

- *Corynebacterium*;
- *Staphylococcus*;
- *Streptococcus*;
- *Lactobacillus*;
- *Cutibacterium*;
- *Finegoldia*.

Возрастные изменения сопровождаются уменьшением содержания лактобацилл, снижением микробного разнообразия и увеличением доли условно-патогенной флоры, что частично объясняет более высокую частоту инфекций мочевых путей у лиц пожилого возраста.

Особый интерес представляет изучение микробиоты у пациентов с онкоурологическими заболеваниями. Согласно современным данным, опухолевый процесс, хирургическое лечение, лучевая терапия, системная химиотерапия и иммунотерапия способны существенно изменять структуру уринарной микробиоты. Отмечаются снижение альфа-разнообразия, уменьшение числа комменсальных бактерий и увеличение доли потенциально патогенных микроорганизмов. Такие изменения могут способствовать развитию хронического воспаления, повышению риска инфекционных осложнений и, вероятно, влиять на эффективность противоопухолевого лечения [2, 4, 8].

В последние годы активно обсуждается существование так называемого уринарного дисбиоза — нарушения количественного и качественного состава микробиоты мочевых путей. Уринарный дисбиоз рассматривается как потенциальный биомаркер неблагоприятного течения заболевания и возможная терапевтическая мишень для персонализированной сопроводительной терапии. Однако большинство исследований пока носит наблюдательный характер, а единые критерии оценки состава «нормальной» уринарной микробиоты отсутствуют. Это связано с влиянием пола, возраста, способа забора мочи, используемых методов исследования и географических особенностей популяции [12].

Таким образом, современные представления о микробиоте мочевых путей существенно изменились благодаря внедрению высокочувствительных молекулярно-генетических технологий. Концепция стерильности мочевого пузыря уступила место пониманию существования сложного и динамичного микробного сообщества, играющего важную роль в поддержании урологического здоровья. Нарушение состава уринарной микробиоты рассматривается как один из факторов развития инфекционно-воспалительных осложнений, а также как потенциальный модификатор ответа на лечение и прогноза у пациентов с онкоурологическими заболеваниями. Это делает изучение уринарной микробиоты перспективным направлением для разработки персонализированных программ сопроводительной терапии и обосновывает актуальность дальнейших исследований в данной области [13, 16].

Влияние противоопухолевой терапии на микробиоту мочевых путей

В последние годы влияние противоопухолевого лечения на микробиоту организма стало предметом активных исследований. Первоначально основное внимание уделялось кишечной микробиоте, однако накопленные данные свидетельствуют о том, что

хирургическое лечение, лучевая терапия, системная лекарственная терапия и антибактериальные препараты способны существенно изменять и микробиоту мочевых путей. Эти изменения могут сопровождаться снижением микробного разнообразия, нарушением локального иммунного гомеостаза, формированием устойчивых микробных сообществ и увеличением риска инфекционно-воспалительных осложнений [1, 7, 9, 14].

Следует отметить, что влияние различных методов лечения на уринарную микробиоту изучено значительно хуже, чем их воздействие на кишечный микробиом. Большинство имеющихся данных получено в небольших наблюдательных исследованиях, а результаты нередко различаются в зависимости от метода забора материала, используемых технологий секвенирования и характеристик исследуемой популяции. Тем не менее уже сегодня очевидно, что изменения микробного состава являются одним из факторов, определяющих течение послеоперационного периода, переносимость лечения и вероятность осложнений [17].

Хирургические вмешательства остаются основным методом лечения большинства локализованных онкоурологических заболеваний. Радикальная простатэктомия, радикальная цистэктомия, нефрэктомия и органосохраняющие операции сопровождаются выраженным нарушением анатомической целостности мочевых путей, изменением локального кровообращения, воспалительной реакцией и временной иммуносупрессией.

Антибактериальные препараты являются одним из наиболее значимых факторов, изменяющих состав уринарной микробиоты. В онкоурологии антибиотики широко используются для профилактики и лечения инфекций, однако их применение сопровождается нарушением микробного равновесия.

