



Микробиота мочи при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря и подходы к её выявлению

© Михаил И. Коган, Юлия Л. Набока, Андрей В. Рыжкин, Ирина А. Гудима, Андрей Г. Иванов, Сергей Н. Иванов, Олег Н. Васильев, Владимир П. Глухов, Анна В. Ильяш, Дмитрий В. Сизякин

Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Введение. Существуют данные о связи инфекционно-воспалительного поражения нижних мочевых путей и рака мочевого пузыря (РМП). Однако данные о микробиоте мочи мужчин среднего и пожилого возрастов с подозрением на рак мочевого пузыря практически отсутствуют. Эти знания крайне важны с точки зрения изучения роли инфекционно-воспалительной гипотезы в генезе РМП.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку микробиоты мочепузырной мочи, полученной при естественном мочеиспускании и катетеризации мочевого пузыря, путём стандартного и расширенного культурального исследования у мужчин с предположительным диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное с последовательным набором пациентов исследование включены 23 мужчины в возрасте старше 45 лет с подозрением на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, основанным на клинко-лабораторных и сонографических данных, а также с отсутствием в анамнезе инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, в том числе инфекций, передающихся половым путём, и рецидивирующих инфекций других органов и систем. Бактериологическому анализу подвергали среднюю порцию свежесобранной мочепузырной мочи и мочу, полученную уретральным катетером непосредственно перед уретроцистоскопией. Бактериологическое исследование мочи проводили на стандартный набор питательных сред в аэробных условиях культивирования и на расширенный набор питательных сред в аэробных и анаэробных условиях культивирования.

Результаты. В моче пациентов с подозрением на РМП преимущественно выявляли анаэробный спектр микроорганизмов. При этом среди анаэробных таксонов чаще обнаруживали *Peptococcus* spp. (70%), *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp. (по 45% соответственно), среди представителей аэробного спектра — *Corynebacterium* spp. (60%), *S. lentus* (до 45%), *S. haemolyticus* (35%) и *E. faecalis* (30%). Данные сравнительного анализа частот выявляемости микроорганизмов в зависимости от метода забора материала и набора сред для культивирования показали, что в средней порции мочи выделяется больше изолятов чем при исследовании катетерной мочи (в 2,9 и 1,9 раза при стандартном и расширенном наборах сред соответственно). Кроме того, при выполнении расширенного бактериологического исследования в сравнении со стандартной методикой выявляемость микроорганизмов в 3,5 выше при исследовании средней порции мочи и в 5,1 раза — при исследовании катетерной мочи. Среднее количество микроорганизмов на 1 пациента также больше при использовании расширенной методики (средняя порция — $4,7 \pm 1,9$; катетерная моча — $2,3 \pm 1,0$) в сравнении со стандартными (средняя порция — $1,3 \pm 0,9$; катетерная моча — $0,3 \pm 0,5$).

Заключение. Мужчинам среднего и пожилого возрастов с немышечно-инвазивным РМП свойственна асимптомная бактериурия в виде широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов. Паттерн мочи, полученной уретральным катетером, содержит достоверно более узкий спектр бактерий в сравнении с образцом, полученным при естественном мочеиспускании. Расширенное культуральное исследование мочи для изучения особенностей микробиоты / микробиома мочи мочевого пузыря целесообразно производить непосредственно перед процедурой цистоскопии путём забора мочи уретральным катетером.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; микробиота; инфекция мочевых путей; воспаление

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в октябре 2013 года (Форталеза, Бразилия). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол № 16/19 от 17 октября 2019 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: М.И. Коган, Ю.Л. Набока — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; А.В. Рыжкин — обзор литературы, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; И.А. Гудима — проведение бактериологических исследований, анализ и интерпретация данных; А.Г. Иванов — сбор и обработка данных, обзор литературы; С.Н. Иванов — статистическая обработка и анализ данных; софтверная поддержка, критический обзор; О.Н. Васильев, В.П. Глухов, А.В. Ильяш, Д.В. Сизякин — анализ данных, критический обзор, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Иосифович Коган; dept_kogan@mail.ru

Поступила в редакцию: 15.12.2023. **Принята к публикации:** 09.04.2024. **Опубликована:** 26.06.2024.

Для цитирования: Коган М.И., Набока Ю.Л., Рыжкин А.В., Гудима И.А., Иванов А.Г., Иванов С.Н., Васильев О.Н., Глухов В.П., Ильяш А.В., Сизякин Д.В. Микробиота мочи при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря и подходы к её выявлению. *Вестник урологии*. 2024;12(3):53-61. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-53-61.

