

О.Б. ЛОРАН,
Л.А. СИНЯКОВА,
И.В. КОСОВА,
В.Е. ОХРИЦ
РМАПО, Москва

Лейкоплакия мочевого пузыря – новый взгляд на проблему

Персистирующая urgenция и учащенное мочеиспускание, хроническая уретральная и/или тазовая боль у женщин по-прежнему остаются сложной диагностической и терапевтической проблемой. Нередко при обследовании в общем анализе мочи и посевах мочи отсутствуют патологические изменения. При обследовании часто обнаруживаются аномалии расположения наружного отверстия уретры; появление или усиление симптомов многие больные связывают с началом половой жизни или со сменой полового партнера.

При обследовании пациенток молодого возраста часто выявляют инфекции, передающиеся половым путем (*Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, N.gonorrhoeae, M.genitalium, T.vaginalis, Herpes simplex I, II*). Пациентки проходят

По данным разных авторов при цистоскопии у 63,6-100% пациенток со стойкой дизурией, хронической тазовой болью обнаруживается лейкоплакия с расположением в шейке мочевого пузыря и мочепузырном треугольнике. В то же время лейкоплакия до настоящего времени является наиболее неизученным заболеванием слизистой оболочки мочевого пузыря. В свете современных исследований лейкоплакия представляет собой патологический процесс, который характеризуется нарушением основных функций многослойного плоского эпителия: отсутствием гликогенообразования и возникновением ороговения, которые в норме отсутствуют.

множество неэффективных курсов общего и местного лечения, нередко в исходе у пациенток предполагают наличие интерстициального цистита и даже психические заболевания (1). Однако известно, что при обследовании пациенток со стойкой дизурией, интерстициальный цистит обнаруживается лишь у 3,6 % пациенток (2).

По данным разных авторов, при цистоскопии у 63,6-100% пациенток со стойкой дизурией, хронической тазовой болью обнаруживается лейкоплакия с расположением в шейке мочевого пузыря и мочепузырном треугольнике (1, 2). В то же время лейкоплакия до настоящего времени является наиболее неизученным заболеванием слизистой оболочки мочевого пузыря. В свете современных исследований лейкоплакия представляет собой патологический процесс, который характеризуется наруше-

нием основных функций многослойного плоского эпителия: отсутствием гликогенообразования и возникновением ороговения, которые в норме отсутствуют (3).

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Первое описание лейкоплакии (холестеатомы) принадлежит К. Рокитанскому и относится к 1861 году. Спустя год о ней сообщил И.М. Пеликан, который указал на способность лейкоплакии к раковой трансформации. Ученые описывали лейкоплакию мочевого пузыря как появление на слизистой серебристо-белых или перламутровых плоских бляшек различных размеров и форм.

А.П. Фрумкин в «Цистоскопическом атласе» (4) приводит подробное описание лейкоплакии мочевого пузыря. А.П. Фрумкин также указывает на возможность малигнизации лейкоплакии: «Лейкоплакия мочевого пузыря является типичным выражением метаплазии переходного эпителия в плоский с ороговением, вызываемой и поддерживаемой хронически протекающими воспалительными и нейротрофическими процессами в мочевом пузыре. В отдельных случаях ороговевающий эпителий покрывает значительные пространства, оставляя только сравнительно небольшие прогалины имеющей нормальный цвет слизистой оболочки с расширенными сосудами, или занимает только отдельные участки

слизистой пузыря. Края лейкоплакической пленки в большинстве случаев приподняты и отделены, создавая ложное впечатление возможности захватить такую пленку щипцами и снять со слизистой пузыря. Ороговевающий эпителий может также инкрустироваться солями фосфатов, теряя при этом характерную серебристость окраски. В этих случаях распознавание лейкоплакии представляет трудности, обычно разрешаемые гистологическим исследованием кусочка пленки, взятого вместе с подлежащими тканями. Считаясь предраковым состоянием мочевого пузыря, лейкоплакия требует к себе самого пристального внимания. Это последнее усугубляется еще и тяжелой клинической картиной заболевания, протекающего обычно с выраженными дизурическими расстройствами, болями в мочевом пузыре и нередко с нарушением динамики опорожнения верхних мочевых путей, особенно при поражении их тем же процессом».