Особую проблему представляет распространение микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (ESBL), карбапенемазы и другие механизмы устойчивости. Это усложняет лечение инфекций мочевых путей и ограничивает возможности эмпирической антибактериальной терапии.

В связи с этим современные рекомендации акцентируют внимание на принципах, предполагающих рациональное назначение антибиотиков, минимизацию длительности их применения и использование микробиологического мониторинга для выбора терапии.

Лучевая терапия широко применяется при лечении рака предстательной железы, мочевого пузыря и некоторых других онкоурологических опухолей. Ионизирующее излучение вызывает повреждение уротелия, эндотелия сосудов и соединительной ткани, что сопровождается развитием локальной воспалительной реакции и изменением условий существования микробных сообществ.

Основными последствиями лучевого воздействия являются:

- нарушение барьерной функции слизистой оболочки;
- изменение pH мочи;
- снижение местной иммунной защиты;
- повышение проницаемости эпителия;
- развитие хронического лучевого цистита.

На фоне этих изменений наблюдаются снижение микробного разнообразия и увеличение относительного содержания условно-патогенных микроорганизмов. Предполагается, что дисбиотические изменения могут поддерживать хроническое воспаление и способствовать поздним лучевым осложнениям, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Андроген-депривационная терапия является одним из основных методов лечения местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы. Помимо

противоопухолевого эффекта, андроген-депривационная терапия оказывает системное влияние на обмен веществ, иммунную систему и гормональный баланс.

Известно, что половые гормоны участвуют в регуляции микробных сообществ различных биотопов организма. Снижение уровня тестостерона и изменение концентрации эстрогенов могут косвенно влиять на состав уринарной микробиоты через изменение иммунного ответа, метаболизма и состояния слизистых оболочек. Однако прямых исследований, посвященных влиянию гормонотерапии на микробиоту мочевых путей, пока недостаточно, что делает данное направление перспективным для дальнейшего изучения.

Цитостатическая терапия оказывает комплексное воздействие на организм, включая угнетение кроветворения, повреждение слизистых оболочек и изменение иммунного статуса. Развитие нейтропении и мукозита значительно повышает риск бактериальных осложнений.

Под влиянием химиотерапии могут происходить:

- снижение общего микробного разнообразия;
- уменьшение количества комменсальной микрофлоры;
- увеличение доли устойчивых госпитальных штаммов;
- нарушение взаимодействия между микроорганизмами и иммунной системой.

Дополнительное значение имеет частое применение антибиотиков при фебрильной нейтропении, которое усиливает дисбиотические изменения. Хотя большинство исследований посвящено кишечной микробиоте, можно предположить аналогичные процессы и в мочевых путях, особенно у пациентов с длительной катетеризацией и урологическими вмешательствами.

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа существенно изменило подходы к лечению ряда онкоурологических заболеваний, особенно метастатического рака почки и уротелиального рака. Одновременно возрастает интерес к роли микробиоты в формировании эффективности иммунотерапии.

Исследования кишечной микробиоты показали, что определенные бактериальные сообщества могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ и повышать эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4. В отношении уринарной микробиоты данные пока ограничены, однако предполагается, что локальное микробное сообщество также может влиять на активацию врожденного и адаптивного иммунитета, особенно при проведении внутрипузырной BCG-терапии [5, 6, 10].

Перспективным направлением является поиск микробиологических маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность иммунотерапии и индивидуализировать сопроводительное лечение.

Таким образом, все основные методы противоопухолевого лечения способны в той или иной степени изменять состав уринарной микробиоты. Эти изменения могут способствовать развитию дисбиоза, хронического воспаления, инфекционных осложнений и снижению переносимости лечения. Однако существующие данные остаются фрагментарными, а стандартизированные подходы к мониторингу и коррекции микробиоты в онкоурологии пока отсутствуют, что определяет актуальность дальнейших исследований.

Дисбактериоз мочевых путей как фактор развития осложнений

В настоящее время уринарный дисбиоз рассматривается не только как следствие противоопухолевого лечения, но и как потенциальный фактор, влияющий на развитие послеоперационных, инфекционных и функциональных осложнений. Под дисбиозом понимают стойкое нарушение структуры и функций микробного сообщества мочевых путей, сопровождающееся уменьшением количества комменсальных микроорганизмов,

увеличением доли условно-патогенной флоры и изменением их метаболической активности [3].