Urine microbiota in non-muscle-invasive bladder cancer and approaches to its detection

© Mikhail I. Kogan, Yulia L. Naboka, Andrey V. Ryzhkin, Irina A. Gudima,
Andrey G. Ivanov, Sergey N. Ivanov, Oleg N. Vasiliev, Vladimir P. Glukhov,
Anna V. Ilyash, Dmitry V. Sizyakin

Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

Introduction. There is evidence of a connection between infectious and inflammatory lesions of the lower urinary tract and bladder cancer (BCa). However, there is virtually no data on the urine microbiota of middle-aged and elderly men with suspected BCa. This knowledge is extremely important from the point of view of studying the role of the infectious-inflammatory hypothesis in the genesis of BCa.

Objective. To conduct a comparative assessment of the microbiota of bladder urine obtained during natural urination and bladder catheterization through standard and extended cultural studies in men with a presumptive diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC).

Materials & methods. The prospective comparative study with consecutive patient recruitment included 23 men older than 45 years with suspected NMIBC based on clinical, laboratory and sonographic data, as well as with no history of infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract, including sexually transmitted infections and recurrent infections of other organs and systems. A midstream urine samples and catheter-drained urine immediately before urethrocystoscopy were subjected to bacteriological analysis. Urine culture study was carried out using a standard set of nutrient media under aerobic cultivation conditions and an expanded set of nutrient media under aerobic and anaerobic cultivation conditions.

Results. An anaerobic spectrum of microorganisms was predominantly detected in the urine of patients with suspected NMIBC. Moreover, *Peptococcus* spp. was more often found among anaerobic taxa. (70%), *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp. (45% each, respectively), among representatives of the aerobes — *Corynebacterium* spp. (60%), *S. lentus* (up to 45%), *S. haemolyticus* (35%) and *E. faecalis* (30%). Data from a comparative analysis of the detection frequencies of microorganisms depending on the method of collecting material and the set of media for cultivation showed that more isolates are isolated in the midstream urine samples than in the study of catheter urine (2.9- and 1.9-fold with the standard and extended sets of media, respectively). In addition, when performing an extended bacteriological study compared to the standard method, the detection of microorganisms is 3.5-fold higher when examining an average portion of urine and 5.1-fold higher when examining catheter urine. The average number of microorganisms per one patient is also higher when using the extended method (midstream portion — 4.7 ± 1.9 ; catheterised urine — 2.3 ± 1.0) in comparison with the standard one (midstream portion — 1.3 ± 0.9 ; catheterised urine — 0.3 ± 0.5).

Conclusion. Middle-aged and older men with NMIBC are characterized by asymptomatic bacteriuria in the form of a wide range of aerobic and anaerobic microorganisms. The urine pattern obtained with a urethral catheter contains a significantly narrower range of bacteria compared to the sample obtained through natural urination. It is advisable to carry out an extended cultural urine examination to study the characteristics of the microbiota / microbiome of the urine of the bladder immediately before the urethrocystoscopy procedure by collecting urine with a urethral catheter.

Keywords: bladder cancer; non-muscle invasive bladder cancer; microbiota; urinary tract infection; inflammation

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Rostov State Medical University (Protocol No. 16/19 dated October 17, 2019). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: M.I. Kogan, Yu.L. Naboka — study concept, study design development, supervision, data analysis and interpretation, scientific editing; A.V. Ryzhkin — literature review, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript; I.A. Gudima — conducting bacteriological studies, data analysis, data interpretation; A.G. Ivanov — data acquisition, data processing, literature review; S.N. Ivanov — data analysis, statistical processing, software support, critical review; O.N. Vasiliev, V.P. Glukhov, A.V. Ilyash, D.V. Sizyakin — data analysis, critical review, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Mikhail I. Kogan; dept_kogan@mail.ru

Received: 12/15/2023. **Accepted:** 04/09/2024. **Published:** 06/26/2024.

For citation: Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ryzhkin A.V., Gudima I.A., Ivanov A.G., Ivanov S.N., Vasiliev O.N., Glukhov V.P., Ilyash A.V., Sizyakin D.V. Urine microbiota in non-muscle-invasive bladder cancer and approaches to its detection. *Urology Herald*. 2024;12(3):53-61. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-53-61.

Введение

Библиометрический анализ 2023 года по исследованию роли воспаления в развитии рака мочевого пузыря (РМП), включивший 4301 статью с 1972 года по 2022 год, показал неуклонный рост публикаций именно в последние десятилетия ($R^2 = 0,9021$). Так, с 2011 года по 2021 год количество статей в мире по этой тематике возросло со 107 до 373 в год [1].

