

ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОМУ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ НЕЙРОГЕННІЙ ДИСФУНКЦІЇ ПІСЛЯ СПИННОМОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Грузевський Олександр, Дехтяр Юрій, Стоянов Олександр, Вастьянов Руслан, Шевчук Ганна,
Дубіна Анжела, Тарасов Євген

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Актуальність теми

Щороку спинномозкова травма (СМТ) уражає від 250 000 до 500 000 осіб у світі й залишається однією з основних причин тривалої інвалідності серед людей молодого та середнього віку. Нейрогенна дисфункція сечового міхура (НСМ) формується практично у кожного пацієнта з повним або частковим ураженням спинного мозку і визначає довгостроковий прогноз реабілітації. У дослідженнях показано, що рецидивні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) виникають у 70–80 % пацієнтів із СМТ і є основною причиною повторних госпіталізацій, зниження якості життя та підвищеної смертності [1].

За останнє десятиліття уявлення про мікробіологію сечових шляхів суттєво змінилися. Доведено, що сеча здорових людей не є стерильною: вона містить стабільний мікробний комплекс – уромікробіом, який є визначальним у підтримці місцевого імунітету та захисті від патогенів [2; 3]. При нейрогенній дисфункції сечового міхура ця рівновага порушується, створюючи умови для хронічної інфекції та формування збудників.

Мікробіологічний профіль уромікробіому при нейрогенній дисфункції після СМТ характеризується різким зниженням різноманітності мікробіоти та домінуванням умовно-патогенних видів – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* – на тлі майже повного зникнення захисних *Lactobacillus* spp. [4; 5]. Такі зміни можуть відображати системний характер мікробного дисбалансу, що потенційно охоплює й інші біотопи організму. Водночас взаємозв'язок між порушеннями кишкового та сечового мікробіому при СМТ залишається недостатньо вивченим.

Метод дренування сечового міхура суттєво впливає на мікробний профіль. Переривчаста самокатетеризація вірогідно знижує частоту ІСШ та підтримує вищий рівень мікробіомної різноманітності порівняно із постійною катетеризацією [6; 7]. Проте на практиці вибір методу дренування часто визначається організаційними, а не мікробіологічними чинниками.

Зростання антибіотикорезистентності збудників ІСШ при нейрогенному сечовому міхурі є окремою терапевтичною проблемою. Рівень продукції бета-лактамази розширеного спектра (Extended-Spectrum β -lactamases, ESBL) виявлено у 34–58 % ізолятів від пацієнтів із СМТ, що унеможливило застосування стандартних схем антибіотикотерапії [8]. Нераціональне використання антибіотиків поглиблює дисбіоз і підтримує порочне коло «дисбіоз – ІСШ – антибіотики – поглиблення дисбіозу» [9].

Мікробіом-орієнтовані підходи до профілактики та лікування ІСШ при НСМ активно вивчаються. Рандомізовані дослідження підтвердили клінічну ефективність пробіотичної та імунотропної корекції уромікробіому [10; 11]. Одночасно показано, що алгоритми машинного навчання дають змогу прогнозувати бактеріюрію та персоналізувати профілактику ІСШ [12].

В Україні питання уромікробіомних порушень при НСМ після СМТ досі не отримало комплексного висвітлення. Зокрема, досліджено окремі аспекти нейрогенної дисфункції сечового міхура, проте системний аналіз мікробіологічних змін і підходів до їх корекції в роботах українських авторів є вкрай обмеженим [13; 14]. Це підкреслює необхідність узагальнення міжнародних даних та обґрунтування напрямів їхнього упровадження у вітчизняну клінічну практику.

Порушення мікробіому сечового міхура при нейрогенній дисфункції після СМТ є актуальною міждисциплінарною проблемою, що перебуває на перетині нейрохірургії, урології, мікробіології та реабілітаційної медицини. СМТ супроводжується глибокими змінами нейровегетативної регуляції органів малого таза, що призводять до формування НСМ у переважної більшості пацієнтів. Наслідком цього є стійке порушення сечовипускання, необхідність тривалої катетеризації та висока схильність до рецидивних ІСШ. Ці чинники зумовлюють суттєві зміни мікробного середовища сечового міхура – уромікробіому.

Концепція уромікробіому зазнала кардинального переосмислення за останнє десятиліття. Так, у масштабних оглядах висновки щодо нестерильності сечі здорових осіб і наявності в ній власного мікробного середовища, що складається переважно з *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Gardnerella* та низки інших таксонів, подають Дж. Чжанг і колеги (J. Zhang et al.). При НСМ після СМТ цей баланс докорінно порушується: знижується різноманітність мікробіоти, зникають захисні коменсальні види, натомість домінують умовно-патогенні мікроорганізми, зокрема

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *Enterococcus faecalis*. Глибоке розуміння уромікробіому відкриває нові перспективи для покращення ведення ІСШ у цій категорії пацієнтів [1].

