

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

Лейкоплакия мочевого пузыря – есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины?

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Н.Д. Кубин¹, А.В. Царева², Д.Ю. Сальников¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет; д. 154, Набережная реки Фонтанки, Санкт-Петербург, 190103, Россия

² Международный медицинский центр «Мульти Клиник Томск»; д.20а, ул. Белинского, Томск, 634003, Россия

Контакт: Сальников Даниил Юрьевич, d2345632@yandex.ru

Аннотация:

На протяжении последних 15 лет клинический диагноз «лейкоплакия мочевого пузыря» стал часто применяться в среде амбулаторных и стационарных урологов. Но насколько он правомочен, какую патологию описывает, и что или кого мы в итоге лечим?

Чаще всего диагноз «лейкоплакия мочевого пузыря» устанавливается пациентам с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей, длительное время страдающих дизурическими расстройствами или синдромом хронической тазовой боли. В большинстве случаев он служит своего рода «последней надеждой» для врача, найти причину стойких жалоб больной. В эту «клиническую корзину» скидывается все, что может быть потенциально связано с мочевым пузырем и не лечится стандартными методами, которые определяют клинические рекомендации, по общепринятым алгоритмам. Вместе с тем, это сложные больные с длительным анамнезом и мультифакторным патогенезом, требующие внимательного обследования и вдумчивых персонализированных подходов к лечению. Только такое отношение к проблеме позволяет найти истинную причину жалоб больной.

На сегодняшний момент вопросы происхождения и лечения больных «лейкоплакией мочевого пузыря» остаются очень дискуссионными. К сожалению, недостаток знаний в этом вопросе часто служит поводом для недобросовестных спекуляций и необоснованной хирургической активности. Собранные в представленной публикации данные должны помочь практикующим врачам более грамотно смотреть на проблему «лейкоплакии мочевого пузыря» и научиться помогать сложным пациентам со стойкой дизурией и хронической тазовой болью.

Ключевые слова: лейкоплакия мочевого пузыря; ороговевающая плоскоклеточная метаплазия; неороговевающая плоскоклеточная метаплазия.

Для цитирования: Кубин Н.Д., Царева А.В., Сальников Д.Ю. Лейкоплакия мочевого пузыря – есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины? Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):94-104; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

Leukoplakia of the bladder – does this diagnosis have a place in the era of evidence-based medicine?

ANALYTICAL REVIEW

N.D. Kubin¹, A.V. Tsareva², D.Yu. Salnikov¹

¹ N. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; 154, Fontanka Embankment, Saint-Petersburg, 190103, Russia

² International Medical Center «Multi Clinic Tomsk»; 20A, Belinsky str., Tomsk, 634003, Russia

Contacts: Daniil Yu. Salnikov, d2345632@yandex.ru

Summary:

Over the past 15 years, the clinical diagnosis of «leukoplakia of the bladder» has become a frequently used diagnosis among outpatient and inpatient urologists. But how valid is it, what pathology does it describe and what are we treating? Most often it is established in patients with recurrent lower urinary tract infection (rLUTI), long-term dysuric disorders or chronic pelvic pain syndrome (CPPS). In most cases, it serves as a kind of «last resort» for the practitioner to find finally the cause of persistent complaints of the patient. In this «clinical trash» is thrown all that can potentially be associated with the bladder and is not treated by standard methods defined by clinical guidelines and generally accepted algorithms. At the same time, these are complex patients with a long history and multifactorial pathogenesis, requiring careful examination and thoughtful personalized approaches to treatment. Only such an attitude to the problem makes it possible to find the true cause of the patient's complaints.

To date, the questions of the origin and treatment of patients with «leukoplakia of the bladder» remain very controversial. Unfortunately, the lack of knowledge in this matter often serves as a reason for unfair speculations and unjustified surgical activity. The data collected in this article should help practicing physicians to take a more sober look at the problem of «leukoplakia of the bladder» and learn how to help complex patients with persistent dysuria and chronic pelvic pain.

Key words: leukoplakia of the bladder; keratinizing squamous metaplasia; nonkeratinizing squamous metaplasia.

For citation: Kubin N.D., Tsareva A.V., Salnikov D.Yu. Leukoplakia of the bladder – does this diagnosis have a place in the era of evidence-based medicine? *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):94-104; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Впервые белые пятна на слизистой оболочке мочевыводящих путей были описаны К. Рокитанским в 1861 году и ложно приняты за открытое ранее образование – «холестеатома» [1–3]. Термин «лейкоплакия» (leucoplakia от греч. leukos – белый и plax – пластинка) предложил ввести Е. Швиммер в 1877 году, обозначая им участки белого цвета, располагавшиеся на слизистой оболочке ротовой полости. В дальнейшем были описаны подобные изменения на внутренней выстилке других органов, в том числе, и на слизистой мочевого пузыря [4]. Данный процесс нередко ложно принимали за малакоплакию, но после выделения специфических телец Михаэлиса–Гутманна удалось дифференцировать два этих состояния [1]. Несмотря на более чем вековую историю вопроса, «лейкоплакия» в наши дни продолжает оставаться одним из самых малоизученных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря.

На сегодняшний день нет единого подхода к описанию данного состояния. В литературе встречаются такие понятия, как лейкоплакия мочевого пузыря, ороговевающая и неороговевающая плоскоклеточная метаплазия, метаплазия влагалищного типа и псевдомембранозный тригонит. В чем же разница между всеми этими определениями или это описание одного и того же процесса?

Плоскоклеточная метаплазия уротелия с признаками ороговения (ОПМ) (от англ. keratinised squamous metaplasia) или истинная лейкоплакия мочевого пузыря – состояние, которое характеризуется переходом уротелия из нормального (переходно-клеточного) в плоскоклеточный тип строения с образованием чешуек (ороговение, кератинизация, корнификация) и преимущественно локализуется за пределами треугольника Льето. ОПМ встречается с частотой 1 на 10 тысяч населения и у мужчин она возникает несколько чаще, чем у женщин [5, 6].

Плоскоклеточная метаплазия уротелия без признаков ороговения (НПМ) (от англ. nonkeratinised squamous metaplasia) или псевдомембранозный тригонит, или метаплазия влагалищного типа [7, 8] – плоскоклеточная метаплазия слизистой, характерная только для области треугольника Льето, без образования чешуек. Она имеет характерную цистоскопическую картину в виде «талого снега», «снежной бури» и т.д. [9, 10]. НПМ встречается у 40% женщин репродуктивного возраста и менее 5% мужчин [11]. Более того, ряд авторов считают плоскоклеточную метаплазию

особенностью эмбриогенеза, что подтверждается высокой частотой обнаружения (36–86%) у здоровых или практически здоровых женщин, особенно в репродуктивном периоде [12].