О связи инфекционно-воспалительного поражения нижних мочевых путей и РМП свидетельствует ряд эпидемиологических исследований [2 – 4]. Одно из крупнейших в мире исследований «случай-контроль» показало, что рецидивирующий цистит позитивно ассоциируется с РМП как у мужчин (ОШ (95% ДИ) 6,6 (4,2 – 11)), так и у женщин (ОШ (95% ДИ) 2,7 (2,0 – 3,5)), при этом у мужчин в большей мере, чем у женщин [2]. Более того, было установлено, что частые назначения антибиотиков (>10) специфичных для инфекции мочевых путей (ИМП) сопряжены с повышением риска развития плоскоклеточного РМП в 11,4 раза [4].

Хорошо известно, что 80% ИМП встречается у женщин. Напротив, 80% РМП имеет место у мужчин. В этой связи как можно объяснить клинически редкий рецидивирующий цистит у мужчин, но наивысшую частоту РМП у них? Возникает естественное предположение о недодиагностике ИМП у мужчин и о недоизученности микробиоты мочевого пузыря у здоровых мужчин. На самом деле микробиота мочевого пузыря у здоровых женщин при ИМП в различных возрастных группах изучена достаточно подробно как расширенным культуральным методом [5 – 8], так и путём секвенирования 16S рРНК [9, 10]. Сравнительным исследованием микробиоты мочи у здоровых женщин и мужчин были определены их различия как по спектру бактерий, так и по степени бактериурии [11]. Но эти данные касались женщин и мужчин молодого возраста. В то же время известно,

что РМП встречается у людей, как правило, старше 45 – 50 лет. [12]. Однако данные о микробиоте мочи мужчин среднего и пожилого возрастов с подозрением на рак мочевого пузыря практически отсутствуют. А эти знания крайне важны с точки зрения изучения роли инфекционно-воспалительной гипотезы в генезе РМП.

Цель исследования заключается в сравнительной оценке микробиоты мочевого пузыря мочи, полученной при естественном мочеиспускании и катетеризации мочевого пузыря, путём стандартного и расширенного культурального исследования у мужчин с предположительным диагнозом немусечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное с последовательным набором пациентов исследование включены 23 мужчины в среднем возрасте $65,9 \pm 8,1$ (min — 46; max — 84).

Критерии включения — возраст старше 45 лет, подозрение на немусечно-инвазивный РМП на основании клинко-лабораторных и сонографических данных, отсутствие в анамнезе инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, в том числе инфекций, передающихся половым путём, а также рецидивирующих инфекций других органов и систем. Критерии невключения — наличие в анамнезе опухолевых заболеваний и любых других, в том числе травм, требовавших катетеризации мочевого пузыря, приём антибиотиков в течение одного месяца по каким-либо показаниям.

Бактериологическому анализу была подвергнута средняя порция свежесобранной мочевого пузыря мочи и моча, полученная уретральным катетером непосредственно перед уретроцистоскопией.

Забор мочи производили в соответствии с требованиями Преаналитического этапа Клинических рекомендаций [13] в стерильный одноразовый контейнер

с идентификационным номером. Бактериологическое исследование мочи проводили на стандартный набор питательных сред в аэробных условиях культивирования ($t\ 37\ ^\circ\text{C}$, 24 часа) и на расширенный набор питательных сред [14] в аэробных и анаэробных условиях культивирования ($t\ 37\ ^\circ\text{C}$, 48 – 72 часа). Для создания последних использовали HiAnaerobic System — Mark III или VI, индикатор анаэробии HiAnaero Indicator Tablet (“HiMedia Laboratories Pvt. Limited”, Mumbai, Maharashtra, India), применяя газовую смесь, состоящую из 10% CO_2 , 10% H_2 , 80% N_2 , либо AnaeroHiGas Pak (“HiMedia Laboratories Pvt. Limited”, Mumbai, Maharashtra, India). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по общепринятым методикам, степень бактериурии верифицировали в соответствии с Клиническими рекомендациями.

Статистический анализ. При статистическом анализе проверку нормальности распределения осуществляли с помощью

теста Колмогорова-Смирнова. Статистическое описание количественных показателей при наличии нормального распределения включало расчёт средних показателей и стандартных отклонений, качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и частот. Сравнительный внутригрупповой анализ качественных показателей проводили с использованием Q критерия Cochrane с попарным сравнением. Сравнительный анализ количественных показателей — с использованием критерия Friedman с попарным сравнением. Различия признавали значимыми на уровне 5% ($p < 0,05$). Статистический анализ проводили в среде статистической обработки и визуализации данных IBM SPSS Statistics ver. 23.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA).

