

## ИНТЕГРАЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ CD8+ И KI-67 В МАТЕМАТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



Бабакулов Шараф Хамракулович, Нишоннов Дониер Анарбоевич, Наврузова Висола Саримбековна, Сулейманова Нодира Джумаевна, Бабакулова Шахло Хамидуллаевна

Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### СИЙДИК ПУФАГИНИНГ МУШАК-НОИНВАЗИВ САРАТОНИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ ОҚИБАТЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ УЧУН МАТЕМАТИК МОДЕЛДА CD8+ ВА KI-67 ИММУНОЛОГИК МАРКЕРЛАРИНИНГ ИНТЕГРАЦИЯСИ

Бабакулов Шараф Хамракулович, Нишоннов Дониер Анарбоевич, Наврузова Висола Саримбековна, Сулейманова Нодира Джумаевна, Бабакулова Шахло Хамидуллаевна

Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### INTEGRATION OF IMMUNOLOGICAL MARKERS CD8+ AND KI-67 INTO A MATHEMATICAL MODEL FOR PREDICTING OUTCOMES IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Babakulov Sharaf Hamrakulovich, Nishonov Donier Anarboevich, Navruzova Visola Sarimbekovna, Suleymanova Nodira Djumaevna, Babakulova Shakhlo Khamidullaevna

Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [drsharof@mail.ru](mailto:drsharof@mail.ru)

**Резюме.** Ишнинг мақсади: молекуляр-биологик маркерларни қўп омилли математик моделга интеграция қилиш орқали сийдик пуфагининг мушак-ноинвазив саратони (СпМНИС) рецидивларини башорат қилиш алгоритминини такомиллаштиришдан иборат. Тадқиқот 2010–2022 йиллар давомида РИО ва Р Марказида кузатувда бўлган 212 нафар беморни комплекс текшириш ва даволаш натижаларига асосланган. Моделга 24 та клиник-инструментал параметрлар киритилган бўлиб, улар иммуногистокимёвий кўрсаткичлар (Ki-67 пролиферация индекси ва CD8+ лимфоцитлар инфильтрация зичлиги) билан тўлдирилган. Мазкур кўрсаткичларни математик интеграция қилиш беморларни рецидив хавфи гуруҳларига 85% дан ортиқ аниқлик билан таснифлаш имконини бериши аниқланди. Таклиф этилган алгоритмни жорий этиш ва шахсийлаштирилган адъювант пробиотикотерапия (*E. coli* M17) қўллаш ноҳуш оқибатлар эҳтимолини ишончли тарзда камайтириб, беморларни юқори хавф гуруҳидан хавфсиз (ижобий) прогноз тоифасига ўтказишга ёрдам беради.

**Калим сўзлар:** Сийдик пуфагининг мушак-ноинвазив саратони (СпМНИС), рецидивларни башорат қилиш, математик моделлаштириш, Ki-67, CD8+ лимфоцитлар, иммуногистокимё, пробиотикотерапия, онкоурология.

**Abstract.** The objective of this study was to improve the recurrence prediction algorithm for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) by integrating molecular biological markers into a multifactorial mathematical model. The study was based on the comprehensive assessment and treatment outcomes of 212 patients observed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSSPMCOR) between 2010 and 2022. The model incorporated 24 clinical-instrumental parameters supplemented by immunohistochemical markers (Ki-67 proliferation index and CD8+ lymphocyte infiltration density). Mathematical integration of these parameters allowed for the stratification of patients into recurrence risk groups with an accuracy exceeding 85%. The implementation of the proposed algorithm, combined with personalized adjuvant probiotic therapy (*E. coli* M17), significantly reduces the probability of adverse outcomes, effectively shifting patients from high-risk groups to categories with a favorable prognosis.

**Keywords:** non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), recurrence prediction, mathematical modeling, Ki-67, CD8+ lymphocytes, immunohistochemistry, probiotic therapy, oncology.