Есть существенная разница взглядов на лейкоплакию отечественных и зарубежных авторов. В России термин «лейкоплакия мочевого пузыря» большинство специалистов используют в широком смысле, подразумевая любой белесоватый налет на слизистой оболочке мочевого пузыря, в том числе и НПМ (вариант нормы), а за рубежом «лейкоплакией» принято считать ОПМ (скорее патология).

Если обратиться к патоморфологической классификации изменений слизистой оболочки мочевого пузыря, то термина «лейкоплакия» в ней нет [13, 14]. Выделяют 3 типа плоскоклеточной метаплазии: плоскоклеточная метаплазия без ороговения, плоскоклеточная метаплазия с ороговением и плоскоклеточная метаплазия с папилломатозом [15]. По этой классификации плоскоклеточная неороговевающая метаплазия уротелия считается нормой, в отличие от ороговевающей, которую многие авторы причисляют к предраковому состоянию [1, 6, 10, 16]. Вместе с тем, нет ни одного достоверного случая перехода плоскоклеточной метаплазии уротелия в рак и по международной классификации НПМ и ОПМ относят к неопухолевым изменениям эпителия [14, 17, 18]. Плоскоклеточную метаплазию с папилломатозом также называют веррукозной лейкоплакией, она встречается у пациенток с раком шейки матки или при микст-инфекциях [19]. Принято считать, что данный вид также не имеет склонности к малигнизации [7]. Ранее выделяли три последовательные стадии в развитии лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря: первая стадия – плоскоклеточная модуляция, вторая стадия – плоскоклеточная метаплазия, третья стадия – плоскоклеточная метаплазия с кератинизацией [20]. На сегодняшний день данная теория о стадиях не получила подтверждения.

Таким образом, лейкоплакия мочевого пузыря – это не более чем описательное понятие, характерное для цистоскопической картины. Если мы говорим о диагнозе, то он, согласно определениям, должен выставляться на основании типичной клинической картины и подтверждаться результатом гистологического исследования измененного фрагмента слизистой оболочки мочевого пузыря, выявленного при проведении цистоскопии. По мнению авторов, для исключения неверных формулировок и подмены понятий, оптимальным является использование следующих

определений «неороговевающая плоскоклеточная метаплазия уротелия» (НПМ) и «ороговевающая плоскоклеточная метаплазия уротелия» (ОПМ) [7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

У большинства женщин плоскоклеточная метаплазия является вариантом нормы, никаким образом не влияет на их состояние и не является причиной появления симптомов. Вместе с тем, многие специалисты основной и самой распространенной причиной возникновения плоскоклеточной метаплазии считают рецидивирующую инфекцию мочевых путей. Данное состояние приводит к воспалению слизистой оболочки мочевого пузыря, нарушает защитный гликозаминогликановый слой, вследствие чего возникают поствоспалительные изменения уротелия, приводящие в дальнейшем к образованию ОПМ или НПМ [8, 21]. У пациентов с ОПМ и НПМ часто (в 49-100%) в моче обнаруживают *Escherichia coli*, *Proteus* и *Streptococcus faecalis*, что свидетельствует о длительно существующей бактериурии и хроническом инфекционно-воспалительном процессе [6, 16, 22–24]. Нельзя исключить и тот факт, что выявление уропатогенов может никак не зависеть от изменений слизистой мочевого пузыря, и это два самостоятельных состояния.

Относительно влияния инфекций, передающихся половым путем (ИППП), на возникновение плоскоклеточной метаплазии, как ороговевающего, так и неороговевающего типов, сложилось неоднозначное мнение. Ряд авторов считает, что прямой связи между ИППП и плоскоклеточной метаплазией нет [15, 25]. Вместе с тем, есть данные, что хламидии и микоплазмы влияют на свойства уротелия, что ведет к поддержке хронического воспаления и, в конечном счете, пролиферативным изменениям слизистой оболочки мочевого пузыря [15, 26]. Другие авторы считают, что есть прямая связь между инфицированием *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis* и развитием плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря. У 70% пациенток с плоскоклеточной метаплазией были выявлены данные микроорганизмы [22].

К инфекционной природе возникновения ОПМ также стоит отнести последствия шистосомоза, вызываемого трематодой *Schistosoma haematobium* и широко распространенного в тропической Африке, на Ближнем Востоке и в Юго-Западной Азии. Для данного паразитоза характерно подслизистое поражение, приводящее к фиброзу, кальцификации и, в конечном счете, ишемии слизистой мочевого пузыря. Длительное воспаление, поддерживаемое трематодами, может привести к развитию плоскоклеточной метаплазии с гиперкератозом [27].

Хроническое раздражение слизистой мочевого пузыря является распространенной причиной для воз-

никновения «лейкоплакии» [6, 21, 27]. Длительно стоящие катетеры, камни и свищи поддерживают воспаление, и, как следствие, приводят к повреждению уротелия, а затем к развитию ОПМ или НПМ [6, 21].

Еще одним фактором риска развития НПМ является сниженный уровень женских половых гормонов [7, 8, 16, 21, 28]. Треугольник Лъето, как и влагалище, в эмбриональном развитии происходит из мезодермы, в то время как остальная часть мочевого пузыря образуется из эндодермы, поэтому считается, что мочепузырный треугольник у женщин реагирует на половые гормоны [17, 29]. Дисфункция яичников может вызывать реактивные изменения в слизистой оболочке треугольника Лъето, что в свою очередь так же может привести к развитию НПМ. Еще в 1956 году предположили возможную роль гормонального дисбаланса, отметив, что НПМ у женщин чаще всего встречается в период менопаузы [1, 30].

Недостаток витамина А как причины возникновения ОПМ или НПМ является самым спорным вопросом [1, 6]. На фоне длительного дефицита витамина А отмечается трансформация эпителия мочепузырного треугольника и шейки мочевого пузыря, которая при снижении концентрации данного биологически активного вещества может распространяться и на другие стенки [6, 17, 31]. Слизистая оболочка с участками измененного эпителия приобретает белый, фарфоровый или жемчужно-серый вид. Это происходит потому, что измененный эпителий теряет прозрачность, и субэпителиальная капиллярная сеть становится не видна. Эпителий утолщается и ороговевает, может также инкрустироваться солями фосфатов, теряя при этом характерную серебристость окраски. В этих случаях цистоскопически различить ОПМ или НПМ не представляется возможным.