Результаты

В таблице 1 представлены данные сравнительного анализа частот выявляемости

Таблица 1. Сравнение частоты выделения микроорганизмов из мочи при стандартной и расширенной методиках культивирования

Микроорганизмы	Частота, n (%)				P_{total}	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
	1	2	3	4					
<i>S. haemolyticus</i>	7 (35)	7 (35)	2 (10)	2 (10)	0,002*	1,000	0,006*	0,006*	1,000
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (5)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0,392				
<i>E. faecium</i>	3 (15)	3 (15)	2 (10)	2 (10)	0,392				
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0,392				
<i>E. coli</i>	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0,112				
<i>E. faecalis</i>	6 (30)	1 (5)	4 (20)	4 (20)	0,008*	1,000	0,003*	0,235	0,075
<i>Micrococcus spp.</i>	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0,392				
<i>S. aureus</i>	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0,194				
<i>P. aeruginosa</i>	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1,000				
<i>Bacillus spp.</i>	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0,392				
<i>S. lentus</i>	0 (0)	9 (45)	0 (0)	2 (10)	> 0,001*	> 0,001*	1,000	0,001	0,363
<i>S. warneri</i>	1 (5)	5 (25)	0 (0)	1 (5)	0,008*	0,011*	0,527	0,011*	0,527
<i>Candida spp.</i>	1 (5)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0,392				
<i>Corynebacterium spp.</i>	0 (0)	12 (60)	0 (0)	3 (15)	> 0,001*	> 0,001*	1,000	> 0,001*	0,239
<i>Eubacterium spp.</i>	0 (0)	9 (45)	0 (0)	5 (25)	> 0,001*	> 0,001*	1,000	0,093	0,036*
<i>Peptococcus spp.</i>	0 (0)	14 (70)	0 (0)	13 (65)	> 0,001*	> 0,001*	1,000	0,741	> 0,001*
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0 (0)	1 (5)	0 (0)	2 (10)	0,300				
<i>Propionibacterium spp.</i>	0 (0)	9 (45)	0 (0)	4 (20)	> 0,001*	> 0,001*	1,000	0,028*	0,078
<i>Prevotella spp.</i>	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0,392				
<i>Megasphaera spp.</i>	0 (0)	4 (20)	0 (0)	1 (5)	0,019*	0,007*	1,000	0,042*	0,497
<i>Veillonella spp.</i>	0 (0)	3 (15)	0 (0)	1 (5)	0,066				
<i>Bacteroides spp.</i>	0 (0)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0,194				
<i>Fusobacterium spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0,392				
Всего	26	90	9	46					

Примечания. 1) 1 — средняя порция мочи, стандартный метод, 2 — средняя порция мочи, расширенный метод, 3 — катетерная моча, стандартный метод, 4 — катетерная моча, расширенный метод. 2) * — различия значимы на уровне 5% ($p < 0,05$), Q критерий Cochrane с попарным сравнением

Таблица 2. Сравнение количества выделенных микроорганизмов из мочи при стандартной и расширенной методиках культивирования

Среднее число выделенных изолятов на 1 пациента, М ± SD				P _{total}	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
1	2	3	4					
1,3 ± 0,9	4,7 ± 1,9	0,3 ± 0,5	2,3 ± 1,0	> 0,001*	> 0,001*	0,027*	> 0,001*	0,008*

Примечания. 1) 1 — средняя порция мочи, стандартный метод, 2 — средняя порция мочи, расширенный метод, 3 — катетерная моча, стандартный метод, 4 — катетерная моча, расширенный метод. 2) * — различия значимы на уровне 5% ($p < 0,05$), критерий Friedman с попарным сравнением

микроорганизмов в зависимости от метода забора материала и набора сред для культивирования. Так, статистически значимые различия установлены для частот выделения *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *S. lentus*, *S. warneri*, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Megasphaera spp.* Наиболее значимые различия зарегистрированы для частот выявления анаэробных микроорганизмов. При использовании стандартных сред в средней порции мочи выделяется в 2,9 раза больше изолятов, в сравнении с катетерной мочой, тогда как в случае использования расширенного набора сред разница составляет 1,9 раза. Во всех случаях использование расширенной методики культивирования определяет значительно более высокую выявляемость микроорганизмов. Так, при выполнении расширенного бактериологического исследования средней порции мочи выявляемость микроорганизмов оказалась в 3,5 раза выше, в сравнении со стандартным набором сред, преимущественно за счёт выявления анаэробного спектра микроорганизмов. Аналогично при выполнении расширенного бактериологического исследования катетерной мочи выявляемость микроорганизмов оказалась в 5,1 раза выше по сравнению со стандартной методикой.