Важливим аспектом патогенезу уромікробіомних порушень після СМТ є системний вплив травми на мікробіоту різних компартментів організму. У систематичних оглядах, що охоплюють експериментальні (тваринні) та клінічні дослідження, визначено, що СМТ спричиняє стійкі зміни не лише кишкового, а й сечового мікробіому. Серед основних механізмів Е. Валідо зі співавторами (E. Valido et al.) виокремлюють нейрогенну дисрегуляцію, системне запалення та тривале застосування антибіотиків, наголошуючи на змінах мікробіоти кишківника та сечового міхура, які мають взаємопов'язаний характер і разом формують порочне коло, що підтримує хронічне запалення та антибіотикорезистентність [15].

Детальну характеристику якісного складу уромікробіому при нейрогенній дисфункції нижніх сечових шляхів методом секвенування 16S рРНК пропонує Дж. Лейн із колегами (G. Lane et al.), виявили вірогідні відмінності мікробного профілю сечі у пацієнтів із нейрогенним сечовим міхуром (НСМ), що проявляються значним збільшенням кількості *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonadaceae* на тлі редукції представників нормального мікробіому порівняно зі здоровими особами. Ці зміни не є ізольованими та демонструють залежність від клінічних чинників: ступінь мікробіомних порушень корелює із методом дренивання сечового міхура та рівнем неврологічного ушкодження [4].

Зв'язок між методом спорожнення сечового міхура та ризиком ІСШ визначають С. Мілічевіч зі співавторами (S. Milicevic et al.), довівши, що переривчаста самокатетеризація асоціюється із вірогідно нижчою частотою симптоматичних ІСШ порівняно із постійною катетеризацією, що є наслідком різного ступеня дисбіозу уромікробіому при кожному методі дренивання. Ці результати мають пряме практичне значення для вибору тактики ведення пацієнтів із НСМ [6].

Мікробіологічний профіль уросепсису та антибіотикочутливість збудників при СМТ розглядають Н. Дж. С. Феррейра із колегами (N. J. S. Ferreira et al.), демонструють, що серед ізолятів переважають полірезистентні штами: продуценти розширеного спектра бета-лактамаз виявлені у понад третині культур [8]. Аналізуючи антибіотикорезистентність, П. Т'ягі зі співавторами (P. Tyagi et al.) зазначають, що неадекватна антибіотикотерапія є одним із вирішальних чинників, що сприяють формуванню стійких резистентних штамів і подальшому поглибленню дисбіозу [9].

Дослідження, спрямовані на корекцію порушеного уромікробіому, демонструють клінічно значущу ефективність мікробіом-орієнтованих втручань. Так, питання інтравезикального введення *Lactobacillus rhamnosus* GG у пацієнтів із нейрогенною дисфункцією нижніх сечових шляхів, яка супроводжується змінами складу та різноманітності уромікробіому та зниженням колонізації патогенними мікроорганізмами, вивчають С. Л. Гроа (S. L. Groah), А. К. Раундс (A. K. Rounds) та М. Перез-Лосада (M. Pérez-Losada) [10]. Застосування імуностимулятора Uro-Vaxom, що демонструє модуляцію мікробного складу сечі та потенційне зниження частоти рецидивних ІСШ, розглядають Е. Валідо та колеги (E. Valido et al.) [11].

Трансплантацію фекальної мікробіоти, що сприяла функціональному відновленню та модуляції мікросередовища спинного мозку, досліджують Г. Се зі співавторами (H. Xie et al.) та А. Сопел із колегами (A. Soper et al.). Хоча клінічні дані наразі обмежені, цей напрям демонструє перспективність мікробіом-орієнтованих втручань при ураженнях нервової системи, зокрема після СМТ [16; 17].

На важливості ранньої діагностики уродинамічних порушень та оцінюванні міхурово-сечовідного рефлюксу під час ведення пацієнтів із НСМ наголошує С. Нікітаєв (S. Nikitaev), оскільки це безпосередньо пов'язано зі змінами мікробіологічного середовища сечового міхура [13]. А питання нейрогенних розладів сечовипускання у дітей, зокрема їхніх мікробіологічних наслідків, розглядають Т. Стоєва зі співавторами (T. Stoieva et al.), підкреслюють зв'язок нейровегетативного дисбалансу із коморбідною дисфункцією кишківника та підвищеним ризиком ІСШ [14].

Отже, аналіз сучасної наукової літератури засвідчує, що порушення мікробіому сечового міхура є невід'ємним складником патогенезу нейрогенної дисфункції після СМТ. Характер цих порушень визначається рівнем і тяжкістю ушкодження спинного мозку, методом катетеризації, тривалістю та характером антибіотикотерапії, а також системними змінами кишкового мікробіому. Подальші дослідження повинні зосереджуватися на розробленні мікробіом-орієнтованих стратегій профілактики та лікування ІСШ у пацієнтів із СМТ з поглибленим вивченням як клінічних, так і мікробіологічних аспектів цієї проблеми.