Такие изменения способны нарушать барьерную функцию уротелия, усиливать воспалительную реакцию и снижать эффективность местной иммунной защиты. В результате повышается восприимчивость к инфекциям, ухудшается заживление тканей и увеличивается риск хронических осложнений.

Наиболее очевидной клинической связью является влияние дисбиоза на развитие инфекций мочевых путей. Снижение разнообразия микробиоты и преобладание условно-патогенных бактерий создают условия для колонизации уротелия, формирования биопленок и развития рецидивирующих инфекций.

Особенно высок риск у пациентов:

- после радикальной цистэктомии;
- после простатэктомии;
- с длительной катетеризацией;
- с нефростомами и мочеточниковыми стентами;
- после повторных трансуретральных вмешательств.

Формирование устойчивых биопленок затрудняет эрадикацию микроорганизмов и способствует хронизации воспалительного процесса.

Изменение микробного состава сопровождается активацией врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы, усилением продукции IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α, активацией NF-κB и поддержанием хронического воспаления. Длительная воспалительная реакция нарушает процессы репарации, способствует развитию фиброза и функциональных расстройств мочевых путей. Несколько исследований указывают на возможную связь выраженного дисбиоза с повышенной частотой несостоятельности анастомозов, инфекций операционной раны, лимфоцеле и длительного восстановления функции мочевыделительной системы. Хотя причинно-следственная связь окончательно не доказана, эти данные подчеркивают значение микробиологического мониторинга в периоперационном периоде [17].

В последние годы активно обсуждается гипотеза о том, что состояние микробиоты может влиять на ответ на противоопухолевую терапию. Предполагается, что уринарный дисбиоз способен изменять локальный иммунный ответ, что особенно актуально для пациентов, получающих BCG-терапию или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Однако доказательства этого влияния пока ограничены, и необходимы крупные проспективные исследования.

Современные подходы к коррекции уринарного дисбиоза включают:

- рациональное применение антибиотиков;
- сокращение сроков катетеризации;
- своевременное удаление стентов и дренажей;
- лечение хронических воспалительных заболеваний;
- исследование возможностей применения пробиотиков, пребиотиков и постбиотиков;
- мониторинг микробиоты у пациентов высокого риска.

На сегодняшний день большинство методов коррекции находятся на этапе изучения, а убедительная доказательная база в отношении их эффективности именно у онкоурологических пациентов пока ограничена. Это делает разработку персонализированных программ сопроводительной терапии одним из наиболее перспективных направлений современной онкоурологии.

Современные методы коррекции микробиоты

Антимикробная терапия остается основным методом лечения инфекций мочевых путей у пациентов с онкоурологическими заболеваниями. Однако в последние годы произошло существенное изменение подходов к ее применению. Если ранее приоритет отдавался максимально широкому эмпирическому использованию антибиотиков, то современная концепция основана на принципах рационального назначения препаратов (*antimicrobial stewardship*), направленных на достижение клинического эффекта при минимальном влиянии на нормальную микробиоту и снижении риска формирования антибиотикорезистентности.

У пациентов с онкоурологическими заболеваниями антибактериальные препараты применяются для:

- лечения осложненных инфекций мочевых путей;
- профилактики инфекционных осложнений при эндоурологических вмешательствах;
- периоперационной профилактики;
- лечения катетер-ассоциированных инфекций;
- терапии уросепсиса.

Выбор антибактериального препарата должен основываться на локальном профиле антибиотикорезистентности, результатах бактериологического исследования и индивидуальных особенностях пациента, включая функцию почек и сопутствующие заболевания.

Следует учитывать, что даже кратковременная антибиотикотерапия способна снижать разнообразие уринарной и кишечной микробиоты, способствовать селекции устойчивых микроорганизмов и нарушать механизмы колонизационной резистентности. Поэтому международные рекомендации подчеркивают необходимость отказа от необоснованного лечения бессимптомной бактериурии (за исключением отдельных ситуаций, например перед инвазивными вмешательствами с повреждением слизистой) и сокращения длительности профилактических курсов.