Действительно, частоты выделения наиболее известных уропатогенов — *E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* — практически не различалась при использовании двух методик культивирования. Основные различия зарегистрированы в отношении условно-патогенной микробиоты, преимущественно анаэробного спектра. В целом необходимо отметить, что в спектре выявляемых микроорганизмов из мочи пациентов с подозрением на РМП чаще обнаруживались анаэробные таксоны: *Peptococcus spp.* (70%), *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* (по 45%, соответственно). Среди представителей аэробного спектра ведущими

оказались следующие микроорганизмы — *Corynebacterium spp.* (60%), *S. lentus* (до 45%), *S. haemolyticus* (35%) и *E. faecalis* (30%) (табл. 1).

В таблице 2 представлено сравнение количества выделенных микроорганизмов при двух методиках культивирования. Так, в среднем наибольшее число изолятов было выделено из средней порции мочи с использованием расширенной методики — $4,7 \pm 1,9$ микроорганизмов на 1 пациента. Аналогичные результаты получены и для катетерной мочи — в среднем $2,3 \pm 1,0$ изолята на 1 пациента. Значительно более низкой была выявляемость при использовании стандартных сред. Так, среднее число выделенных изолятов из средней порции мочи и катетерной мочи составило $1,3 \pm 0,9$ и $0,3 \pm 0,5$ соответственно. Графическое изображение представленных данных сравнения отображено на рисунке 1.

На рисунке 2 представлена гистограмма кумулятивного количества выделенных микроорганизмов при двух методиках культивирования. Ярким образом продемонстрированы преимущества чувствительности методики бактериологического исследования средней порции мочи с использованием расширенного набора сред в сравнении со стандартным набором сред и забором катетерной мочи.

Обсуждение

Существовавшее до XXI века мнение о стерильности мочевого пузыря было опровергнуто рядом доказательных исследований последних 15 лет [15, 7]. Парадигма о «стерильном мочевом пузыре» ушла в прошлое [16], сформировалось понимание о врождённом микробиоме в отсутствии клинических симптомов и признаков ИМП. Расширенное культуральное исследование и метод секвенирования (NGS) ДНК определили особенности микробиома мочи у мужчин и женщин в отсутствие роста бактерий при стандартном микро-

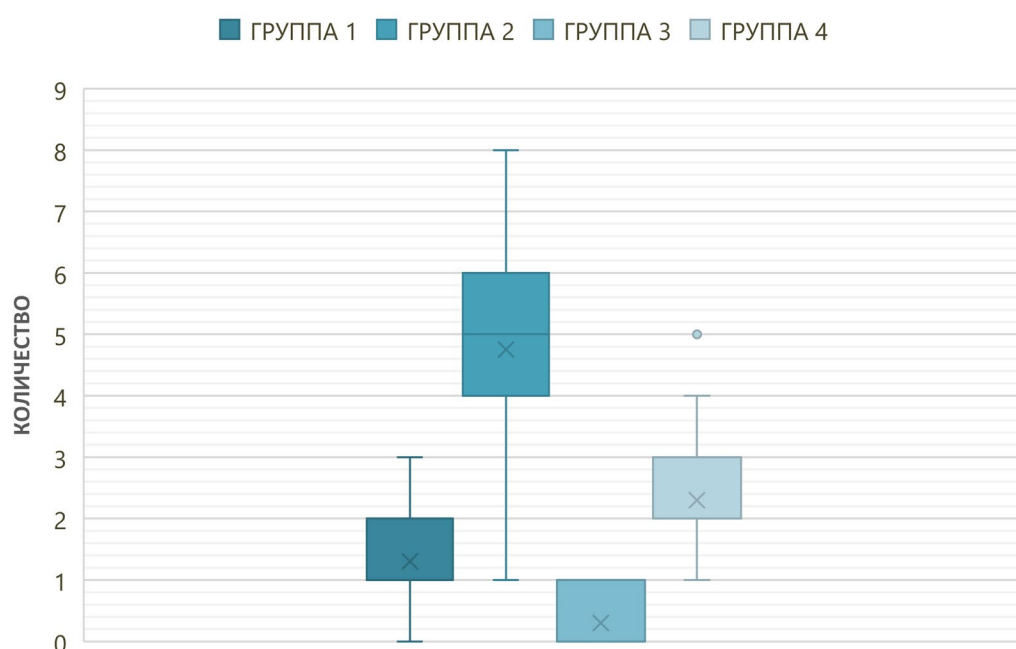


Рисунок 1. Среднее количество выделенных микроорганизмов из мочи при стандартной и расширенной методиках культивирования (группа 1 — средняя порция мочи, стандартный метод, группа 2 — средняя порция мочи, расширенный метод, группа 3 — катетерная моча, стандартный метод, группа 4 — катетерная моча, расширенный метод)