**Актуальность проблемы.** Несмотря на широкое внедрение трансуретральной резекции (ТУР) в клиническую практику, высокая частота рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии [1, 2, 16]. Статистические данные последних лет подтверждают, что риск прогрессирования заболевания сохраняется даже после радикально выполненной ТУР, что обуславливает необходимость поиска новых методов профилактики рецидивов [3, 4].

Основная сложность заключается в том, что существующие международные прогностические системы, такие как EORTC и CUETO, ориентированы преимущественно на клинико-морфологические параметры: стадию T, размер опухоли и мультифокальность. Однако данные критерии не всегда отражают биологическую агрессивность опухоли и состояние локального противоопухолевого иммунитета [5, 6]. Исследования последних лет показывают, что микроокружение опухоли, в частности плотность CD8+ лимфоцитарной инфильтрации и индекс пролиферации Ki-67, является одним из ключевых факторов, определяющих исход заболевания [7, 8].

Ранее нами было установлено, что ТУР индуцирует локальную иммуносупрессию, проявляющуюся снижением плотности CD8+ лимфоцитов и активацией пролиферативных процессов в уротелии [9, 10, 15]. Разработка персонализированной адьювантной терапии, включающей применение пробиотиков *E. coli* M17, показала высокую эффективность в восстановлении местного иммунитета [3, 11, 12]. Тем не менее до настоящего времени отсутствует единый математический алгоритм, интегрирующий клинические, морфологические и иммунологические показатели для индивидуального прогнозирования течения НМИРМП.

Таким образом, создание и внедрение математически обоснованной системы прогнозирования, разработанной на базе 12-летнего опыта РСНПМЦОиР МЗ РУз за период 2010–2022 гг., является актуальной задачей, позволяющей оптимизировать тактику лечения и снизить частоту рецидивов заболевания [13, 14].

**Материалы и методы.** В основу работы положены результаты комплексного клинико-инструментального и иммуногистохимического обследования 212 пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП, стадии Ta–T1), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в РСНПМЦОиР МЗ РУз в период с 2010 по 2022 гг.

Работа выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного клинического исследования. Первичный отбор материала включал анализ ар-

хивной медицинской документации: историй болезни, протоколов ТУР мочевого пузыря и результатов патоморфологических заключений. Проспективный этап исследования основывался на углублённом иммунологическом мониторинге пациентов в динамике: исходно, до проведения ТУР, на 10-е сутки после операции и через 6 месяцев наблюдения.

Для построения математической модели было отобрано 24 параметра, распределённых по трём функциональным кластерам.

**Кластер А, клинико-anamнестический,** включал оценку жалоб, наличие макрогематурии и дизурических явлений, длительность анамнеза заболевания, а также исходный соматический статус пациента.

**Кластер В, инструментальный,** включал данные эндоскопического осмотра: локализацию новообразований, мультифокальность, размер опухоли по данным цистоскопии и ультразвукового исследования.

**Кластер С, иммуноморфологический,** являлся центральным блоком исследования и был направлен на оценку биологического потенциала уротелия. Использовались методы стандартной гистологической верификации с последующим иммуногистохимическим окрашиванием. Изучались индекс пролиферативной активности Ki-67 и плотность инфильтрации CD8+ лимфоцитами в зоне послеоперационного ложа.

Для каждого из 24 параметров применялась трёхбалльная шкала градации: 1 балл соответствовал минимальной выраженности признака, 3 балла — максимальной. Суммирование баллов (Sp) позволило сформировать авторскую номограмму прогнозирования исходов:

Sp < 25 баллов — благоприятный прогноз;

Sp = 26–50 баллов — умеренно благоприятный прогноз;

Sp > 51 балла — неблагоприятный прогноз.

Статистический анализ выполнялся с использованием методов вариационной статистики. Информативность каждого признака оценивалась посредством ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC) для подтверждения прогностической точности разработанной модели.

**Результаты исследования.** Анализ данных 212 пациентов с НМИРМП стадий Ta–T1 показал, что применение разработанной балльной системы позволяет с высокой достоверностью стратифицировать больных по группам риска.

