

О.Б.ЛОРАН, профессор, член-корр. РАМН,
Л.А.СИНЯКОВА, д.м.н., профессор, И.В.КОСОВА, к.м.н., В.Е.ОХРИЦ, РМАПО, Москва

Лейкоплакия мочевого пузыря

КАК ПРИЧИНА СТОЙКОЙ ДИЗУРИИ

Хронические воспалительные заболевания нижних мочевых путей у женщин чрезвычайно распространены и являются частой причиной обращения пациенток к урологу, гинекологу, терапевту и врачам других специальностей. Расстройства мочеиспускания являются причиной ежегодного обращения к врачу около 3 млн. женщин в США. В России заболеваемость циститом составляет 15—20 тыс. на 100 тыс. человек, около 20—25% женщин переносят цистит в той или иной форме, а примерно 10% пациенток страдают хроническим циститом [1].

Для инфекций нижних мочевых путей (НИМП) характерно рецидивирование. Установлено, что у 50% женщин после эпизода цистита в течение года развивается рецидив, у 27% молодых женщин рецидив развивается в течение 6 месяцев после первого эпизода цистита, причем у 50% больных рецидивы отмечаются более 3 раз в год. Такая высокая частота рецидивирования объясняется следующими факторами:

- анатомо-физиологическими особенностями женского организма (короткой и широкой уретрой, близостью к естественным резервуарам инфекции — анусу, влагалищу), возможными аномалиями расположения наружного отверстия уретры;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями — воспалительными процессами во влагалище, гормональными нарушениями, приводящими к нарушению биоценоза влагалища и колонизации в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью;
- способностью грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частой ко-инфекцией атипичными микроорганизмами (уреаплазмой, хламидиями, микоплазмой и др.), приводящей к стойким морфологическим перестройкам уротелия.

Мочевой пузырь у здоровых женщин обладает защитными механизмами, препятствующими бактериальной инвазии. В норме переходный эпителий мочевого пузыря (уротелий) выделяет на поверхность глюкозаминогликановую (мукополисахаридную) субстанцию (рис. 1), препятствующую адгезии бактерий, миграции компонентов мочи в подслизистый слой. Разрушение слоя муцина приводит к усилению миграции ионов калия в интерстиций. В ряде работ

показано, что миграция ионов калия в интерстиций приводит к деполяризации сенсорных нервных окончаний, спазму гладкой мускулатуры, повреждению кровеносных и лимфатических сосудов. Нормальный уровень калия в моче колеблется в пределах 20—150 ммоль/л, в случае повреждения муцинового слоя этой концентрации достаточно, чтобы вызвать стойкую дизурию.

Нередко при обследовании женщин со стойкой дизурией в общем анализе мочи и посеве мочи отсутствуют патологические изменения. 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.

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 [10]. 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 орогования, которые в норме отсутствуют [12].

Лейкоплакией принято называть белесоватые пятна на видимых слизистых оболочках (полости

■ В России примерно 10% женщин страдают хроническим циститом.

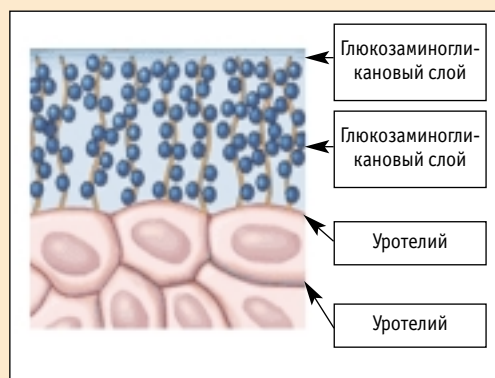
рта, мочевых органов, шейке матки и др.). При морфологическом исследовании участков лейкоплакии обнаруживается метаплазия переходного эпителия в многослойный плоский, иногда с ороговением. С момента первого описания лейкоплакии мочевого пузыря были предложены разнообразные теории ее возникновения: это и дефекты эмбрионального развития, и роль специфической инфекции (туберкулеза, сифилиса), гиповитаминоза витамина А, но в настоящее время эти теории опровергнуты. Долгое время была принята воспалительная теория возникновения лейкоплакии мочевого пузыря, в пользу которой высказался П.А.Герцен (1910). Однако в работах зарубежных морфологов показано, что метаплазия эпителия сопровождается отеком подлежащей ткани и вазодилатацией, но не выраженным воспалением. По аналогии с лейкоплакией других локализаций, лейкоплакию мочевого пузыря многие авторы рассматривали как предраковое состояние. Между тем не имеется ни одного достоверного случая перехода плоскоклеточной метаплазии уротелия в рак.