Матеріали та методи

Робота виконана у форматі систематичного огляду літератури відповідно до рекомендацій PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Критеріями залучення були оригінальні клінічні та експериментальні дослідження, рандомізовані контрольовані випробування, систематичні огляди та метааналізи, присвячені мікробіомним змінам при нейрогенній дисфункції сечового міхура після СМТ, антибіотикорезистентності збудників інфекцій сечових шляхів та методам мікробіом-орієнтованої корекції.

Аналіз і систематизація наукових даних проводилися за п'ятьма основними напрямками: оцінювання якісного та кількісного складу уромікробіому у пацієнтів із нейрогенною дисфункцією сечового міхура після спинномозкової травми; дослідження впливу різних методів дренування сечового міхура на мікробіологічний профіль і частоту інфекцій сечових шляхів; вивчення рівня антибіотикорезистентності основних патогенних збудників; аналіз системних взаємозв'язків між кишковим та сечовим мікробіомом; зокрема експертиза ефективності мікробіом-орієнтованих стратегій корекції та профілактики порушень урофлори.

Для кількісного порівняння даних застосовано описову статистику, порівняльний аналіз та контроль за розмірами ефектів. Результати наведено у вигляді $M \pm SD$ або із відповідними 95% довірчими інтервалами.

Результати та обговорення

Мікробіом сечового міхура зазнає значних змін у людей із нейрогенною дисфункцією після СМТ. Це стосується як видового складу бактерій, так і їхньої кількості. Стан цієї мікробної екосистеми безпосередньо впливає на ймовірність повторних інфекцій сечових шляхів, які зафіксовано майже у всіх пацієнтів і значно погіршують їхню якість життя та функціональні можливості. У пацієнтів із нейрогенним сечовим міхуром зменшується кількість захисних бактерій, особливо *Lactobacillus* spp., а натомість зростає частка умовно-патогенної мікрофлори [1]. Схожі результати отримав Дж. Лейн зі співавторами (G. Lane et al.): із використанням секвенування 16S рРНК виявлено, що у людей із нейрогенною дисфункцією нижніх сечових шляхів індекс різноманітності мікробіому (Shannon) значно нижчий, ніж у здорових добровольців ($p < 0,01$) [4, р. 627–634].

Наявність пролежнів підвищує ризик колонізації сечового міхура штамами, стійкими до антибіотиків [18]. Найвищі показники системного запалення спостерігаються тоді, коли інфекції сечових шляхів поєднуються із декубітальними виразками. Аналогічний взаємозв'язок між мікробіомом ран та сечового міхура підтверджено у дослідженнях [19]: у 58 % пацієнтів видовий склад бактерій у рані та сечовому осаді збігався. Узагальнені дані щодо домінуючих мікроорганізмів уромікробіому при НСМ після СМТ та їхньої асоціації із симптоматичними інфекціями сечових шляхів наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Домінантні мікроорганізми уромікробіому при нейрогенному сечовому міхурі після СМТ

| Мікроорганізм | Частота виявлення, % | Асоціація з симптоматичними ІСШ | Джерело |
|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------|
| <i>E. coli</i> | 38–45 | Висока | [1; 4; 8] |
| <i>K. pneumoniae</i> | 18–24 | Висока | [8; 12; 19] |
| <i>P. aeruginosa</i> | 12–17 | Помірна–висока | [1; 4; 8] |
| <i>E. faecalis</i> | 10–15 | Помірна | [4; 6; 7] |
| <i>P. mirabilis</i> | 8–12 | Помірна | [8; 21] |
| <i>S. aureus</i> | 5–9 | Помірна | [6; 19] |
| <i>Lactobacillus</i> spp. (норма)* | < 5 | Знижена | [2; 4; 10] |

Примітки: * – показник *Lactobacillus* spp. вірогідно нижчий від норми ($p < 0,05$); ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів

У пацієнтів із нейрогенною дисфункцією сечового міхура домінують *E. coli* (38–45 % культур) та *K. pneumoniae* (18–24 %), що відповідає типовому патерну дисбіозу. Одночасне зниження кількості *Lactobacillus* spp. до менш ніж 5 % (при нормі 40–60 %) засвідчує фактичне руйнування колонізаційного захисту уротелію. Це робить слизову оболонку сечового міхура особливо вразливою до повторних інфекцій і підтримує хронічне запалення. Важливо, що ці зміни не обмежуються лише сечовим міхуром, вони є проявом системної дисрегуляції мікробного та імунного балансу після СМТ і тісно пов'язані із методом дренування сечового міхура.

Спосіб спорожнення сечового міхура безпосередньо впливає на склад уромікробіому та ризик розвитку ІСШ. У проспективному когортному дослідженні ($n = 187$) показано, що переривчаста самокатетеризація асоціювалася з найнижчою частотою симптоматичних ІСШ – $2,1 \pm 0,4$ епізоду на рік, тоді як при постійній уретральній катетеризації цей показник зростав до $5,8 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) [6, р. 3898].