Перспективным направлением является использование данных микробиологического мониторинга и профиля микробиоты для более точного выбора антибактериальной терапии, однако такие подходы пока не вошли в стандартную практику.

Пробиотики определяются как живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах могут приносить пользу здоровью хозяина. В урологии наибольшее внимание уделяется штаммам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, поскольку они участвуют в поддержании колонизационной резистентности, конкурируют с патогенами за рецепторы уротелия, продуцируют органические кислоты и бактериоцины, а также способны модулировать местный иммунный ответ.

Исследования показали, что у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевых путей применение отдельных штаммов лактобацилл может снижать риск повторных эпизодов. Однако экстраполировать эти результаты на пациентов с онкоурологическими заболеваниями пока нельзя: данные немногочисленны и неоднородны.

У онкоурологических пациентов применение пробиотиков рассматривается как потенциальный способ уменьшения выраженности дисбиоза после антибиотикотерапии и поддержания микробного разнообразия. Вместе с тем отсутствуют крупные рандомизированные исследования, подтверждающие влияние пробиотиков на снижение частоты инфекционных осложнений, улучшение переносимости лечения или увеличение безрецидивной выживаемости. Поэтому их использование следует рассматривать как перспективное направление, требующее дальнейшей оценки.

Пребиотики представляют собой неперевариваемые пищевые компоненты, которые избирательно стимулируют рост и активность полезных микроорганизмов. К

наиболее изученным относятся инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и некоторые пищевые волокна.

Основной объем данных о пребиотиках получен в исследованиях кишечной микробиоты. Предполагается, что улучшение состава кишечного микробиома может опосредованно влиять на уринарную микробиоту через иммунные и метаболические механизмы (так называемая ось «кишечник–мочевые пути»). Однако прямые доказательства эффективности пребиотиков в профилактике или коррекции уринарного дисбиоза у онкоурологических пациентов пока отсутствуют.

С учетом хорошего профиля безопасности пребиотики рассматриваются как потенциальный компонент комплексной сопроводительной терапии, однако их роль требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Постбиотики-это биологически активные соединения, образующиеся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов или входящие в состав их клеточных структур. К ним относятся короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, пептидогликаны, экзополисахариды и другие метаболиты.

Преимуществом постбиотиков является отсутствие живых микроорганизмов, что потенциально снижает риск инфекционных осложнений у пациентов с иммунодефицитом. Экспериментальные исследования показывают, что отдельные постбиотики способны уменьшать воспалительную реакцию, укреплять барьерную функцию эпителия и влиять на активность иммунных клеток.

Однако клинические данные по применению постбиотиков в онкоурологии крайне ограничены. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации, позволяющие рекомендовать их рутинное использование для коррекции уринарной микробиоты, и данное направление остается предметом научного поиска. Интенсивное развитие технологий секвенирования и мультиомного анализа открывает новые возможности для персонализированной коррекции микробиоты. Наиболее перспективными направлениями считаются:

- персонализированное управление микробиотой, основанное на анализе индивидуального микробного профиля и факторов риска;
- бактериофаговая терапия, позволяющая селективно воздействовать на отдельные бактериальные виды, включая мультирезистентные штаммы. Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных и ранних клинических исследований, ее применение в онкоурологии пока остается ограниченным;
- воздействие на бактериальные биопленки с использованием ферментов, поверхностно-активных соединений и других антибиопленочных технологий;
- мультиомные подходы, объединяющие данные метагеномики, метатранскриптомики, метаболомики и иммунологических исследований для более точной характеристики микробного сообщества и выбора стратегии сопровождения;
- поиск микробных биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск инфекционных осложнений, токсичности лечения и ответа на противоопухолевую терапию.