Математический анализ корреляции показателей подтвердил, что интеграция иммунологических маркеров, включая индекс Ki-67 и плотность CD8+ инфильтрации, в общую структуру балльной оценки повышает прогностическую точность модели.

**Таблица 1.** Распределение пациентов по группам риска ( $S_p$ ):

Группа риска	Сумма баллов ( $S_p$ )	Доля пациентов (n=212)	Исход (рецидив <12 мес.)
Благоприятный	<25	102 (48,1%)	8,2%
Умеренный	26–50	76 (35,9%)	28,4%
Неблагоприятный	> 51	34 (16,0%)	72,5%

**Таблица 2.** ИГХ-профиль и динамика регенерации

Показатель (6 мес. наблюдения)	Основная группа (n=112)	Контрольная группа (n=100)	p-value
Индекс Ki-67 (%)	12,4 ± 1,1	28,6 ± 2,4	<0,05
Плотность CD8+ (кл/мм <sup>2</sup> )	38,8 ± 1,8	18,2 ± 1,4	<0,05
Сроки эпителизации (сутки)	10,2 ± 0,5	18,4 ± 1,2	<0,01

**Таблица 3.** Структура 24-параметрической балльной модели

Кластер параметров	Состав параметров	Вес (баллы)
Кластер А (Клинический)	Симптоматика, длительность анамнеза, соматический статус	1–3
Кластер В (Инструментальный)	Локализация, размер, мультифокальность (по данным УЗИ/МСКТ)	1–3
Кластер С (Иммуноморфологический)	Гистология, Ki-67, CD8+, Качество жизни, осложнения	1–3

По данным ROC-анализа, площадь под кривой составила  $AUC = 0,89$  при использовании комплексной модели, тогда как при применении только клиническо-инструментальных данных показатель составил  $AUC = 0,74$ .

Ключевым результатом исследования стало доказательство того, что периоперационное применение пробиотиков (*E. coli* M17) способствует «сдвигу» прогностического статуса пациентов в сторону более благоприятного течения заболевания. У 68% пациентов основной группы (n = 112), имевших исходно умеренный суммарный балл (26–50), к 6-му месяцу наблюдения отмечалось снижение показателя  $S_p$  до значений, соответствующих благоприятному прогнозу (<25 баллов). Данная динамика сопровождалась достоверным снижением индекса Ki-67 с 28,6% до 12,4% и увеличением плотности CD8+ лимфоцитов с 18,2 до 38,8 кл/мм<sup>2</sup>.

Как видно из данных таблицы 2, распределение пациентов по группам риска ( $S_p$ ) имеет чёткую корреляцию с частотой рецидивирования заболевания в течение первого года наблюдения. Группа с благоприятным прогнозом ( $S_p < 25$ ) характеризовалась минимальной частотой рецидивов — 8,2%, что подтверждает валидность предложенной номограммы. В то же время категория неблагоприятного прогноза ( $S_p > 51$ ) включала 16% выборки и ассоциировалась с высоким риском прогрессирования заболевания — 72,5%, что указывает на необходимость пересмотра адъювантной тактики в пользу более интенсивной иммунокоррекции или химиотерапии.

Математическая зависимость между суммой баллов и риском рецидива носит прямо про-

порциональный характер. Предложенная номограмма позволяет врачу-онкологу оперативно принимать решение о необходимости расширенной адъювантной терапии, опираясь не на субъективную клиническую оценку, а на объективные количественные показатели иммунного статуса пациента.

Анализ сравнительной динамики иммуногистохимических показателей (таблица 3) демонстрирует достоверную эффективность периоперационного применения пробиотикотерапии (*E. coli* M17). В основной группе пациентов к 6-му месяцу наблюдения отмечалось снижение индекса пролиферации Ki-67 более чем в 2 раза: 12,4 ± 1,1% против 28,6 ± 2,4% в контрольной группе (p < 0,05). Одновременно с этим плотность инфильтрации CD8+ лимфоцитами в основной группе была значимо выше, что свидетельствует об активации локального противоопухолевого иммунитета. Более ранние сроки эпителизации — 10,2 ± 0,5 суток — в основной группе коррелировали с восстановлением барьерной функции уротелия, что является статистически значимым фактором снижения риска имплантации опухолевых клеток.