Плоскоклеточная метаплазия, как и любое другое заболевание, может иметь и генетические предпосылки. Так, описаны случаи ОПМ у близких родственников без каких-либо очевидных причин [1].

Таким образом, к ороговевающей и неороговевающей плоскоклеточной метаплазии могут приводить различные факторы риска:

- рецидивирующая мочевиная инфекция (для ОПМ и НПМ);
- хроническое раздражение слизистой мочевого пузыря (для ОПМ и НПМ);
- гормональные причины (является доминирующей только для НПМ);
- генетические причины (только для ОПМ);
- недостаток витамина А (для ОПМ и НПМ).

Несмотря на множество факторов риска, качество и количество имеющихся исследований, невозможно сделать однозначный вывод об этиологии и патогенезе плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря. Веро-

ятнее всего, в основе ОПМ и НПМ лежит комбинация нескольких факторов и определенной предрасположенности организма. Большинство клиницистов сходятся во мнении, что на данный момент нет достоверно доказанных этиопатогенетических факторов, кроме шистосомоза, хронического раздражения (для ОПМ) и гормонального дисбаланса (для НПМ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

На основании анализа данных литературы, можно определить, что не существует характерной клинической картины ОПМ и НПМ. Жалобы и симптомы неспецифичны и соответствуют проявлениям хронической инфекции мочеполовых путей, синдрому хронической тазовой боли, гиперактивному мочевому пузырю и т. д. [6, 16, 17]. Типичные симптомы – боли при мочеиспускании, примесь крови или белых хлопьев в моче, поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание, уретральный и/или тазовый болевой синдром, диспареуния, боли или дискомфорт в надлобковой области при наполненном мочевом пузыре и/или после его опорожнения, изменение уродинамики (снижение объема мочевого пузыря и скорости потока мочи). Важно отметить, что у больных с ОПМ и НПМ симптомы чаще всего постоянны или имеют короткие периоды ремиссии, у большинства пациенток не связаны с мочеиспусканием, а часть пациенток не имеет изменений в анализах мочи.

Дизурия у женщин может объясняться не только поражением мочевого пузыря, но и воспалительными изменениями мочеиспускательного канала, преддверия влагалища [15]. У части пациенток вышеописанные симптомы могут быть связаны с гормональными изменениями, свойственными периоду менопаузы [1, 30]. Нередко на «лейкоплакию» списывают типичные проявления дисбиоза влагалища. Длительный поиск причин дизурии и неэффективность проводимого лечения сопровождается развитием психоневрологического синдрома и нарушением социальной адаптации, что влечет за собой существенное снижение качества жизни [32]. С другой стороны, у этих «сложных пациенток» с абсолютно нормальными результатами обследования этот «диагноз» может являться маской для различных соматоформных расстройств.

Поскольку описанные выше проявления неспецифичны, плоскоклеточная метаплазия должна рассматриваться как следствие или фон другого патологического процесса. Не существует достоверной связи между описанными выше неспецифическими симптомами и изменениями в стенке мочевого пузыря. *При обнаружении ОПМ или НПМ необходимо, прежде всего, исключить какое-либо специфическое заболевание.*

Под маской плоскоклеточной метаплазии могут проходить следующие заболевания, с которыми необходима обязательная дифференциальная диагностика: уретрит, склинеит, дивертикул уретры, парауретральная киста, рецидивирующий бактериальный/вирусный цистит, интерстициальный цистит, шистосомоз, туберкулез мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, дисбиоз влагалища, герпетическая инфекция, дисменорея, менопаузальный синдром, эндометриоз, мочекаменная болезнь (камни мочевого пузыря и нижней трети мочеточника), пудендалная невралгия, миофасциальный синдром, различные психосоматические расстройства.

Для исключения или подтверждения диагноза необходимо провести комплексное клиничко-лабораторное обследование. Ниже приведены авторские ключевые элементы, которые помогут практикующим специалистам разобраться в этих непростых клинических ситуациях.

АНАМНЕЗ

При опросе необходимо подробно выяснить жалобы пациента и тщательно собрать анамнез болезни и анамнез жизни. В анамнезе жизни необходимо уделить особое внимание следующим пунктам:

- инфекционный анамнез, акцент делается на:
 - о перенесенную урогенитальную инфекцию – ИППП или рецидивирующий цистит;
 - о различные виды дисбиоза влагалища;
- гинекологический статус;
 - о оценивается менструальная функция (возраст менархе; длительность менструации; длина и регулярность интервалов между менструацией; даты последних нескольких циклов; цвет и объем выделений, а также жалобы и симптомы сопровождающие менструацию);
 - о характер половой жизни (длительность, частота и характер полового контакта);
 - о прием оральных контрацептивов (может служить причиной для нарушений гормонального баланса);
 - о наличие беременности и беременность в анамнезе (включая abortивные вмешательства);
 - о характер выделений из мочеполовых путей, не связанных с периодом менструации, при их наличии.
- перенесенные и сопутствующие заболевания (эндометриоз, склинеит, МКБ, дисбиозы влагалища, уретрит, цистит, гастроэнтерологические заболевания и другие);
 - перенесенные операции на брюшной полости и малом тазу (спаечная болезнь, постгистерэктомический синдром, последствия некорректно проведенной реконструкции тазового дна и т.д.);
 - наследственный анамнез. ■

При сборе этих данных важно вместе с пациенткой найти причинно-следственную и хронологическую связь того или иного события с появлением/развитием симптомов заболевания. Важным аспектом диагностики является разделение симптомов в период микции и вне ее. Иногда самые простые вещи выпадают из внимания клинициста. Так грубый половой контакт, большая длительность вагинального коитуса, многократные половые контакты приводят к обострению «заболевания». Вместе с тем в иных жизненных ситуациях – например, во время отпуска или с другим половым партнером – жалобы полностью отсутствуют. Другим примером является отсутствие контрольного обследования женщины после лечения ИППП, а в последующем выясняется, что эрадикации патогена не произошло.

В сборе жалоб и оценки результатов лечения рекомендуется применение опросников:

- Шкала симптомов тазовой боли, императивного учащенного мочеиспускания (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale);
- Шкала оценки симптомов боли в мочевом пузыре при интерстициальном цистите (Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score (BPIC-SS) Version 3.0);
- Индекс симптомов Университета Висконсина (Keller University Of Wisconsin Symptom Instrument);
- Индекс симптомов интерстициального цистита (O'Leary-Sant Symptoms Index);
- Показатель проблем, связанных с интерстициальным циститом (Interstitial Cystitis Problem Index);
- Показатель мочеполовой боли у женщин (Female Genitourinary Pain Index);
- Шкала-опросник психоэмоционального статуса (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale);
- Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) (Visual Analogue Scale Pain);
- Дневник мочеиспускания.