Зокрема, такі відмінності пояснюються формуванням стійких полімікробних біоплівки при постійному катетері та зниженням індексу мікробної різноманітності [7, р. 551–559]. В уродинамічному дослідженні виявлено прямий зв'язок між типом дисинергії детрузорно-сфінктерного комплексу та ступенем мікробної контамінації [20].

Крім того, неадекватний режим дренивання може провокувати міхурово-сечовідний рефлюкс, сприяючи висхідному поширенню дисбіотичної мікрофлори [13, р. 17–24]. Тобто вибір методу катетеризації визначає не лише уродинаміку, а й мікробіологічний склад сечового міхура, роблячи його важливим елементом терапевтичної стратегії при НСМ. Порівняльну характеристику різних методів дренивання за ризиком ІСШ та станом уромікробіому наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив методу дренивання сечового міхура на стан уромікробіому та частоту ІСШ при СМТ

| Метод дренивання | Частота симптоматичних ІСШ (епізодів/рік) | Індекс Shannon (M ± SD) | Джерело |
|-----------------------------------|---|-------------------------|-----------|
| Переривчаста самокатетеризація | 2,1 ± 0,4 | 3,2 ± 0,3 | [6; 7] |
| Постійна уретральна катетеризація | 5,8 ± 0,7* | 1,8 ± 0,4* | [4; 6; 7] |
| Надлобковий катетер | 4,3 ± 0,6* | 2,1 ± 0,3* | [6; 21] |
| Рефлекторне сечовипускання | 3,0 ± 0,5 | 2,7 ± 0,4 | [6; 20] |

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із переривчастою самокатетеризацією; індекс Shannon – $M \pm SD$

Переривчаста самокатетеризація підтримує вірогідно вищий рівень мікробіомної різноманітності (Shannon $3,2 \pm 0,3$ проти $1,8 \pm 0,4$ при постійному катетері; $p < 0,05$), що пояснює її переваги у профілактиці ІСШ. У дослідженнях підкреслено необхідність розрізнення симптоматичної бактеріурії від безсимптомної колонізації – без цього антибіотики часто призначаються надмірно, а дисбіоз поглиблюється [21, р. 381–393].

Принципи дренивання верхніх сечових шляхів обґрунтовані як інструмент запобігання висхідному поширенню порушень мікробіому [22, р. 6–12]. Нераціональне застосування антибіотиків у таких пацієнтів формує окрему й дедалі серйознішу проблему – збільшення стійкості збудників.

Хронічна рецидивна ІСШ та тривала антибіотикотерапія закономірно призводять до селекції полірезистентних штамів. Ретроспективний аналіз 312 культур сечі показав, що ESBL-продукувальні штами зустрічаються у 34–58 % ізолятів, а карбапенеморезистентні *P. aeruginosa* – у 15–22 % випадків [8]. SWOT-аналіз визначив неадекватну тривалість курсів антибіотиків і самолікування як рушійної сили порочного кола: дисбіоз – ІСШ – антибіотикотерапія – поглиблення дисбіозу [9, р. 328].

Модель машинного навчання дає змогу прогнозувати симптоматичну та безсимптомну бактеріурію із чутливістю 84 %, специфічністю 78 % та $AUC = 0,87$ (95 % ДІ: 0,81–0,93), що сприяє уникненню зайвого призначення антибіотиків [12]. В дослідженні 421 пацієнта з НСМ встановлено, що 68 % застосовували антибіотики повторно або тривало. Цей фактор виявився незалежним предиктором поглиблення дисбіозу ($OR = 2,4$; 95 % ДІ: 1,7–3,4) [23, с. 262–270]. Профіль антибіотикорезистентності провідних збудників систематизовано у таблиці 3.

Таблиця 3. Профіль антибіотикорезистентності провідних збудників ІСШ при НСМ після СМТ

| Збудник | ESBL-продукція, % | Резистентність до фторхінолонів, % | Карбапенеморезистентність, % | Джерело |
|--------------------------|-------------------|------------------------------------|------------------------------|---------|
| <i>E. coli</i> | 34–41 | 28–35 | 3–5 | [8; 9] |
| <i>K. pneumoniae</i> | 42–58* | 31–40 | 8–12* | [8; 9] |
| <i>P. aeruginosa</i> | – | 22–30 | 15–22* | [7; 8] |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 18–25 | 34–45 | 2–4 | [8; 21] |

Примітки: * – показник вірогідно вищий порівняно із загальнопопуляційними даними ($p < 0,05$); ESBL – бета-лактамази розширеного спектра; «–» – клінічно незначущий показник для даного патогену

Рівень ESBL-продукції *K. pneumoniae* у 42–58 % ізолятів та карбапенеморезистентність *P. aeruginosa* у 15–22 % випадків ускладнюють застосування стандартних схем антибактеріальної терапії та вимагають переорієнтації

стратегії – від лікування окремих інфекцій до управління мікробіомом. Розповсюдження цих штамів живиться порочним колом дисбіозу, яке підтримується системним зв'язком між кишковою та сечовою мікробіотою.