Бесспорна роль урогенитальных инфекций (*Ch. trachomatis*, *U. urealiticum*, *N.gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T.vaginalis*, *H. simplex I, II*) в этиологии уретритов, циститов у женщин [3, 9, 10]. Однако под воздействием возбудителей урогенитальных инфекций, в отличие от неспецифических патогенов (*E. coli* и др.), происходит необычное воспалительное повреждение тканей мочевого тракта. В ответ на урогенитальные инфекции в уротелии обнаруживаются различные формы дистрофического повреждения с исходом в плоскоклеточную метаплазию, чаще без ороговения. В зоне плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) наблюдается разрушение муцинового слоя, разобщение и десквамация клеток поверхностного слоя. Показано, что у пациенток со стойкой дизурией и ургентностью с или без бактериурии при цистоскопии с биопсией выявлялась плоскоклеточная метаплазия с разной выраженностью подслизистого фиброза. Интересно,

■ Наиболее эффективным лечением лейкоплакии является проведение курса внутривезикулярной терапии.

что при выраженной степени морфологических изменений бактерии отсутствовали [13, 14, 15]. Инфекция является причинным фактором повреждения уротелия и формированием метаплазии, в то время как дальнейшая альтерация происходит вне зависимости от инфекции, приводя к стойкой дизурии. У пациенток с лейкоплакией имеется повышенная проницаемость эпителия, невозможна адаптивная перестройка уротелия при физиологическом наполнении мочевого пузыря, что приводит к диффузии компонентов мочи в интерстиций и развитию учащенного, болезненного мочеиспускания, болей над лоном, в уретре и т.д. [16]. Длительно протекающие инфекции, особенно на фоне заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamidia*

Рисунок 1. Глюкозаминогликановый слой уротелия



trachomatis, *Ureaplasma urealiticum*, *N.gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex I, II*), приводят к выраженным морфологическим изменениям уротелия, т. н. поствоспалительным изменениям уротелия. Наиболее часто развивается лейкоплакия мочевого пузыря, реже формируются псевдополипы.

На кафедре урологии и хирургической андрологии РМАПО был разработан алгоритм обследования и лечения пациенток со стойкой дизурией, вызванной лейкоплакией мочевого пузыря.

В план обследования пациенток со стойкой дизурией должны входить:

1. Тщательно собранный анамнез.

Особенности течения рецидивирующих инфекций мочевых путей, протекающих после перенесенных инфекций или на фоне инфекций, передающихся половым путем:

- a) длительность заболевания более 2 лет;
- b) наличие поллакиурии вне периода обострения до 11—14 раз в сутки;
- c) постоянные выраженные боли над лоном, в области уретры, влагалища, которые приводили к сексуальной и социальной дезадаптации;
- d) неэффективность традиционной антибактериальной терапии.

2. Общий анализ мочи.

3. Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

4. Осмотр в «зеркала» для исключения анатомических изменений, с проведением пробы O'Donnel.

5. Осмотр гинекологом.

6. Обследование на наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП), 2 методами из 2-х локусов (цервикального канала и уретры).

7. Ультразвуковое исследование органов мочевой и половой системы.

8. Цистоскопия с биопсией и морфологическим исследованием биоптата.