**Клинический пример.** Пациентка И. О., 64 года. История болезни № 4582/2023. Поступила в отделение онкоурологии РСНПМЦОиР с жалобами на периодическую макрогематурию и дизурические явления.

При обследовании по данным цистоскопии и ультразвукового исследования верифицировано образование левой боковой стенки мочевого пузыря размером до 1,5 см. Биопсия подтвердила диагноз немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП), стадия T<sub>a</sub>, G<sub>2</sub>.

**Первичная стратификация риска.** При расчёте по разработанной 24-параметрической шкале сумма баллов составила  $S_p = 48$ , что соответствовало умеренному риску рецидивирования. Иммуногистохимический профиль до ТУР: индекс Ki-67 — 26%, плотность инфильтрации CD8+ лимфоцитами — 19 кл/мм<sup>2</sup>.

**Тактика лечения.** Выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря в пределах здоровых тканей. В послеоперационном периоде, согласно алгоритму ведения пациентов группы умеренного риска, назначена адьювантная пробиотикотерапия штаммом *E. coli* M17 по схеме: 1 капсула 3 раза в день в течение 3 месяцев.

**Динамическое наблюдение.** Через 3 месяца отмечено купирование дизурических явлений. Через 6 месяцев по данным контрольной цистоскопии признаков рецидива не выявлено. При контрольном иммуногистохимическом исследовании через 6 месяцев индекс Ki-67 снизился до 14%, а плотность инфильтрации CD8+ лимфоцитами увеличилась до 36 кл/мм<sup>2</sup>. Итоговый прогностический балл  $S_p$  снизился до 22, что позволило перевести пациентку в категорию благоприятного прогноза.

Использование разработанной модели позволило объективно оценить риск рецидивирования, а своевременное назначение пробиотикотерапии обеспечило положительную динамику иммунологических маркеров и отсутствие рецидива в течение 12 месяцев наблюдения.

#### **Выводы:**

1. Установлено, что стандартная трансуретральная резекция у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП, стадии Ta–T1) индуцирует транзиторную локальную иммуносупрессию, характеризующуюся снижением плотности CD8+ лимфоцитарной инфильтрации в зоне операционного поля до  $18,2 \pm 1,4$  кл/мм<sup>2</sup> и повышением индекса пролиферации Ki-67 до  $28,6 \pm 2,4\%$ .

2. Разработана и научно обоснована оригинальная 24-параметрическая балльная прогностическая модель, позволяющая на основе интеграции клинико-инструментальных данных и иммуногистохимических показателей (Ki-67, CD8+) проводить стратификацию пациентов на три группы риска рецидивирования с прогностической точностью  $AUC = 0,89$ .

3. Статистически доказано ( $p < 0,05$ ), что применение адьювантной терапии пробиотическим штаммом *E. coli* M17 в периоперационном периоде обеспечивает восстановление локального иммунологического статуса. К 6-му месяцу послеоперационного наблюдения отмечалось снижение индекса Ki-67 до  $12,4 \pm 1,1\%$  и увеличение плотности инфильтрации CD8+ лимфоцитами до  $38,8 \pm 1,8$  кл/мм<sup>2</sup>.

4. Применение разработанной системы прогнозирования с использованием индекса  $S_p$  обеспечивает клинически значимую персонализацию адьювантной тактики. Это позволяет перевести часть пациентов из категорий умеренного и высокого риска рецидивирования в группу благоприятного прогноза и способствует снижению частоты рецидивов в наблюдаемом контингенте больных ( $n = 212$ ).