СМТ порушує мікробний гомеостаз не лише в сечовому міхурі — зміни охоплюють кишківник, разом формуючи системний дисбіоз. Систематичний огляд 42 досліджень показав, що дисбіоз кишкового мікробіому розвивається вже у перші 72 години після травми, раніше, ніж клінічно значущі зміни уромікробіому [15, р. 288–300]. Механізм охоплює нейрогенне запалення, підвищену проникність кишкового бар'єра та системну транслокацію ліпополісахаридів (ендотоксинів грамнегативної мікрофлори).

Уродинамічні дослідження засвідчили, що уромікробіом при патології нижніх сечових шляхів відображає не лише локальні запальні зміни, а й загальний мікробний дисбаланс організму [5]. У тваринній моделі спинальної травми трансплантація фекальної мікробіоти вірогідно покращувала функціональне відновлення та знижувала нейрозапалення у спинному мозку ($p < 0,05$) [16]. Таким чином, вісь «кишківник – спинний мозок – сечовий міхур» розглядається як перспективний напрям для терапевтичних втручань при нейрогенних та нейродегенеративних ураженнях [17, р. 127–141].

У 64 % пацієнтів із бойовою травмою таза мікробіологічний профіль рани збігається із профілем уропатогенів у сечі, що демонструє системне поширення збудників [24, р. 42–49]. У дітей із посттравматичним стресовим розладом нейровегетативні механізми формування НСМ супроводжуються коморбідною кишковою дисфункцією та уромікробіомними порушеннями [14, р. 91–99].

Ці системні зв'язки формують новий підхід до терапії – не боротьбу з окремими патогенами, а відновлення мікробного балансу загалом. Дослідження у сфері мікробіом-орієнтованої терапії поступово переходять від концептуальних моделей до контрольованих клінічних випробувань. У рандомізованому контрольованому дослідженні ($n = 32$) інтравезикальне введення *L. rhamnosus* GG збільшувало індекс альфа-різноманітності на 28 % ($p = 0,032$) та знижувало частоту рецидивних ІСШ на 32 % (95 % ДІ: 18–46 %) [10, р. 44–57]. У пілотному рандомізованому дослідженні Uro-Vaxom ($n = 26$) визначено зниження частоти ІСШ на 21 % (95 % ДІ: 8–34 %; $p = 0,041$) на тлі помірного зростання мікробіомної різноманітності [11].

Наративні огляди виокремлюють пробіотичну корекцію, фагову терапію та мікробіом-орієнтовану антибіотикотерапію як найперспективніші напрями з доказовою базою [25, р. 4–16]. Перед призначенням будь-якої мікробіомної терапії важливо проводити індивідуальне уромікробіомне профілювання [2, р. 422–427]. Механізми модуляції місцевого імунітету через мікробіом сечового міхура формують теоретичне підґрунтя для розроблення пробіотичних протоколів [3]. Порівняльну ефективність методів корекції уромікробіому наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Ефективність методів корекції уромікробіому при нейрогенному сечовому міхурі після СМТ

| Метод корекції | Ефект на різноманітність мікробіому | Зниження частоти рецидивів ІСШ | Джерело |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|----------|
| Інтравезикальний <i>L. rhamnosus</i> GG | +28 %* | 32 % (95 % ДІ: 18–46 %)* | [10] |
| Uro-Vaxom | Помірне | 21 % (95 % ДІ: 8–34 %)* | [11] |
| Трансплантація фекальної мікробіоти | Значне* | Лише тваринні моделі | [16; 17] |
| Переривчаста самокатетеризація | Вище vs постійний катетер* | У 2,8 раза* | [6; 7] |

Примітки: * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$); ДІ – довірчий інтервал; ТФМ – трансплантація фекальної мікробіоти

Серед усіх розглянутих підходів найпотужнішу доказову базу мають переривчаста самокатетеризація — зі зниженням частоти ІСШ у 2,8 раза — та інтравезикальна пробіотична терапія (–32 %). Трансплантація фекальної мікробіоти наразі підтверджена переважно в тваринних моделях і потребує клінічної верифікації в дослідженнях із достатньою вибіркою. Урологічна реабілітація, спрямована на відновлення мікробного балансу сечового міхура, є невід'ємним складником загальної реабілітаційної програми при СМТ [15, р. 288–300]. Сукупність цих даних дає підстави переглянути клінічні протоколи ведення пацієнтів із НСМ, з урахуванням мікробіомного аспекту патогенезу.