Ниже описаны наиболее типичные симптомокомплексы:

- длительное учащенное болезненное мочеиспускание малыми порциями при хороших анализах мочи (*возможен интерстициальный цистит*);
- боль в проекции уретры, которая может усиливаться интракоитально и после полового акта, желтоватые выделения из уретры (*скинеит*) (зачастую скрывается под маской посткоитального цистита);
- боли, жжение и рези в начале акта мочеиспускания, утренние выделения из уретры, отечность слизистой или слипание наружного отверстия уретры могут указывать на *уретрит*;
- болезненные менструации с меноррагией, изменение характера выделений при менструации (присутствие сгустков или потемнение цвета), нарушение менструального цикла, диспареуния, циклическая гематурия, боли при мочеиспускании или дефекации

и спазмы живота вне месячных могут указывать на *эндометриоз*;

- боли в нижней части живота, поллакиурия, боли, жжение и рези при мочеиспускании, гематурия и изменения характера струи при мочеиспускании (струя тонкая, прерывистая, без напора) могут указывать на *мочекаменную болезнь*;

- обильные выделения бели (изменение цвета) и характерный неприятный запах (рыбный), зуд и жжение во влагалище, боли при половом акте и дизурические расстройства могут указывать на *дисбиоз влагалища*;

- боли в области иннервации полового нерва (от заднего прохода до клитора), усиление боли в положении сидя, обострение боли в течении дня и ослабление после сна, возможное онемение при болях и возможное сопровождение болей дефекацией могут указывать на *пудендальную невралгию*;

- абдоминальные боли, диарея, кровь в фекалиях, диспареуния и наличие различных кожных высыпаний на половых органах и остальных частях тела, а также связь заболевания с посещением эндемичных районов могут указывать на *шистосомоз*;

- приливы жара, гипергидроз, психоэмоциональная лабильность и висцеральное ожирение, сухость и жжение в области наружных половых органов, диспареуния могут указывать на *постменопаузальный синдром*;

- диспареуния, зуд, жжение и высыпания на наружных половых органах стоит подозревать *генитальный герпес*.

После опроса в ряде случаев рекомендуется назначить консультацию смежных специалистов, например, гастроэнтеролога (многие пациентки связывают возникновение или усиление жалоб в зависимости от изменения режима питания, объема жидкости, консистенции и характера пищи), гинеколога, невролога, психиатра и т.д.

ОСМОТР

Во время гинекологического осмотра оценивается состояние слизистой оболочки половых органов, наличие и характер выделений из уретры и половых путей. При обнаружении патологических выделений из уретры и влагалища выполняется забор материала для исключения ИППП и дисбиоза влагалища. На этапе физикального осмотра с большой долей вероятности можно исключить парауретральные кисты, генитальный герпес, вирус папилломы человека (ВПЧ), скинеит, пудендальную невралгию и миофасциальный болевой синдром (МФБС).

При подозрении на наличие:

- **генитального герпеса** – необходимо осмотреть наружные и внутренние половые органы на наличие зудящих пятен, единичных или множественных пузырьков-высыпаний (могут быть заполнены кровяным содержимым) и трещин на слизистой, также необхо-

димо провести пальпацию лимфоузлов в паховой области и кольпоскопию;

- **ВПЧ** – необходимо осмотреть наружные и внутренние половые органы на наличие кондилом, при нахождении исследовать дерматоскопом;
- **скинеита** – необходимо произвести пальпацию парауретральных желез с получением отделяемого;
- **парауретральные кисты и дивертикулы уретры** – необходимо выполнение МРТ малого таза и уретроскопии;
- **МФБС** – производится пальпация триггерных зон.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Первостепенно необходимо назначить базовый набор анализов для определения или исключения воспалительного процесса: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи и посев мочи (диагностически значимым результатом является бактериальный титр 10^3 КОЕ/мл уропатогенов).

Для исключения:

- **эндометриоза** необходимо выполнить УЗИ органов малого таза, компьютерную томографию (КТ) органов малого таза, также в некоторых случаях рекомендовано магнитно-резонансную томографию (МРТ), гистероскопия, диагностическая лапароскопия, цистоскопия;
- **скинеита** необходимо выполнить массаж парауретральных желез с последующим бужированием выводящих протоков;
- **парауретральных кист и дивертикула уретры** необходимо выполнить МРТ малого таза;
- **камней мочевого пузыря и нижней трети мочевого пузыря** достаточно выполнить такие исследования, как УЗИ органов малого таза или КТ мочевыделительной системы;
- **дисбиоза влагалища** необходимо выполнить посев мазка отделяемого, бактериологический анализ микрофлоры влагалища (культуральное исследование, фемофлор-16), ПЦР-тест на наличие ИППП и экспресс-тест на определение рН;
- **ВПЧ и ИППП** (в случаях, когда на этапе осмотра исключить не удалось, но подозрения остались) рекомендовано назначение ПЦР-тестирования;
- **герпетической инфекции** необходимо выполнить анализ крови на IgM и IgG к вирусу герпеса 1 и 2 типа.

ЦИСТОСКОПИЯ

При исключении специфических заболеваний и наличии характерных симптомов, описанных выше, для дальнейшей диагностики необходимо проводить цистоскопию.

При ОПМ и НПМ пятна могут быть как единичными (сливными), так и множественными отдельно расположенными. Цвет пятен варьируется от белого

до серого с возможным желтоватым или голубоватым оттенком, обычно с наличием блеска. В случаях, где эпителий инкрустирован солями фосфатов, теряется характерная серебристость окраски. Интересно, что область вокруг отверстий мочеточника обычно не затрагивается, вероятно, из-за их ритмичных сокращений [1]. Некоторые авторы в своих работах разделяли пациентов на 2 группы: обширная ОПМ (>50% поражения) и ограниченная ОПМ (<50% поражения) [5], они же приходили к выводу, что пациенты с обширным поражением мочевого пузыря более склонны к развитию рака в дальнейшем [16].

Во время цистоскопии можно наблюдать усиленные сосудистого рисунка, гиперемия, отечность уретеля, что, в свою очередь, является признаком хронического цистита. Кроме того, во время цистоскопии можно обнаружить изменения, характерные для интерстициального цистита (язвы Гуннера и кровоизлияния по типу «водопадов») и специфическую картину туберкулеза и шистосомоза. Так же во время цистоскопии ОПМ и НПМ следует отличать от возможного налета фибрина, вызванного хроническим воспалительным процессом, который легко смывается при промывании мочевого пузыря [15].