Отдельного внимания заслуживает изучение взаимосвязи между уринарной и кишечной микробиотой. Хотя концепция оси «кишечник–мочевые пути» активно обсуждается, механизмы такого взаимодействия и его клиническое значение требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, современные методы коррекции микробиоты представляют собой быстро развивающееся направление, имеющее потенциальное значение для профилактики инфекционных осложнений и оптимизации сопроводительной терапии у пациентов с онкоурологическими заболеваниями. В настоящее время наиболее

обоснованными остаются рациональная антимикробная терапия и меры по снижению факторов риска инфекций. Пробиотики, пребиотики, постбиотики, иммуномодулирующие препараты и новые технологии коррекции микробиоты рассматриваются как перспективные подходы, однако их эффективность именно в онкоурологии требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях. Это обстоятельство определяет актуальность разработки и оценки персонализированных алгоритмов сопроводительной урологической терапии, основанных на комплексной оценке микробиоты, иммунологических показателей и клинических факторов риска.

Взаимосвязь микробиоты, иммунитета и эффективности противоопухолевого лечения

В последние годы микробиота рассматривается как один из важнейших регуляторов врожденного и адаптивного иммунитета. Если ранее основное внимание уделялось исключительно кишечному микробиому, то современные исследования свидетельствуют, что уринарная микробиота также участвует в формировании локального иммунного микроокружения мочевых путей и может влиять на течение онкоурологических заболеваний [11, 15].

Микроорганизмы взаимодействуют с клетками иммунной системы посредством микробных молекулярных паттернов (MAMPs), распознаваемых рецепторами врожденного иммунитета, прежде всего Toll-подобными рецепторами (TLR). Их активация инициирует каскад сигнальных путей, включая NF-κB и интерфероновые механизмы, что приводит к синтезу цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов.

В физиологических условиях комменсальная микробиота способствует поддержанию иммунологического гомеостаза. Она стимулирует созревание дендритных клеток, поддерживает баланс между Т-хелперами различных субпопуляций и регуляторными Т-клетками, способствует синтезу секреторного иммуноглобулина А и усиливает барьерную функцию уротелия.

При дисбиозе эти механизмы нарушаются. Снижение разнообразия микробного сообщества и преобладание условно-патогенных микроорганизмов сопровождаются хронической активацией врожденного иммунитета, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) и формированием персистирующего воспалительного микроокружения. Такое состояние может нарушать противоопухолевый иммунный надзор и потенциально способствовать прогрессированию опухоли.

Следует отметить, что большинство данных о взаимодействии микробиоты и иммунитета получено при изучении кишечного микробиома. В отношении уринарной микробиоты доказательная база пока значительно менее обширна, поэтому многие механизмы остаются предметом исследований.

Развитие методов секвенирования нового поколения позволило рассматривать состав микробиоты как источник потенциальных прогностических биомаркеров.

Наиболее перспективными направлениями являются:

- оценка альфа-разнообразия микробиоты;
- анализ относительной представленности отдельных бактериальных таксонов;
- выявление устойчивых микробных ассоциаций;
- определение генов антибиотикорезистентности;
- анализ функционального потенциала микробного сообщества с помощью метагеномики.

Предполагается, что определенные изменения микробиоты могут быть связаны с повышенным риском инфекционных осложнений, развитием хронического воспаления, токсичностью лечения и, возможно, с ответом на отдельные виды терапии. Однако

единые валидированные микробиологические биомаркеры для клинического применения в онкоурологии пока отсутствуют.

Одним из наиболее перспективных подходов считается объединение микробиологических, иммунологических и клинических данных в рамках комплексных прогностических моделей. Такие модели потенциально могут использоваться для стратификации пациентов по риску осложнений, выбора оптимальной сопроводительной терапии и динамического мониторинга эффективности лечения.

Таким образом, современные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между микробиотой, иммунной системой и результатами противоопухолевого лечения. Наиболее убедительные доказательства накоплены в отношении роли микробиоты в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов, тогда как значение уринарной микробиоты при онкоурологических заболеваниях остается менее изученным. В настоящее время отсутствуют стандартизированные иммунологические и микробиологические маркеры, которые могли бы широко использоваться в клинической практике для прогнозирования эффективности лечения. Вместе с тем интеграция данных о составе микробиоты, иммунологическом статусе и клинических характеристиках пациента рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений персонализированной онкоурологии. Это полностью соответствует концепции настоящего исследования, направленного на оценку роли сопроводительной урологической терапии в коррекции микробиоты, профилактике осложнений и улучшении клинических исходов.