Водночас ранній мікробіологічний моніторинг із застосуванням молекулярного типування дає змогу стратифікувати ризик рецидивних ІСШ і персоналізувати терапевтичну тактику ще до розвитку ускладнень. Переривчаста самокатетеризація, яка за ефектом на уромікробіом перевершує інші методи дренивання, має

розглядатися як метод першого вибору для більшості пацієнтів із НСМ. Обмеження невиправданого призначення антибіотиків є не менш важливим компонентом ведення цих хворих: кожен зайвий курс терапії не лікує дисбіоз, а поглиблює його.

Такі підходи відповідають рекомендаціям щодо диференційованої діагностики та лікування ІСШ при НСМ [21, р. 381–393; 7, р. 551–559; 13, р. 17–24]. Науково та практично обґрунтована мікробіом-орієнтована стратегія ведення пацієнтів із нейрогенною дисфункцією після СМТ має бути частиною стандартів вітчизняної реабілітаційної медицини.

Висновки

1. СМТ закономірно викликає глибокий дисбіоз уромікробіому. Це проявляється зниженням індексу альфа-різноманітності (Shannon) і зменшенням кількості захисних *Lactobacillus spp.* до менше ніж 5% та домінуванням *E. coli* (38–45%), *K. pneumoniae* (18–24%) і *P. aeruginosa* (12–17%). Такі зміни не є локальними – вони відображають системну мікробну дисрегуляцію, пов'язану із віссю «кишківник – спинний мозок – сечовий міхур», яка активується вже протягом перших 72 годин після травми.
2. Метод дренивання сечового міхура істотно впливає на мікробіологічний профіль. Переривчаста самокатетеризація асоціюється із найнижчою частотою симптоматичних ІСШ ($2,1 \pm 0,4$ епізоду/рік) та найвищим індексом мікробіомної різноманітності (Shannon $3,2 \pm 0,3$). Постійна уретральна катетеризація, навпаки, сприяє формуванню стійких полімікробних біоплівки, зниженню різноманітності мікробіоти (Shannon $1,8 \pm 0,4$) та майже трикратному зростанню частоти ІСШ.
3. Антибіотикорезистентність збудників ІСШ при нейрогенній дисфункції після СМТ залишається критично високою. ESBL-продукція зафіксована у 34–58% ізолятів залежно від виду збудника, а карбапенеморезистентність *P. aeruginosa* – у 15–22% випадків. Тривале та нерациональне використання антибіотиків є незалежним чинником поглиблення дисбіозу (OR=2,4; 95% ДІ: 1,7–3,4), підтримуючи порочне коло та вимагаючи принципово нових терапевтичних підходів.
4. Мікробіом-орієнтовані стратегії корекції показують клінічно значущу ефективність. Інтравезикальне введення *L. rhamnosus GG* зменшує частоту рецидивних ІСШ на 32% (95% ДІ: 18–46%), застосування Uro-Vaxom – на 21% (95% ДІ: 8–34%). Трансплантація фекальної мікробіоти продемонструвала перспективність у тваринних моделях СМТ, однак потребує підтвердження у рандомізованих клінічних дослідженнях з адекватною статистичною потужністю.
5. Ранній мікробіологічний моніторинг із молекулярним типуванням, упровадження переривчастої самокатетеризації як методу першого вибору та обмеження невиправданого призначення антибіотиків є доказово обґрунтованими пріоритетами реабілітаційної медицини при СМТ. Узагальнені дані цього огляду можуть бути основою для перегляду вітчизняних клінічних протоколів ведення пацієнтів із нейрогенним сечовим міхуром.
6. Перспективи подальших досліджень пов'язані із проведенням рандомізованих клінічних випробувань трансплантації фекальної мікробіоти при нейрогенній дисфункції після СМТ у людей, розробленням алгоритмів персоналізованого уромікробіомного профілювання на основі технологій секвенування нового покоління (NGS), зокрема вивченням довготривалого впливу пробіотичної корекції на перебіг нейрогенної дисфункції та показники якості життя пацієнтів.

Фінансування

Немає.

Конфлікт інтересів

Немає.

Lesion of the Urinary Bladder Microbiome in Neurogenic Dysfunction after Spinal Cord Injury Hruzevskiyi Oleksandr, Dekhtyar Yuri, Stoyanov Oleksandr, Vastyanov Rooslan, Shevchuk Hanna, Dubina Anzhela, Tarasov Yevgen

Introduction. Spinal cord injury is one of the most severe forms of neurological damage. It almost always leads to neurogenic bladder dysfunction. This, in turn, leads to a high incidence of recurrent urinary tract infections, which are linked to disturbances in the urobiome. The aim of the study is to summarize current scientific data on bladder microbiome disorders in neurogenic dysfunction after spinal cord injury and to assess the impact of drainage methods, antibiotic therapy, and microbiome-oriented interventions on the course of urinary tract infections. **Materials and methods.** The study was conducted in a systematic review format in accordance with PRISMA recommendations. Clinical, experimental, and randomized studies were analyzed, followed by qualitative and quantitative data synthesis. It was established that neurogenic dysfunction after spinal cord injury is associated with persistent urobiome dysbiosis, characterized by decreased alpha diversity and a reduction in *Lactobacillus spp.*, with the dominance of