При обнаружении чешуек белесоватого или серого цвета с четкими контурами на любых участках мочевого пузыря (при подозрении на ОПМ) показана биопсия стенки мочевого пузыря с последующим гистологическим исследованием [6]. Характерными признаками являются плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия, паракератоз и акантоз [15, 32] (рис. 1). В случае выявления блестящего пушистого белесоватого пятна (картины «талого снега» или «снежной бури»), в области треугольника Льюто также рекомендуется биопсия особенно в случае, когда обнаружена примесь крови в моче или же пациентом является мужчина (при подозрении на НПМ). Характерными признаками являются плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия и отсутствие кератинизации (рис. 2) [21]. ■

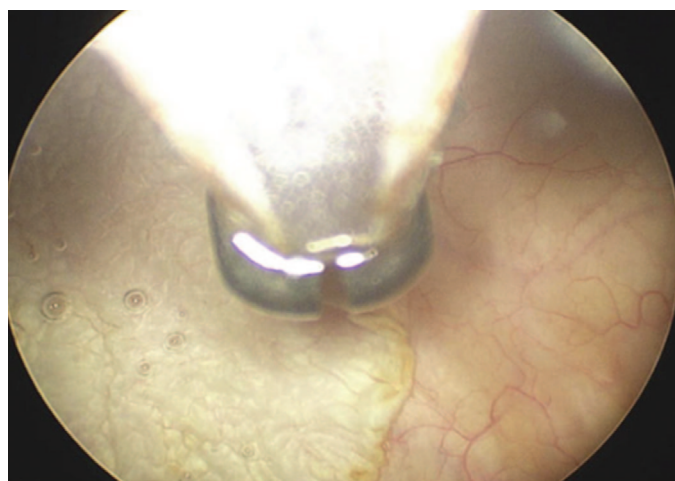


Рис. 1. Цистоскопическая картина ОПМ [33]
Fig. 1. Cystoscopy picture of KSM [33]

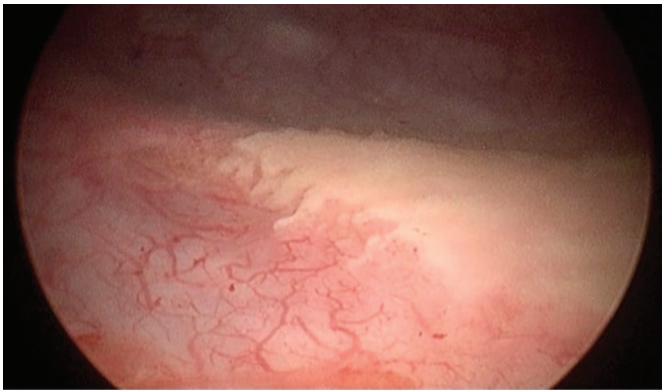


Рис. 2. Цистоскопическая картина НПМ [33]
Fig. 2. Cystoscopy picture of NKSM [33]

При ОПМ и НПМ, протекающих на фоне урогенитальных моно- или микст-инфекций, в гистологическом исследовании наблюдаются более выраженные признаки, такие как деструктивные изменения уротелиоцитов, очаговые гиперпластические процессы (акантоз, формирование гнезд Брунна и кистозная трансформация), сопровождающиеся клеточно-воспалительной инфильтрацией собственной пластинки [15].

Важно, что заключение о наличии ОПМ или НПМ можно поставить только после диагностической цистоскопии. Несмотря на то, что большинство специалистов сходятся во мнении, что ОПМ – легко диагностируемое состояние, ввиду ее характерной цистоскопической картины, авторы считают, что наличие ОПМ обязательно должно быть подтверждено гистологически. Только гистологическое исследование может дать окончательный ответ о характере изменений слизистой мочевого пузыря. Так, по данным А.В. Гудкова и А.В. Царевой, при типичной картине неороговевающей плоскоклеточной метаплазии, при гистологическом исследовании она подтвердилась лишь в половине случаев (ОПМ=42,7%, НПМ=57,3%) [17]. Согласно данным Yi. Zhenglin и соавт., в группе из 223 пациентов с плоскоклеточной метаплазией у 78,5% (175 из 223) было диагностировано НПМ, а у 21,5% (48 из 223) ОПМ [34]. Авторы считают, что не стоит целенаправленно искать измененный слизистый слой (ОПМ или НПМ) и объяснять его наличием симптомов пациента. Необходимо проводить грамотную дифференциальную диагностику для обнаружения истинной причины жалоб пациента. Учитывая отсутствие доказанной связи вышеперечисленных симптомов с наличием плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря, столь частая распространенность данных диагнозов вызвана недостаточным обследованием пациентов при разнообразной клинической картине и широким применением диагностической цистоскопии.

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день необходимость лечения метаплазии мочевого пузыря остается крайне дискуссионной.

В клинических руководствах мировых профессиональных сообществ нет упоминания об этом состоянии. Практикующие врачи не имеют возможности подобрать грамотную и эффективную терапию, так как не всегда понимают, что лечить, и почему у пациентки возникают те или иные жалобы. Все это происходит ввиду больших пробелов современной медицины как из-за непонимания этиопатогенеза ОПМ и НПМ, так и из-за отсутствия стандартизированных и действенных подходов к ведению данных состояний. К сожалению, выявление описанных изменений слизистой часто является поводом для проведения необоснованного и дорогостоящего лечения, которое нередко приводит лишь к усугублению симптомов заболевания.

Прежде чем говорить о лечении плоскоклеточной метаплазии, хочется еще раз сделать акцент на том, что при гистологическом подтверждении ОПМ лечение действительно оправдано, а в случае – НПМ крайне сомнительно. У большинства пациенток НПМ является случайной находкой, протекает бессимптомно и не требует лечения и наблюдения [29]. Практически у всех больных с НПМ на этапе диагностики удается выявить какое-либо специфическое заболевание, поэтому первым и основным этапом в лечении будет терапия, направленная на устранение первичной патологии. Вместе с тем существует очень ограниченная группа больных, у которых исключены все факторы риска, требующие активной тактики ведения.

Консервативный метод лечения НПМ схож со схемой лечения хронического цистита [22, 29]:

- внутрипузырная терапия противовоспалительными препаратами, раствором гиалуроновой кислоты;
- антибактериальное лечение по стандартным схемам и в соответствии с чувствительностью изолированной флоры по результатам посева (устраняют или облегчают симптомы, но не влияют на ОПМ);
- применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- физиотерапия (комбинированная надлонная и внутрипузырная магнито-лазеротерапия или внутрипузырный электрофорез) [17, 35];
- иммунокоррекция по показаниям;
- фитотерапия;
- соблюдение диеты.