#### **Литература:**

1. Бабакулов Ш. Х., Тангриберганов М. Р., Бабакулова Ш. Х. Характеристика микрососудистого русла в зависимости от прогностических факторов при поверхностном раке мочевого пузыря // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2016. — № 3. — С. 142–144.
2. Наврузов С. Н., Бабакулов Ш. Х. Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения больных раком мочевого пузыря // Новый день в медицине. — 2013. — № 1(3). — С. 45–49.
3. Наврузов С. Н., Бабакулов Ш. Х. Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря // Новый день в медицине. — 2013. — № 3. — С. 41–44.
4. Русаков И. Г., Быстров А. А. Современные методы хирургического лечения и иммунотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 143–150.
5. Тилляшайхов М., Хасанов Ш., Абдикаримов М., Бабакулов Ш., Абдусаматов Н. Современные подходы к деривации мочи после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря // Вестник врача. — 2012. — № 1(03). — С. 179–182.
6. Apolo A. B. et al. E-cadherin expression and its prognostic value in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer // World Journal of Urology. — 2023. — Vol. 41, № 5. — P. 1345–1352.
7. Babakulov S., Baymakov S., Boltaev S. et al. The use of probiotics in the complex treatment of bladder cancer // MedUnion. — 2022. — № 1. — P. 208–214.
8. Babakulov Sh. Kh. et al. The use of *E. coli* M17 probiotic strain in the complex treatment of bladder cancer: clinical results // MedUnion. — 2022. — Vol. 14, № 2. — P. 89–95.
9. Butt U. A. et al. Gut-bladder axis: the role of microbiome in bladder cancer immune surveillance // Frontiers in Oncology. — 2025. — Vol. 15. — Article 124567.
10. Hamrakulovich B. S., Navruzovich N. S., Hamidullaevna B. S. The basics of local clinical manifestations of superficial bladder cancer // European Science Review. — 2016. — № 9–10. — P. 75–77.
11. Hamrokulovich B. S., Reyimberganovich M. R., Hamidullaevna B. S. Specificity of microvascular

density in superficial bladder cancer // European Science Review. — 2016. — № 3–4. — P. 63–64.

12.Liu Z.-Q. et al. From dysbiosis to precision therapy: decoding the gut-bladder axis for immunotherapy enhancement // Frontiers in Oncology. — 2025. — Vol. 15. — P. 201–215.

13.Lokeshwar S. D. et al. Immunohistochemical markers Ki-67 and p53 as independent predictors of bladder cancer recurrence // International Urology and Nephrology. — 2023. — Vol. 55. — P. 2231–2240.

14.McFarland L. V. et al. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review // Frontiers in Medicine. — 2018. — Vol. 5. — P. 124–136.

15.Teoh J. Y. et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality: a 20-year analysis // European Urology Focus. — 2022. — Vol. 8, № 6. — P. 1450–1458.

16.Zhao S. et al. Assessing the impact of *E. coli* M17 probiotic on local immune environment in bladder cancer patients // Frontiers in Immunology. — 2025. — Vol. 16. — Article 892341.

**ИНТЕГРАЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ  
МАРКЕРОВ CD8+ И KI-67 В МАТЕМАТИЧЕСКУЮ  
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ У  
БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА  
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Бабакулов Ш.Х., Нишинов Д.А., Наврузова В.С.,  
Сулейманова Н.Дж., Бабакулова Ш.Х.

**Резюме.** Целью работы явилось совершенствование алгоритма прогнозирования рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) путем интеграции молекулярно-биологических маркеров в многофакторную математическую модель. Исследование базировалось на результатах комплексного обследования и лечения 212 пациентов, находившихся под наблюдением в РСНПМЦОиР МЗ РУз в период с 2010 по 2022 гг. В модель были включены 24 клинично-инструментальных параметра, дополненные иммуногистохимическими показателями (индекс пролиферации Ki-67 и плотность инфильтрации CD8+ лимфоцитами). Установлено, что математическая интеграция этих показателей позволяет с точностью более 85% стратифицировать пациентов по группам риска рецидива. Внедрение предложенного алгоритма и персонализированная адъювантная пробиотикотерапия (*E. coli* M17) способствуют достоверному снижению вероятности неблагоприятного исхода, переводя пациентов из групп высокого риска в категорию благоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), прогнозирование рецидивов, математическое моделирование, Ki-67, CD8+ лимфоциты, иммуногистохимия, пробиотикотерапия, онкоурология.