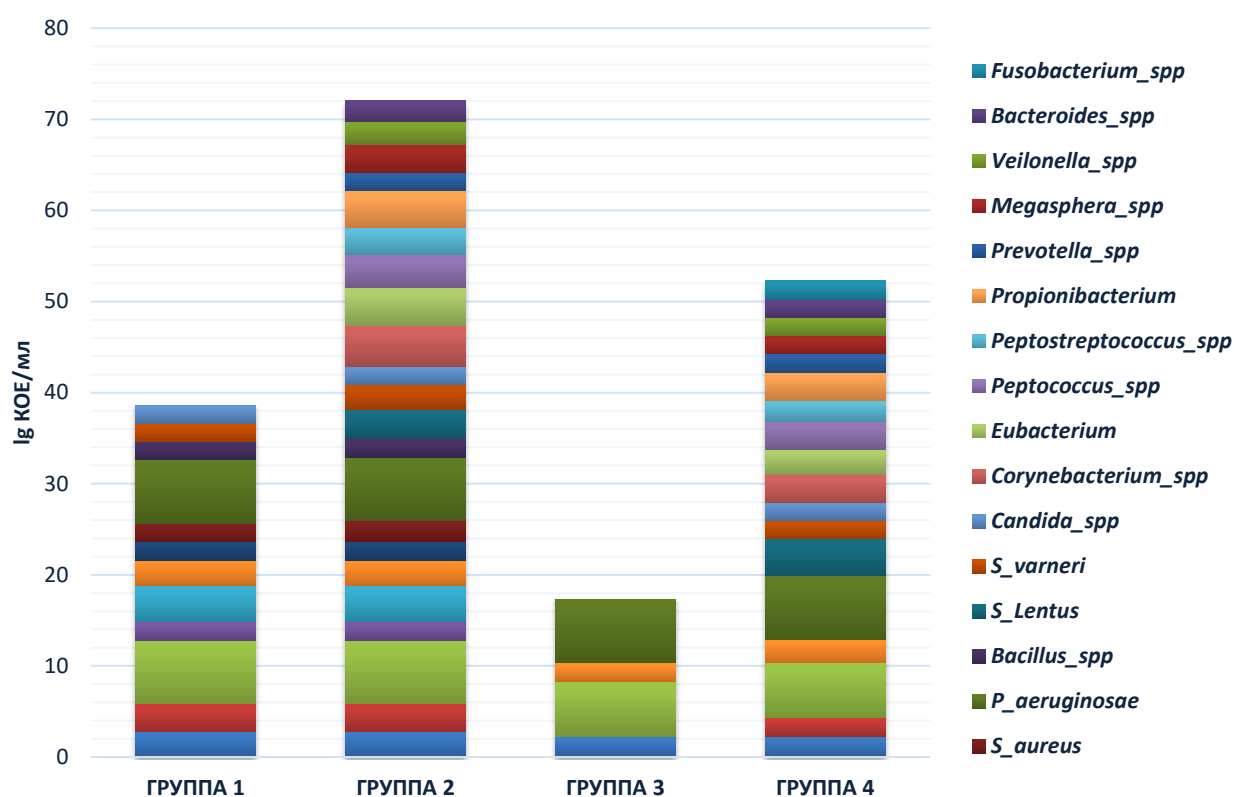


Рисунок 2. Общее количество микроорганизмов (IgKOE/мл) при стандартной и расширенной методиках культивирования (группа 1 — средняя порция мочи, стандартный метод, группа 2 — средняя порция мочи, расширенный метод, группа 3 — катетерная моча, стандартный метод, группа 4 — катетерная моча, расширенный метод)

биологическом анализе. В последние годы установлено, что мочепузырная микробиота может играть протективную роль для мочевого пузыря, а её дисбиоз может приводить к развитию дисфункций / заболеваний нижних мочевых путей [17, 18].

Среди широкого спектра заболеваний была изучена микробиота / микробиом мочепузырной мочи и при РМП, что достаточно полно отражено в обзоре 2020 года [19]. Была высказана мысль о *Fusobacterium* как о предраковом патогене в моче [20].

Недостатком ряда исследований явилось изучение микробиоты в средней порции свежесобранной мочи. Допускалась незначительность уретральной контаминации [21]. Одно из последних исследований опровергло эквивалентность микробиома мочи, полученной уретральным катетером и при естественном мочеиспускании [22] у пациентов с РМП, особенно у мужчин. Очевидно, что знание конкретных патогенов, содержащихся в мочепузырной моче, является критичным в понимании их возможной роли в генезе РМП. Кроме того, важно понять роль, которую может играть расширенное культуральное исследование мочепузырной мочи в визуализации бактерий на этапе выявления и мониторинга РМП. Наше исследование является первым среди других исследований по данной проблеме.