В период постменопаузы показано вагинальное применение эстрогенов для коррекции эстрогендефицитного состояния пациентки. Доступны для изучения отдельные статьи о пользе куркумина, входящего в состав различных биологически активных добавок (БАД). А.-L. Chen и соавт. отмечают, что при дозе куркумина 8000 мг/сутки у пациентов с лейкоплакией и раком мочевого пузыря заметны улучшения, однако достаточных клинических доказательств этому нет [36].

Учитывая вышеописанную причину ОПМ и НПМ из-за недостатка витамина А многие специалисты рекомендуют использовать ретиноиды как добавочную терапию, благодаря их противоопухолевым и антиоксидантным свойствам [37].

Инстилляции растворами гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата используются для восстановления разрушенного гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря. Также могут применяться растворы нитрата серебра [44], инстилляции антисептиков [38].

Важно понимать, что мы лечим не изменения слизистой оболочки, а хронический воспалительный процесс в мочевом пузыре. В этой связи изменения слизистой имеют второстепенное значение в выборе терапии.

Консервативный метод лечения ОПМ является комплексным, ничем не отличается от терапевтического подхода к лечению НПМ и включает в себя курсы антибактериальных препаратов, применение НПВС, инстилляции мочевого пузыря, физиотерапевтические процедуры на область мочевого пузыря.

Многие авторы сходятся во мнении, что подобные консервативные методы лечения могут приносить лишь временное клиническое улучшение, что означает неизбежность рецидива [38]. Большинство клиницистов используют данные методы лечения для оказания дополнительной послеоперационной терапии (с добавлением гормонозаместительной и иммуностимулирующей терапии) [39].

Хирургический метод лечения ОПМ и НПМ заключается в удалении измененного слоя мочевого пузыря с последующей послеоперационной реабилитации. Если для ОПМ оперативное лечение можно обосновать, то в случае НПМ разумных объяснений не существует. До настоящего времени не выработана единая тактика хирургического лечения, в единичных публикациях использовались: трансуретральная резекция, электрокоагуляция, вапоризация, лазерная и аргоноплазменная коагуляция.

А.В. Гудков и А.В. Царева в своей работе предложили методику аргоноплазменной коагуляции ОПМ и НПМ, за счет чего удавалось сохранить собственную пластинку, мышечный слой мочевого пузыря [17]. В качестве дополнительной комплексной консервативной терапии применялись: НПВС, альфа1-адреноблокаторы, иммуностимулирующие лекарственные средства, локальные эстрогены, внутривезикулярные инстилляции, а также внутривезикулярная и надлонная магнито-лазеротерапия. При применении комбинированной консервативной терапии в сочетании с хирургическим методом лечения был достигнут положительный клинический результат у 92,9% пациенток [17].

В.Г. Гомберг и соавт. в своей работе описывают оперативное лечение различных урологических забо-

леваний, в том числе плоскоклеточную метаплазию, путем использования диодного лазера. Авторы отмечают возможность применения лазера на режимах минимальной мощности (4-8 Вт) в сочетании с методиками лазерной фототермотерапии для лечения воспалительных заболеваний мочевого пузыря [40]. После оперативного вмешательства антибактериальная терапия и обезболивание не проводились. Авторы отмечают, что у 96,2% пациенток прослеживался стойкий положительный эффект, исчезновение имевшейся симптоматики, нормализация анализов мочи [41].

М.Н. Слесаревская и соавт. так же описывают применение импульсного диодного лазера контактным методом у пациентов с плоскоклеточной метаплазией уретерия с лейкокератозом (ОПМ?), но с использованием другой особой конфигурации излучения в сочетании с комплексной консервативной терапией (НПВС, антибактериальные, противовирусные, иммуностимулирующие препараты) [38]. Через 7-10 дней пациентки отмечали клиническое улучшение. Через 12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства лишь у 4,3% пациенток наблюдалась цистоскопическая картина плоскоклеточной метаплазии в области шейки мочевого пузыря. У всех больных клиническое состояние оценивалось как удовлетворительное: наблюдалось снижение количества мочеиспусканий за сутки, в том числе ночных, положительная динамика согласно опросникам тазовой боли, увеличение среднеэффективного объема мочевого пузыря и повышение максимальной скорости мочеиспускания. Так же стоит отметить работу С.Х. Аль-Шукри и соавт. по той же методике, где были получены схожие результаты [39].

Н.Д. Кубин и Е.С. Шпилея в своей работе описали метод плазмокинетической вапоризации НПМ. Основным принципом данного метода является эффект коагуляции или контролируемой абляции с минимальным воздействием на глубокие структуры слизистой оболочки мочевого пузыря. В послеоперационном периоде всем пациенткам в обязательном порядке назначалась антибиотикотерапия, курс внутривезикулярных инстилляций донаторами гликозаминогликанов (гепарин, гиалуроновая кислота) и симптоматическое лечение. Использование данного подхода позволило достичь клинического улучшения у 92,8% на сроках до 3-х месяцев [42].

Н. Wang и соавт. выделяют в качестве альтернативного лечения больных с ОПМ, не поддающихся медикаментозной терапии, биполярную трансуретральную резекцию с мощностью 100 Вт для режима резки и 80 Вт для коагуляции. По данным работы, улучшение качества жизни наблюдалось у 57,6% пациенток, 16,3% отметили ухудшение состояния. Информации о проводимом консервативном лечении в работе нет [43]. ■

A. Benelli и соавт. в своей статье проанализировали послеоперационную терапию. После проведенной электрокоагуляции мочевого пузыря внутривезикулярно вводили гиалуроновую кислоту 40 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель, затем раз в месяц на протяжении еще 6 месяцев. По результатам исследований данная терапия привела к полному разрешению ОПМ [6].

Кроме того, анализ литературных данных показал, что антибактериальная терапия может помочь в уменьшении симптомов учащенного мочеиспускания, но не оказывает существенного влияния на плоскоклеточную метаплазию. Другие лекарственные средства, такие как пероральный витамин А, инстилляции нитратом серебра, акрифлавином, феноксетолом и уксусной кислотой продемонстрировали их неэффективность.

Все приведенные публикации были сделаны более 10 лет назад. Сегодня многие специалисты, в том числе и авторы описанных выше методик, приходят к выводу, что хирургическая тактика лечения является избыточной и необоснованной [44, 45]. Важно помнить, что оперативный подход всегда таит в себе риски осложнений, а одним из самых грозных из них является формирование везико-вагинальной фистулы. Последнее особенно опасно для пожилых пациенток с атрофией слизистой, которым таким способом иногда пытаются лечить бессимптомную бактериурию.