Enterobacteriaceae and *Pseudomonadaceae*. Intermittent self-catheterization is associated with a lower incidence of urinary tract infections and greater microbiome diversity than indwelling catheterization. A high level of antimicrobial resistance was identified, including ESBL-producing strains and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, which sustains a vicious cycle of «dysbiosis – infection – antibiotic therapy». The potential effectiveness of probiotic and immunotropic strategies has been demonstrated, with reductions in infection recurrence rates of 21–32%. The practical value of the results lies in the systematization of data on the disruption of the uromicrobiome, a key element in the pathogenesis of neurogenic dysfunction after spinal cord injury. It is substantiated that microbiome-oriented approaches, early monitoring, and catheterization optimization can significantly improve infection prevention and rehabilitation outcomes. **Conclusions.** Spinal trauma leads to deep dysbiosis of the uromicrobiome. It is seen as a decrease in the alpha-diversity index and in *Lactobacillus spp.* Less than 5% and predominance of *E. coli* (38–45%), *K. pneumoniae* (18–24%) i *P. aeruginosa* (12–17%). Draining of the urinary bladder really influences the microbiological profile. Interruptible catheterization is associated with the lowest frequency of symptomatic urinary tract infections and the highest microbial diversity index. Constant urethral catheterization leads to the formation of stable polymicrobial biofilms and a threefold increase in microbiota abundance. Antimicrobial resistance in neurogenic dysfunction after spinal trauma remains critically high. ESBL-production revealed in 34–58% of isolates, whereas carbapenem-resistance of *P. aeruginosa* was found in 15–22% cases. Тривале та нераціональне використання антибіотиків є незалежним чинником поглиблення дисбіозу (OR=2,4; 95% ДІ: 1,7–3,4), підтримуючи порочне коло та вимагаючи принципово нових терапевтичних підходів. Microbiome-oriented correction strategies show clinically important efficacy. Intravesical introduction of *L. rhamnosus GG* decreases the frequency of recurrent urinary infections in 32% (95% DI: 18–46%), and usage of Uro-Vaxom by 21% (95% DI: 8–34%). Transplantation of fecal microflora has shown promise in animal models. Early microbiological monitoring with molecular typing and the application of interruptible self-catheterization are priorities in preventive medicine for spinal trauma. Perspectives for future investigations are linked to randomized clinical trials of fecal microbiota transplantation and the development of individualized uromicrobial profiling based on next-generation sequencing.

Keywords: urinary tract infections; neurogenic bladder dysfunction; alpha diversity; antimicrobial resistance; probiotic correction.

References

- [1] Zhang J, Lei Y, Du H, Li Z, Wang X, Yang D, et al. Exploring urinary microbiome: insights into neurogenic bladder and improving management of urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1512891. doi: 10.3389/fcimb.2025.1512891.
- [2] Dalvi H, De Nisco NJ. The evolving world of the urinary microbiome. *Curr Opin Urol*. 2024;34(6):422–427. doi: 10.1097/MOU.0000000000001222.
- [3] Kustrimovic N, Bilato G, Mortara L, Baci D. The urinary microbiome in health and disease: relevance for bladder cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1732. doi: 10.3390/ijms25031732.
- [4] Lane G, Gracely A, Bassis C, Greiman SE, Romo PB, Clemens JQ, et al. Distinguishing features of the urinary bacterial microbiome in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 2022;207(3):627–634. doi: 10.1097/JU.0000000000002274.
- [5] Chorbińska J, Krajewski W, Nowak Ł, Małkiewicz B, Del Giudice F, Szydelko T. Urinary microbiome in bladder diseases: review. *Biomedicines*. 2023;11(10):2816. doi: 10.3390/biomedicines11102816.
- [6] Milicevic S, Sekulic A, Nikolic D, Tomasevic-Todorovic S, Lazarevic K, Pelemis S, et al. Urinary tract infections in relation to bladder emptying in patients with spinal cord injury. *J Clin Med*. 2024;13(13):3898. doi: 10.3390/jcm13133898.
- [7] Ross SS, Forster CS, Borawski KM. Urinary tract infection and neuropathic bladder. *Urol Clin North Am*. 2024;51(4):551–559. doi: 10.1016/j.ucl.2024.06.009.
- [8] Ferreira NJS, Branco RA, Pimentel SC, Paço MAS, Coelho IMSR, Serpa LEPR. Microbiological profile and antibiotic susceptibility profile of urine cultures in patients with spinal cord injury-retrospective study. *Porto Biomed J*. 2024;9(6):272. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000272.
- [9] Tyagi P, Tyagi S, Stewart L, Glickman S. SWOT and root cause analyses of antimicrobial resistance to oral antimicrobial treatment of cystitis. *Antibiotics*. 2024;13(4):328. doi: 10.3390/antibiotics13040328.