Сравнительный анализ стандартного и расширенного культурального исследований в оценке микробиоты свежесобранной и катетерной мочи достоверно доказал, что расширенное культуральное исследование выявляет существенно более широкий спектр аэробных и анаэроб-

ных бактерий, причем последние вообще не выделяются по классической методике. Кроме того, установлена высокая степень уретральной контаминации при изучении средней порции свежесобранной мочи.

Однозначно доказано, что мужчины старше 45 лет обладают широким спектром бактерий в мочепузырной моче, причём спектр анаэробов шире спектра аэробов. Определены наиболее часто встречающиеся таксоны аэробов и анаэробов. Важно отметить, что у всех мужчин, вошедших в это исследование, был впоследствии при цистоскопии, ТУР МП и морфологической оценке образцов, подтверждён диагноз немышечно-инвазивного РМП.

Ограничение исследования. К недостаткам данного исследования можно отнести количественную ограниченность клинико-микробиологических случаев.

Выводы

1. Мужчинам среднего и пожилого возрастов с немышечно-инвазивным РМП свойственна асимптомная бактериурия в виде широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов.

2. Паттерн мочи, полученной уретральным катетером, содержит достоверно более узкий спектр бактерий в сравнении с образцом, полученным при естественном мочеиспускании.

3. Расширенное культуральное исследование мочи для изучения особенностей микробиоты / микробиома мочи мочевого пузыря целесообразно производить непосредственно перед процедурой цистоскопии путём забора мочи уретральным катетером.

Список литературы | References

- Deng Z, Tang N, Xiong W, Lei X, Zhang T, Yang N. Inflammation-related research within the field of bladder cancer: a bibliometric analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1126897. DOI: 10.3389/fonc.2023.1126897
- Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, Mysorekar IU, Kiemeny LA. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 2015;112(3):594-600. DOI: 10.1038/bjc.2014.601
- Huang CH, Chou YH, Yeh HW, Huang JY, Yang SF, Yeh CB. Risk of Cancer after Lower Urinary Tract Infection: A Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3):390. DOI: 10.3390/ijerph16030390
- Pottgård A, Kristensen KB, Friis S, Hallas J, Jensen JB, Nørgaard M. Urinary tract infections and risk of squamous cell carcinoma bladder cancer: A Danish nationwide case-control study. *Int J Cancer.* 2020;146(7):1930-1936. DOI: 10.1002/ijc.32842
- Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile - shift of paradigm. *Urol Int.* 2015;94(4):445-552. DOI: 10.1159/000369631
- Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Коган М.И., Гудима И.А., Боровлева О.А., Джалагония К.Т., Заруцкий С.А. Микробиота мочи и влагалища здоровых женщин постменопаузального возраста (пилотное исследование). *Урология.* 2016;(1):13-19. Naboka Yu.L., Rymashevsky A.N., Kogan M.I., Gudima I.A., Borovleva O.A., Jalagonia K.T., Zarutskiy S.A. Microbiota of urine and vagina of healthy postmenopausal women (a pilot study). *Urologiya.* 2016;(1):13-