Аномалии расположения наружного отверстия уретры. Часто у пациенток с указанной патологией

Рисунок 2. Псевдополипоз шейки мочевого пузыря

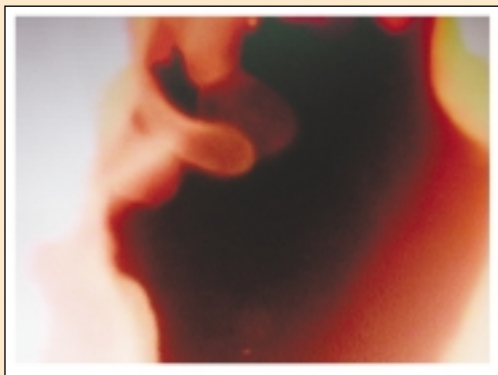
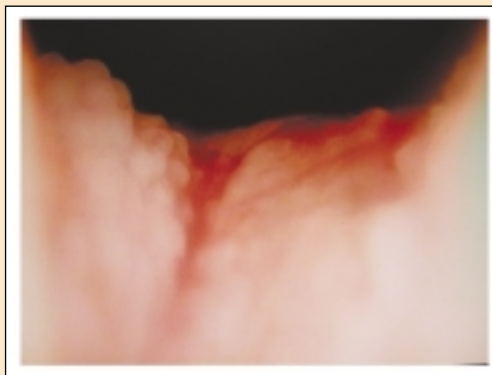


Рисунок 3. Лейкоплакия шейки мочевого пузыря



манифестация мочевой инфекции происходит в детском возрасте: развиваются вагиниты, рецидивирующие хронические уретриты, циститы. После начала половой жизни значительное усиление симптомов отмечается после полового акта. При влагалищном осмотре определяется вагинализация уретры, уретрогименальные спайки, положительным оказывается тест O'Donnel. Ретроградное инфицирование нижних мочевых путей приводит к формированию и поддержанию хронического воспалительного процесса в уретре, мочевом пузыре и стойкой дизурии [6].

При обнаружении изменений в общем анализе мочи и росте флоры в посеве мочи следует назначить курс антибактериальной терапии с учетом данных антибиотикограммы. При наличии ИППП препаратами выбора являются макролиды (джозамицин, азитромицин, mideкамицин), тетрациклины (доксциклин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). При выявлении генитального герпеса проводится противовирусная терапия (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром) [4, 7, 8].

После лечения или в случае отсутствия патологических изменений в анализах у всех пациенток с длительностью заболевания более 2 лет обязательно проводить уретроцистоскопию с биопсией мочевого пузыря. Уретроцистоскопия с биопсией является важным диагностическим методом, необ-

ходимым для уточнения локализации поражения мочевого пузыря и определения степени диспластических процессов в зоне шейки мочевого пузыря и мочевого пузыря, исключения заболеваний мочевого пузыря и уретры, протекающих со сходной клинической симптоматикой (опухоли, туберкулеза, эндометриоза и т.д.). Лейкоплакия при рецидивирующих инфекциях в основном локализуется в задней уретре, шейке мочевого пузыря и мочеузырном треугольнике, иногда в зоне шейки мочевого пузыря обнаруживаются псевдополипы (рис. 2).

Лейкоплакия мочевого пузыря — участки плоских белесоватых пятен-бляшек на слизистой пузыря, часто эндоскопическая картина напоминает «картину тающего снега» (рис. 3).

Несмотря на то что эндоскопическая картина лейкоплакии мочевого пузыря весьма характерна, необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Дифференциальный диагноз следует проводить с

■ Перед назначением лечения обязателен посев мочи с определением чувствительности возбудителя к бактериофагам.

Рисунок 4. Патогенез развития и алгоритм лечения лейкоплакии мочевого пузыря (Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В., Охриц В.Е., РМАПО, 2007)



плоскоклеточной папилломой и, в редких случаях, с раком мочевого пузыря.

После морфологического подтверждения диагноза возможно проведение лечения.

Лечение лейкоплакии мочевого пузыря должно быть комплексным. Наиболее эффективным лечением лейкопла-

кии является проведение курса внутривезикулярной терапии. Однако до ее начала необходимо провести курс лечения неспецифической и специфической инфекции мочевых путей.

Выбор антибактериального препарата при рецидивирующих инфекциях должен производиться на основе данных микробиологического исследования.