С момента первого описания лейкоплакии мочевого пузыря были предложены разнообразные теории возникновения лейкоплакии: это и дефекты эмбрионального развития, и роль специфической инфекции (туберкулеза, сифилиса), гиповитаминоза витамина А, – в настоящее время эти теории опровергнуты. Долгое время была принята воспалительная теория возникновения лейкоплакии мочевого пузыря, в пользу которой высказался П.А. Герцен (1910) (5). Однако в работах зарубежных морфологов показано, что метаплазия эпителия сопровождается отеком подлежащей ткани и вазодилатацией, но не выраженным воспалением (6). По аналогии с лейкоплакией других локализаций, лейкоплакию мочевого пузыря многие авторы (Д.В. Робустов, А.И. Струков, Н.И. Краковский, А.М. Романенко и др.) рассматривали как предраковое состояние.

Между тем не имеется ни одного достоверного случая перехода лейкоплакии мочевого пузыря в рак (5).

ЛЕЙКОПЛАКИЯ СЕГОДНЯ

В последние годы стала очевидной роль уrogenитальных инфекций (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex I, II*) в этиологии уретритов, циститов у женщин. Vitoratos et al. (7) обнаружили, что из обследованных 237 женщин с уретральным синдромом у 57% (131) имелись учащенное мочеиспускание и дизурия.

Оказалось, что *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* были основными возбудителями, связанными с уретральным синдромом (38,41%, 28,14% и 11,11% соответственно). Всего у 4 пациенток в посеве обнаружен рост *Escherichia coli*, у 5 пациенток выделены *Herpes genitalis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Очень часто встречалась микст инфекция. У 31 пациентки из 131 были выделены 2 микроорганизма, у 27 – 3 возбудителя, у 4 пациенток – 4 возбудителя. Сопутствующий вагинит, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.* и *Trichomonas vaginalis* был обнаружен у 52 (39%) из 135 пациенток.

В клинику все чаще обращаются молодые женщины, длительно страдающие стойкой дизурией и/или с хронической тазовой болью. Вероятно, это вызвано значительным увеличением распространенности ИППП в последние годы, отсутствием единых подходов к диагностике и лечению ИППП, инфекций мочевых путей врачами разных специальностей. За период с 2005 по 2007 гг. в урологической клинике РМАПО обследовано 70 пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевых путей, стойкой дизурией в возрасте от 16 до 40 лет. У всех пациенток исследовался общий анализ мочи, посев мочи. Для диагностики инфекций,

передающихся половым путем (ИППП), проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в двух биотопах: цервикальном канале и уретре; серологическая диагностика. Всем пациенткам производился влагалищный осмотр и тест O'Donnel. 54 пациенткам с длительностью заболевания более 2 лет произведена цистоскопия. Рост микрофлоры в посеве мочи был выявлен у 44 (63%) пациенток, при этом *E.coli* была обнаружена в 30 (43%) образцах. Наличие возбудителей ИППП методом ПЦР обнаружено у 51 (73%) пациентки: *Ureaplasma urealyticum* (биофар

Несмотря на то, что эндоскопическая картина лейкоплакии мочевого пузыря весьма характерна, необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Дифференциальный диагноз следует проводить с плоскоклеточной папилломой и, в редких случаях, с раком мочевого пузыря. После морфологического подтверждения диагноза возможно проведение лечения.

Parvo) – у 24 (34%), *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex I, II* типа – у 16 (23%), в остальных случаях выявлена смешанная инфекция. При влагалищном осмотре у 24 пациенток с рецидивирующими ИМП обнаружена влагалищная эктопия наружного отверстия уретры. Среди пациенток, которым произведена цистоскопия (54), у 26 выявлена лейкоплакия шейки мочевого пузыря и мочепузырно-треугольника с морфологической картиной плоскоклеточной метаплазии эпителия, разрушения гликозаминогликанового слоя. У 2 пациенток обнаружена плоскоклеточная папиллома. У 3 пациенток найден псевдополипоз шейки мочевого пузыря.

Под воздействием уrogenиталь-



При обследовании пациенток молодого возраста часто выявляют инфекции, передающиеся половым путем (*Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, N.gonorrhoeae, M.genitalium, T.vaginalis, Herpes simplex I, II*). Пациентки проходят множество неэффективных курсов общего и местного лечения, нередко в исходе у пациенток предполагают наличие интерстициального цистита и даже психические заболевания. Однако известно, что при обследовании пациенток со стойкой дизурией, интерстициальный цистит обнаруживается лишь у 3,6 % пациенток.