Персонализированная сопроводительная терапия как перспективное направление современной онкоурологии

Современная онкоурология развивается в направлении персонализированной медицины, основанной на индивидуальном выборе лечебной тактики с учетом клинических, морфологических, молекулярно-генетических и иммунологических особенностей пациента. Наряду с совершенствованием хирургических технологий, системной лекарственной терапии и лучевого лечения все большее внимание уделяется сопроводительной терапии, которая рассматривается как важный компонент комплексного ведения больных.

Традиционно сопроводительная терапия была направлена преимущественно на коррекцию побочных эффектов противоопухолевого лечения и лечение возникших осложнений. Однако современные представления существенно расширили ее задачи. В настоящее время она включает профилактику инфекционных осложнений, коррекцию нарушений мочеиспускания, оптимизацию периоперационного ведения, сохранение функционального состояния мочевых путей, рациональное применение антибактериальных препаратов и, по мере накопления доказательств, индивидуализированный подход к коррекции микробиоты.

Развитие технологий секвенирования нового поколения, мультиомных методов исследования и биоинформатического анализа создает предпосылки для разработки персонализированных алгоритмов сопровождения пациентов с онкоурологическими заболеваниями.

Персонализированная медицина предполагает выбор лечебной стратегии на основании совокупной оценки характеристик пациента, особенностей опухоли и факторов риска осложнений. В онкоурологии такой подход реализуется не только при выборе основного противоопухолевого лечения, но и при планировании сопроводительной терапии.

Индивидуализация включает:

- оценку стадии и биологических особенностей опухоли;

- анализ возраста, коморбидности и функционального статуса пациента;
- оценку функции почек и мочевыводящих путей;
- определение риска инфекционных осложнений;
- учет ранее перенесенных инфекций и профиля антибиотикорезистентности;
- анализ микробиологических и иммунологических показателей;
- оценку переносимости предшествующего лечения.

Особое значение приобретает стратификация пациентов по риску развития инфекционных осложнений. К группе высокого риска относятся больные с длительной катетеризацией, нефростомами, мочеточниковыми стентами, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, выраженной иммуносупрессией и повторными курсами антибактериальной терапии.

Предполагается, что включение данных о составе уринарной микробиоты в алгоритмы стратификации риска позволит более точно определять объем профилактических мероприятий и выбирать оптимальную тактику сопровождения. Однако такие подходы пока находятся на этапе клинического изучения.

В последние годы активно развиваются исследования, посвященные роли микробиоты в прогнозировании течения онкологических заболеваний и оптимизации лечения.

Наиболее перспективными направлениями являются:

- изучение взаимосвязи между составом уринарной микробиоты и частотой инфекционных осложнений;
- оценка влияния микробиоты на эффективность внутрипузырной BCG-терапии и системной иммунотерапии;
- разработка алгоритмов индивидуального выбора антибиотикотерапии с учетом микробиологических данных;
- поиск микробиологических и иммунологических биомаркеров прогноза;
- исследование возможностей применения пробиотиков, пребиотиков, постбиотиков и бактериофагов;
- использование методов искусственного интеллекта и машинного обучения для прогнозирования риска осложнений.

Особый интерес представляет интеграция данных клинических, микробиологических, иммунологических и молекулярных исследований в единые прогностические модели. Предполагается, что такие модели смогут обеспечить более точную стратификацию пациентов и способствовать персонализации сопроводительной терапии.

Вместе с тем большинство опубликованных исследований характеризуются небольшими выборками, различиями в дизайне, отсутствием стандартизированных методов оценки микробиоты и ограниченной воспроизводимостью результатов. Поэтому необходимы крупные многоцентровые проспективные исследования с унифицированными методологическими подходами.

Выводы. Изучение уринарной микробиоты является перспективным направлением для разработки персонализированных программ сопроводительной терапии и обосновывает актуальность дальнейших исследований в данной области.