Антибактериальная терапия должна быть длительной (до 7–10 дней), препарат необходимо подбирать с учетом выделенного возбудителя и антибиотикограммы. Антибиотики назначают с бактерицидным действием. Препаратами первой линии терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей, в случае исключения наличия ИППП, являются такие препараты, как фосфомицин-триметамол, фторхинолоны (норфлоксацин), нитрофурантоин.

При обнаружении ИППП препаратами выбора являются макролиды (джозамицин, азитромицин, мидекамицин), тетрациклины (доксидиклин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). При выявлении генитального герпеса проводится противовирусная терапия (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром).

После терапии должен проводиться культуральный контроль.

Альтернативным подходом в лечении инфекций мочевых путей является стимуляция собственных иммунных механизмов пациента, направленных против патогенной флоры, с помощью орального назначения иммунотерапевтических

препаратов. Одним из таких препаратов является уро-Ваксом — лиофилизированный белковый экстракт, полученный путем фракционирования щелочного гидролизата наиболее распространенных уропатогенных штаммов *E. coli*. Препарат применяется по 1 капсуле в сутки натощак в течение 3 месяцев, затем по 1 капсуле в сутки натощак в течение 10 дней каждого месяца в течение 3 месяцев. Мы рекомендуем прием препарата после проведения специфической терапии.

Заслуживает внимания применение бактериофагов в лечении хронических рецидивирующих ИМП, что особенно актуально для пациентов с поливалентной аллергией к антибактериальным препаратам или наличием полирезистентных возбудителей. Несмотря на отсутствие плацебо-контролируемых исследований применения бактериофагов, клиническая эффективность указанных препаратов не вызывает сомнений. Перед назначением лечения обязателен посев мочи с определением чувствительности возбудителя к бактериофа-

гам. В стандартной схеме бактериофаги применяются по 20 мл х 3 раза в день за 40 мин до еды в течение 2 недель.

После проведения курса противовоспалительной терапии необходимо местное лечение лейкоплакии мочевого пузыря, направленной на восстановление муцинового слоя. Наиболее целесообразны инстилляцией природных или синтетических аналогов глюкозаминогликанов в мочевой пузырь (гепарина, гиалуроновой кислоты, хондроитина сульфата, пентозанполисульфата и др.). Под воздействием инстилляций аналогов ГАГ происходит восстановление муцинового слоя, регрессия плоскоклеточной метаплазии. Используется схема терапии, подобная лечению интерстициального цистита, при котором также обнаруживают дефекты муцинового слоя [18]. Наиболее доступным и эффективным препаратом для лечения лейкоплакии мочевого пузыря является гепарин, который вводят внутривезикулярно в виде раствора: гепарин — 25 000 единиц — 5 мл, 2% раствор лидокаина — 2 мл, 0,9% раствор натрия хлорида — 13 мл, инстилляцию проводят 2–3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Для профилактики обострений инфекции инстилляцию целесообразно проводить на фоне приема уроантисептиков, препаратом выбора может являться растительный препарат канефрон, назначаемый на весь курс инстилляций по 2 драже 3 раза в день или по 50 капель 3 раза в день. После окончания лечения проводят контрольную уретроцистоскопию.

При наличии псевдополипоза шейки мочевого пузыря или неэффективности консервативной терапии лейкоплакии показано хирургическое лечение в объеме трансуретральной электровапоризации или электрорезекции псевдополипов, лейкоплакии [7, 15].

Пациенткам, у которых стойкая дизурия развилась и поддерживается на фоне «вагинализации» наружного отверстия уретры, показана операция транспозиции уретры, рассечение уретро-гименальных спаек после проведения лечения лейкоплакии мочевого пузыря.

На рисунке 4 представлены обобщенные данные о патогенезе и лечении лейкоплакии мочевого пузыря у женщин.

В основе успешного лечения расстройств мочеиспускания лежит проведение тщательной дифференциальной диагностики заболеваний, которые приводят к дизурии. Лечение расстройств мочеиспускания в большинстве случаев должно быть комплексным, воздействующим на различные звенья патогенеза болезни.



Список литературы вы можете запросить в редакции.