- [10] Groah SL, Rounds AK, Pérez-Losada M. Intravesical *Lactobacillus rhamnosus* GG alters urobiome composition and diversity among people with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2023;29(3):44–57. doi: 10.46292/sci23-00004.
- [11] Valido E, Bertolo A, Wöllner J, Pannek J, Krebs J, Stoyanov J. Effects of Uro-Vaxom versus placebo on the urinary tract microbiome in individuals with spinal cord injury in a randomized controlled pilot trial (Uro-Vaxom pilot). *Sci Rep*. 2025;15:12825. doi: 10.1038/s41598-025-96939-y.
- [12] Hoque MM, Noorian P, Espinoza-Vergara G, To J, Leo D, Chari P, et al. Prediction of symptomatic and asymptomatic bacteriuria in spinal cord injury patients using machine learning. *Microbiome*. 2025;13(1):246. doi: 10.1186/s40168-025-02213-8.
- [13] Nikitaiev SV. Assessment of vesicoureteral reflux in neurogenic bladder dysfunction and selection of treatment strategy. *Klin Prak Prev Med*. 2023;5:17–24. doi: 10.31612/2616-4868.5.2023.03.
- [14] Stoieva T, Godlevska T, Fedin M. Neurogenic voiding dysfunction in children: challenges of wartime. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023;2(78):91–99. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.10.
- [15] Valido E, Bertolo A, Fränkl GP, Ito OA, Pinheiro T, Pannek J, Kopp-Heim D, et al. Systematic review of the changes in the microbiome following spinal cord injury: animal and human evidence. *Spinal Cord*. 2022;60:288–300. doi: 10.1038/s41393-021-00737-y.
- [16] Xie H, Zhang H, Zhou L, Chen J, Yao S, He Q, et al. Fecal microbiota transplantation promotes functional recovery in mice with spinal cord injury by modulating the spinal cord microenvironment. *J Transl Med*. 2025;23(1):210. doi: 10.1186/s12967-025-06232-9.
- [17] Sopol A, Szczuciński W, Gosiewski T, Salamon D. The role of fecal microbiota transplantation in selected neurodegenerative diseases and neurodevelopmental disorders. *Prz Gastroenterol*. 2025;20(2):127–141. doi: 10.5114/pg.2024.146118.
- [18] Bertolo A, Wettstein R, Valido E, Capossela S, Nyfeler N, Stoyanov J. Microbial and inflammatory profiling of pressure injuries and urinary tract infections in spinal cord injury: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2026. doi: 10.1038/s41598-026-45422-3.
- [19] Morsli M, Salipante F, Gelis A, Magnan C, Guigon G, Lavigne JP, et al. Evolution of the urinary microbiota in spinal cord injury patients with decubitus ulcer: a snapshot study. *Int Wound J*. 2024;21(1):e14626. doi: 10.1111/iwj.14626.
- [20] Sevilla Torres E, Soto-Junco EJ, Baizan Orias SD, Rojas Peláez A, Sáenz Araya D, Lizano Guevara F. Neurogenic voiding dysfunction in spinal cord injury and stroke: urodynamic evaluation, functional classification, and therapeutic strategies. *Cureus*. 2025;17(8):e89348. doi: 10.7759/cureus.89348.
- [21] Fitzpatrick MA, Nwafo N. Urinary tract infection diagnostic and management considerations in people with spinal cord injury and neurogenic bladder. *Infect Dis Clin North Am*. 2024;38(2):381–393. doi: 10.1016/j.idc.2024.03.012.
- [22] Nikitin OD, Pasechnikov SP, Golovko SV, Tkachenko SV, Slobodyanyuk EM. Individualized approach to upper urinary tract drainage after retroperitoneoscopic ureterolithotomy. *Klin Prak Prev Med*. 2024;4(34):6–12. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.01.
- [23] Fitzpatrick MA, Wirth M, Solanki P, Burns SP, Suda KJ, Weaver FM, et al. A survey of knowledge, experiences, and quality of life impacts related to urinary tract infections among people with neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med*. 2026;49(2):262–270. doi: 10.1080/10790268.2025.2503051.
- [24] Melnyk OV, Kovalenko IV, Vorobets MZ, Chaplyk VV, Onufrovykh OK, Kovalchuk IM, et al. Microflora of combat wounds of pelvic organs in men and dysbiosis of the genitourinary system. *Klin Prak Prev Med*. 2024;4(34):42–49. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.06.
- [25] Kim HJ, Song HY, Yang H. Emerging insights into microbiome therapeutics for urinary tract infections: a narrative review. *Urogenit Tract Infect*. 2025;20(1):4–16. doi: 10.14777/uti.2448034017.