19. (In Russian).
eLIBRARY ID: 25849372 EDN: VTRFED
7. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871-876. DOI: 10.1128/JCM.02876-13
8. Hochstedler BR, Burnett L, Price TK, Jung C, Wolfe AJ, Brubaker L. Urinary microbiota of women with recurrent urinary tract infection: collection and culture methods. *Int Urogynecol J.* 2022;33(3):563-570. DOI: 10.1007/s00192-021-04780-4
9. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. DOI: 10.21037/atm.2016.11.62
10. Thomas-White KJ, Kliethermes S, Rickey L, Lukacz ES, Richter HE, Moalli P, Zimmern P, Norton P, Kusek JW, Wolfe AJ, Brubaker L; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Urinary Incontinence Treatment Network. Evaluation of the urinary microbiota of women with uncomplicated stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1):55.e1-55.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.07.049
11. Johansen TEB, Wagenlehner FME, Cho YH, Matsumoto T, Krieger JN, Shoskes D, Naber K. Urogenital Infections and Inflammations. *Arnhem: European Association of Urology*; 2015.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2023. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu.* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2023. (In Russian).
13. Клинические рекомендации «Бактериологический анализ мочи». М., 2014. *Klinicheskie rekomendatsii «Bakteriologicheskii analiz mochi».* Moscow, 2014. (In Russian).
14. Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Рымашевский А.Н., Воробьева Н.В., Рымашевский М.А. Микробиота свежесобранной средней порции мочи у женщин в I триместре беременности (пилотное исследование). *Проблемы репродукции.* 2023;29(5):73-78. Kogan MI, Naboka YL, Gudima IA, Rymashevskiy AN, Vorobjova NV, Rymashevskiy MA. Microbiota of freshly excreted midstream urine of women in the first trimester of pregnancy (pilot study). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2023;29(5):73-78. (In Russian). DOI: 10.17116/repro20232905173
15. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, Drake MJ. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:41. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00041
16. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):644-649. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.032
17. Набока Ю.Л., Коган М.И., Васильева Л.И., Гудима И.А., Мирошниченко Е.А., Ибишев Х.С. Бактериальная микст-инфекция у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011;(1):8-12. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Vasilyeva L.I., Gudima I.A., Miroshnichenko E.A., Ibishev Kh.S. Bacterial mixed infection in women with chronic recurrent cystitis. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology.* 2011;(1):8-12. (In Russian). eLIBRARY ID: 19059389; EDN: QBBZQF
18. Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, Thomas-White KJ, Richter HE, Nager CW, Visco AG, Nygaard IE, Barber MD, Schaffer J, Moalli P, Sung VW, Smith AL, Rogers R, Nolen TL, Wallace D, Meikle SF, Gai X, Wolfe AJ, Brubaker L; Pelvic Floor Disorders Network. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):347.e1-11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.009
19. Коган М.И., Набока Ю.Л., Рыжкин А.В., Васильев О.Н. Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2020;16(2):97-103. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ryzhkin A.V., Vasilyev O.N. Microbiota/microbiome urine and bladder cancer. *Cancer Urology.* 2020;16(2):97-103. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-97-103
20. Bučević Popović V, Šitum M, Chow CT, Chan LS, Roje B, Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12157. DOI: 10.1038/s41598-018-29054-w
21. Manoni F, Gessoni G, Alessio MG, Caleffi A, Saccani G, Silvestri MG, Poz D, Ercolin M, Tinello A, Valverde S, Ottomano C, Lippi G. Mid-stream vs. first-voided urine collection by using automated analyzers for particle examination in healthy subjects: an Italian multicenter study. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(4):679-684. DOI: 10.1515/cclm.2011.823
22. Hourigan SK, Zhu W, S W Wong W, Clemency NC, Provenzano M, Vilboux T, Niederhuber JE, Deeken J, Chung S, McDaniel-Wiley K, Trump D. Studying the urine microbiome in superficial bladder cancer: samples obtained by midstream voiding versus cystoscopy. *BMC Urol.* 2020;20(1):5. DOI: 10.1186/s12894-020-0576-z

Сведения об авторах

Михаил Иосифович Коган — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
dept_kogan@mail.ru

Юлия Лазаревна Набока — д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>
nagu22@mail.ru

Андрей Вячеславович Рыжкин
<https://orcid.org/0000-0001-7035-5665>
dr.ryzhkin@gmail.com

Ирина Александровна Гудима — д-р мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>
nagu22@mail.ru

Information about the authors

Mikhail I. Kogan — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
dept_kogan@mail.ru

Yulia L. Naboka — Dr.Sc.(Med), Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>
nagu22@mail.ru

Andrey V. Ryzhkin
<https://orcid.org/0000-0001-7035-5665>
dr.ryzhkin@gmail.com

Irina A. Gudima — Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent)
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>
nagu22@mail.ru

Андрей Георгиевич Иванов — канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4557-8167>
rosanivanov@yandex.ru

Сергей Никитич Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-9772-937X>
ivanovsergey19@gmail.com

Олег Николаевич Васильев — д-р мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0001-5642-4521>
vasilyev_on@mail.ru

Владимир Павлович Глухов — д-р мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0002-8486-9357>
docc.gvp@yandex.ru

Анна Владимировна Ильяш — канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8433-8567>
annailyash@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Сизякин — д-р мед. наук,
профессор
<https://orcid.org/0000-0002-9627-2582>
dsiziakin@mail.ru

Andrey G. Ivanov — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0003-4557-8167>
rosanivanov@yandex.ru

Sergey N. Ivanov
<https://orcid.org/0000-0002-9772-937X>
ivanovsergey19@gmail.com

Oleg N. Vasilyev — Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent)
<https://orcid.org/0000-0001-5642-4521>
vasilyev_on@mail.ru

Vladimir P. Glukhov — Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent)
<https://orcid.org/0000-0002-8486-9357>
docc.gvp@yandex.ru

Anna V. Ilyash — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-8433-8567>
annailyash@yandex.ru

Dmitry V. Sizyakin — Dr.Sc. (Med), Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0002-9627-2582>
dsiziakin@mail.ru