Как же объяснить тот факт, что вышеописанные методы дают положительный эффект?

1. При хирургическом воздействии на слизистую неминуемо повреждаются нервные окончания, за счет чего теряется чувствительность мочевого пузыря, а треугольник Лъето – это одна из основных рефлексогенных зон. Именно это может служить причиной снижения проявлений дизурии.

2. Практически всегда после выполнения оперативного лечения проводится восстановительная противовоспалительная терапия (инстилляции, прием различных препаратов), что само по себе может улучшить состояние больной.

3. При введении цистоскопа подобно бужу происходит механическое воздействие на парауретральную зону, что может приводить к опорожнению парауретральных желез. Кроме того, само по себе вмешательство для части пациентов может служить поводом для улучшения состояния (психоэмоциональный эффект).

Вместе с тем, важно отметить, что при неустранении причины жалоб улучшение состояния больного будет временным, а в дальнейшем велик риск возникновения рецидива или ухудшения состояния [17, 44].

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют, что термин «лейкоплакия мочевого пузыря» в большинстве случаев используется некорректно. Он не может быть клиническим диагнозом, а служит описательным понятием цистоскопических изменений слизистой и, что важно, чаще всего абсолютно нормальных. В современной медицине правильнее использовать гистологические термины «ороговевающая» или «неороговевающая плоскоклеточная метаплазия». Последняя не является заболеванием и не требует лечения и наблюдения. Единственным правильным подходом к ведению данной категории больных является поиск истинной причины жалоб пациентки и, соответственно, подбор верного патогенетического лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holley PS, Mellinger GT. Leukoplakia of the bladder and carcinoma. *J Urol* 1961;86(2):235–41. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)65146-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)65146-2).
- Connery DB. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 1953;69(1):121–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68038-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68038-8).
- Reece RW, Koontz WW. Leukoplakia of the urinary tract: a review. *J Urol* 1975;114(2):65–171. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66977-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66977-5).
- Колмаков А.Ю., Старцев В.Ю. Плоскоклеточная метаплазия как проявление мочевого пузыря и его осложнений. *Онкоурология* 2016;12(2):58–63. [Kolmakov A.Yu., Starcev V.Yu. Squamous metaplasia as a manifestation of urogenital schistosomiasis and its complications *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(2):58–63. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-58-63>.
- Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54years experience. *Eur Urol* 2002;42:469–74. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00358-5](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00358-5).
- Benelli A, Varca V, Vaccaro C, Guzzo S, Nicola M, Onorati M, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: Our experience and current approaches. *Urol J* 2018;87(2) 97–100. <https://doi.org/10.1177/0391560318810197>.
- Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):883–91. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213283.20166.5a>.
- Özbey I, Aksoy Y, Polat Ö, Biçgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: Findings in 14 patients and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1999;31(4):457–61. <https://doi.org/10.1023/A:1007107110222>.
- Roehrborn CG, Teigland CM, Spence HM. Progression of leukoplakia of the bladder to squamous cell carcinoma 19 years after complete urinary diversion. *J Urol* 1988;140(3):603–4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41733-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41733-2).
- Kasianandan A, Kannan K. Leukoplakia of the bladder: A case report and literature review. *Int Urogynecol J* 2012;23(1):131–3. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1491-3>.
- Papatsoris AG, Stavropoulos M, Konstantinidis C, Chrisofos M. Pseudomembranous trigonitis: A common but underrecognized urological entity. *Adv Urol* 2010;1–3. <https://doi.org/10.1155/2010/269254>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