Однако существующие данные остаются фрагментарными, а стандартизированные подходы к мониторингу и коррекции микробиоты в онкоурологии пока отсутствуют, что определяет актуальность дальнейших исследований.

Пробиотики, пребиотики, постбиотики, иммуномодулирующие препараты и новые технологии коррекции микробиоты рассматриваются как перспективные

подходы, однако их эффективность именно в онкоурологии требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Именно эти обстоятельства определяют научную актуальность настоящего исследования, целью которого является оценка роли сопроводительной урологической терапии в коррекции нарушений микробиоты мочевых путей, профилактике инфекционных осложнений и улучшении клинических исходов у пациентов с онкоурологическими заболеваниями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2019; 135:196-204. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.010

2. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Non–oncogene-addicted metastatic non–small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013

3. Izumi K, Iwamoto H, Yaegashi H, et al. Gemcitabine plus cisplatin split versus gemcitabine plus carboplatin for advanced urothelial cancer with cisplatin-unfit renal function. In Vivo. 2019;33(1):167-172. doi:10.21873/invivo.11454

4. Jimenez-Labaig P, Mirallas O, Martin-Quesada AI, et al. Second-event endpoints (EFS2, PRFS2 and PFS2) after anti-PD-(L)1-based RCTs: a systematic review and meta-analysis. J Immunother Cancer. 2025;13(11): e013072. doi:10.1136/jitc-2025-013072

5. Kim YR, Lee JL, You D, et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(1):141-153. doi:10.1007/s00280-015-2774-z

6. Kua VF, Ismail F, Chee Ee Phua V, Aslan NM. Carboplatin/5-fluorouracil as an alternative to cisplatin/5- fluorouracil for metastatic and recurrent head and neck squamous cell carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(2):1121-1126. doi:10.7314/APJCP. 20–13.14.2.1121

7. Mansoor M, Shakil F, Jalal U, et al. Comparison of the efficacy of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in improving survival and quality of life in the advanced ovarian cancer patient population: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Cureus. 2023;15(12): e51011. doi:10.7759/cureus.51011

8. Mourey L, Flechon A, Tosi D, et al. Vefora, GETUG-AFU V06 study: randomized multicenter phase II/III trial of fractionated cisplatin (CI)/gemcitabine (G) or carboplatin (CA)/g in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) with impaired renal function (IRF)—results of a planned interim analysis. J Clin Oncol. 2020;38(6) (suppl):461. doi: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.461

9. Muggia FM, Bonetti A, Hoeschele JD, Rozencweig M, Howell SB. Platinum antitumor complexes: 50 years since Barnett Rosenberg's discovery. J Clin Oncol. 2015;33(35):4219-4226. doi:10.1200/JCO.2015.60.7481

10. Nag S, Ray Coquard I, Gupta S, et al. Pan-Asia adapted ESMO clinical practice guideline for the management of patients with newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer. ESMO Open. 2025;10(6):105125. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105125

11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2026. Accessed July 3, 2026. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417

12. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al; ENGOT-Cx10–GEICO 68-C–JGOG1084–GOG-3030 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic,

persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10421):31-43. doi:10.1016/S0140-6736(23)02405-4

13. Omland LH, Lindberg H, Carus A, et al. Real-world treatment patterns and overall survival in locally advanced and metastatic urothelial tract cancer patients treated with chemotherapy in Denmark in the preimmunotherapy era: a nationwide, population-based study. Eur Urol Open Sci. 2020; 24:1-8.

14. PADCEVTM plus Keytruda® significantly improves survival for patients with muscle-invasive bladder cancer regardless of cisplatin eligibility. Pfizer Inc. December 17, 2025. Accessed February 17, 2026. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/padcevtm-plus-keytrudar-significantly-improves-survival

15. Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, et al. European Association of Urology guidelines on testicular cancer: 2023 update. Eur Urol. 2023;84(3):289-301. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.010

16. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. doi:10.1056/NEJMoa2035807

17. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, Williams CD, Kelley MJ, Whittle J. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. J Thorac Oncol. 2014;9(5):702-709. doi:10.1097/JTO.0000000000000146