ных инфекций происходит повреждение уротелия мочевого пузыря с формированием плоскоклеточной метаплазии. В работе Murakami (8) показано, что у пациенток со стойкой дизурией и urgenностью с или без бактериурии при цистоскопии с биопсией выявлялась плоскоклеточная метаплазия с разной выраженностью подслизистого фиброза. Интересно, что при выраженной степени морфологических изменений, бактерии отсутствовали. На основании этого автор делает вывод, что инфекция является причинным фактором повреждения уротелия и формированием метаплазии, в то время как дальнейшая альтерация происходит вне зависимости от инфекции, приводя к длительному, рецидивирующему течению болезни. В работе Sideri et al. (9) подтверждено, что у пациенток с плоскоклеточной метаплазией имеется повышенная проницаемость уротелия, невозможна адаптивная перестройка уротелия при растяжении мочевого пузыря.

Основополагающим этапом па-

тогенеза лейкоплакии мочевого пузыря является разрушение нормального гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря под воздействием урогенитальных инфекций. Даже в условиях избавления пациентки от возбудителя после правильного курса специфической антибактериальной терапии сохраняется стойкая дизурия из-за повышенной проницаемости уротелия для компонентов мочи. Патогенетически обоснованным лечением лейкоплакии мочевого пузыря являются длительные инстилляциии аналогами гликозаминогликанов (гепарина, гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата, пентозанполисульфата). Хирургическое удаление лейкоплакии (ТУР) следует проводить только при неэффективности проводимой терапии и при наличии таких пролиферативных изменений уротелия, как псевдополипоз шейки мочевого пузыря.

При морфологическом подтверждении диагноза лейкоплакии мочевого пузыря у данной категории больных применялись инстилляциии аналогов ГАГ (гепарина)

рина) по 25 тысяч единиц 2-3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Двум пациенткам с обнаруженной плоскоклеточной папилломой мочевого пузыря и трем пациенткам с псевдополипозом мочевого пузыря выполнена ТУР.

На фоне лечения пациентки отмечали значительное улучшение самочувствия – уменьшение или исчезновение боли за лоном, в уретре в покое и при мочеиспускании, значительное уменьшение частоты мочеиспусканий, urgenных позывов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что эндоскопическая картина лейкоплакии мочевого пузыря весьма характерна, необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Дифференциальный диагноз следует проводить с плоскоклеточной папилломой и, в редких случаях, с раком мочевого пузыря. После морфологического подтверждения диагноза возможно проведение лечения. В наших наблюдениях многие пациентки имели такие факторы риска рецидивирования инфекций мочевых путей, как аномалии расположения наружного отверстия уретры, хронический уретрит, хронический рецидивирующий цистит. У данной категории пациенток во время проведения инстилляций целесообразна профилактика обострения инфекций. Эффективным оказалось применение Канефрона по 2 драже (50 капель) 3 раза. Ни у одной пациентки не было отмечено обострения цистита на фоне инстилляций. 

Литература

- Burkhard F.C., Blick N., Studer U.E. Urinary urgency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? // J Urology. 2004.
- Patelli E., Mantovani F., Catanzaro M., Pisani E. Urgency-frequency syndrome in women: interstitial cystitis and correlated syndromes. Arch Ital Urol Androl. 1999. Dec; 71 (5): 317-20.
- Смирнов Д.С. Особенности диагностики и лечения больных с лейкоплакией мочевого пузыря. Авт. дисс. Санкт-Петербург. 2007.
- Фрумкин А.П. Цистоскопический атлас. Москва, 1951.
- Гольдин Г.И. Циститы. Москва, 1960.
- Okamura K., Ito K., Suzuki Y., Shimoji T. Histological study of cases of bladder cancer and chronic cystitis with difficulty in cystoscopic diagnosis. Hinyokika Kyo. 1984 Apr; 30(4): 459-65.
- Vitoratos N., Gregoriou O., Papadias C., Liapis A., Zourlas P.A. Sexually transmitted diseases in women with urethral syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 1988. Oct.; 27 (2): 177-80.
- Murakami S., Igarashi T., Takahara M., Yamashi T., Shimazaki J., Shigematsu H. Squamous metaplasia of the trigone in women with recurrent cystitis syndrome. Hinyokika Kyo. 1985. Feb.; 31 (2): 301-7.
- Sideri M., De Virgiliis G., Rainoldi R., Ferrari A., Remotti G. Junctional pattern in the squamous metaplasia of the female trigone. A freeze-fracture study. J Urol. 1983. Feb.; 129 (2): 280-3.