12. Weiss MA, Mills SE. Urinary tract infection and inflammatory lesions. *Atlas of genitourinary tract disorders* 1991;4:2-36.
13. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2020. 93 с. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Gorban N.A., et al. Bladder cancer. Clinical Guidelines Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. 93 p. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. (In Russian)].
14. Urinary and Male Genital Tumours. (WHO Classification of Tumours) 5th ed. 2022;576 p.
15. Ильинская Е.В. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности лейкоплакии мочевого пузыря у женщин: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Барнаул 2007. 110 с. [Ilyinskaya E.V. Pathomorphological analysis and pathogenetic features of leukoplakia of the bladder in women. Cand.Med.Sci [dissertation]. Barnaul 2007.110 p. (In Russian)].
16. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: A review. *Urol Int* 2008;81(3):247-51. <https://doi.org/10.1159/000151398>.
17. Гудков А.В., Царева А.В. Комплексное лечение пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря женщин. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. Сборник научных трудов. *Белокуриха* 2007. С. 239 – 41. [Gudkov A.V., Tsarova A.V. Kompleksnoye lecheniye patsiyentok s leykoplakiyey mochevogo puzyrja zhenshchin. Aktual'nyye voprosy diagnostiki ilecheniya urologicheskikh zabolevaniy. Sbornik nauchnykh trudov. Belokurikha; 2007. S. 239 – 41. = Gudkov A.V., Tsareva A.V. Complex treatment of patients with leukoplakia of the female bladder. Current issues in the diagnosis and treatment of urological diseases. Collection of scientific papers. Belokurikha 2007. P. 239 – 41. (In Russian)].Gudkov A.V., Tsareva A.V. Complex treatment of patients with leukoplakia of the female bladder. Current issues in the diagnosis and treatment of urological diseases. Collection of scientific papers. *Belokurikha* 2007. P. 239 – 41. (In Russian)].
18. Staack A, Schlechte H, Sachs M, Kristiansen G, Burkhardt M, Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53. *Int J Urol* 2006;13(8):1092-7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01503.x>.
19. Ильинская Е.В., Вершинина А.А., Исаченко С.И. Лейкоплакия слизистой оболочки мочевого пузыря как гендер-ассоциированное заболевание. *J Siber Med Sci* 2013;(5). [Ilyinskaya E.V., Vershinina A.A., Isachenko S.I. Leukoplakia of mucosa of urinary bladder as gender-associated disease. *J Siber Med Sci* 2013;(5). (In Russian)].
20. Неймарк А.И., Чулюкова И.И., Мазырко А.В., Неймарк Б.А., Блинова О.Б. Лечение стабильной дизурии у женщин. *Урология* 2003;(1):46-9. [Neimark A.I., Chuliukova I.I., Mazyrko A.V., Neimark B.A., Blinova O.B. Treatment of stable dysuria in women. *Urologiya = Urologiia* 2003;(1):46-9. (In Russian)].
21. Jurkiewicz B, Ząbkowski T. Nonkeratinised squamous metaplasia of the urinary bladder in children: A report of case experiences. *Biomed Res Int* 2014;(2014):1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/936970>.
22. Неймарк А.И., Ильинская Е.В., Лебедева Р.Н., Таранина Т.С. Диагностика и лечение лейкоплакии мочевого пузыря у женщин *Урология* 2009;(2):18-22. [Neimark A.I., Ilyinskaya E.V., Lebedeva R.N., Taranina T.C. Diagnosis and treatment of bladder leukoplakia in women. *Urologiya = Urologiia* 2009;(2):18-22. (In Russian)].
23. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: Lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology* 2003;62(6):976-82. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00774-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00774-X).
24. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter W, Studer U. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol* 2004;172(1):232-5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000128698.93305.2e>.
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов. *Антибиотики и Химиотерапия* 2019;64(7-8):75-83. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.B. Mycoplasma infection in human pathology and the role of antibacterial drugs. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2019;64(7-8):75-83. (In Russian)].
26. Lustenberger FX, Zingg EJ. Surgical treatment of staghorn calculi of the kidneys. *Schweiz Med Wochenschr* 1981;111(51):2005-11.
27. Rausch S, Lotan Y, Youssef RF. Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A contemporary review with focus on non-bilharzial squamous cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014;32(1):32.e11-6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.11.020>.
28. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol* 1979;122(3):317-21. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)56384-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)56384-3).
29. Sadeghi Z, MacLennan G, Childs S, Zimmern P. Is trigonitis a neglected, imprecise, misunderstood, or forgotten diagnosis? *Low Urin Tract Symptoms* 2019;11(4):182-8. <https://doi.org/10.1111/luts.12264>.
30. Abeshouse BS, Tankin LH. Leukoplakia of the renal pelvis and the bladder. *J Urol* 1956;76(4).
31. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: Pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93(2):216-20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04588.x>.
32. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Ильинская Е.В. Этиологическая роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии хронических циститов, осложненных лейкоплакией мочевого пузыря. *Клиническая Дерматология и Венерология* 2010;8(6):45-9. [Kondratyeva Yu.S., Neimark A.I., Ilyinskaya E.V. Etiological role of sexually-transmitted infections in the development of chronic cystitis complicated by leukoplakia of the urinary bladder. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2010;8(6):45-9. (In Russian)].
33. Pandey T, Pandey S, Goel A, Aggarwal A. Leukoplakia of the urinary bladder: Keratinising squamous metaplasia. *BMJ* 2018;2018:1-2. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-227019>.
34. Yi Z, Ou Z, Guo X, Othmane B, Hu J, Ren W, et al. Recurrence factors in patients with Keratinizing squamous metaplasia of the bladder after surgical management: A single-center retrospective study. *Transl Androl Urol* 2021;10(2):734-40. <https://doi.org/10.21037/TAU-20-948>.
35. Кубин Н.Д., Шпилея Е.С. Применение внутрипузырного электрофореза в лечении хронического цистита. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):268-71. [Kubin N.D., Shpileya E.S. The use of intravesical electrophoresis in the treatment of chronic cystitis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2013;8(2):268-71. (In Russian)].
36. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or premalignant. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2895-900.
37. Santamaria L, Santamaria AB. Cancer chemoprevention by supplemental carotenoids and synergism with retinol in mastodynia treatment. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990;7(2-3):153-67. <https://doi.org/10.1007/BF02988543>.
38. Слесарева МН, Соколов АВ, Жарких АВ. Преимущества лазерной коагуляции лейкоплакии мочевого пузыря. *Урологические*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- ведомости 2012;2(1):16–21. [Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Zharkikh AV. Advantages of laser coagulation of bladder leukoplakia. *Urologicheskiye vedomosti = Urological Report* 2012;2(1):16–21. (In Russian)].
39. Аль-Шукри А.С., Жарких А.В., Слесаревская М.Н. Опыт применения лазерной абляции у женщин в постменопаузальном периоде с лейкоплакией мочевого пузыря. *Нефрология* 2013;17(1):84–8. [Al-Shukri A.S., Zharkikh A.V., Slesarevskaya M.N. Laser ablation experience in women at postmenopausal period with urinary bladder leukoplakia. *Nephrologia = Nephrology* 2013;17(1):84–8. (In Russian)].
40. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т., Киреев Р.В. Применение высокоэнергетического лазерного излучения в урологии. *Урологические ведомости* 2016;6(S):50. [Gomberg V.G., Nad Yu.T., Kireev R.V. Application of high-energy laser radiation in urology. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2016;6(S):50. (In Russian)].
41. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т. Применение высокоэнергетического лазерного излучения в лечении метаплазии слизистой мочевого пузыря у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней* 2006;55(S):95–6. [Gomberg V.G., Nad Yu.T. The use of high-energy laser radiation in the treatment of metaplasia of the bladder mucosa in women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2006;55(S):95–6. (In Russian)].
42. Кубин Н.Д., Шпиленя Е.С. Патогенетический подход к лечению лейкоплакии мочевого пузыря. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2013;5(1):63–6. [Kubin N.D., Shpilnyaya E.S. Pathogenetic approach to the leukoplakia bladder treatment. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikova* 2013;5(1):63–6. (In Russian)].
43. Wang H, Chong T, Tang X, Zheng W. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. *Low Urin Tract Symptoms* 2020;12(2):1–6. <https://doi.org/10.1111/luts.12294>.
44. Шадеркин Игорь Аркадьевич и соавт. Белые пятна и серые зоны урологии. Лейкоплакия мочевого пузыря. URO.TV 2022. [Электронный ресурс]. [Shaderkin Igor Arkadevich et al. White spots and gray areas of urology. Leukoplakia of the bladder. URO.TV 2022. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://uro.tv/video/belie_pyatna_i_serie_zoni_urologii_leykoplakiya_mochevogo_puzirya (In Russian)].
45. Царева А.В. Цистит: срываем маски. Лейкоплакия мочевого пузыря. Пора закрыть ящик Пандоры. URO.TV 2022. URL: https://uro.tv/video/tsareva_av_-_leykoplakiya_mochevogo_puzirya_pora_zakrit_yashchik_pandori. [Tsareva A.V. Cystitis: tearing off the masks. Leukoplakia of the bladder. It's time to close Pandora's box. URO.TV URL: https://uro.tv/video/tsareva_av_-_leykoplakiya_mochevogo_puzirya_pora_zakrit_yashchik_pandori (In Russian)].

Сведения об авторах:

Кубин Н.Д. – д.м.н., врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ AuthorID 821347; <https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>

Царева А.В. – к.м.н., врач-уролог, руководитель урологической группы Многопрофильного медицинского центра «Мульти Клиник Томск»; Томск, Россия; RINЦ AuthorID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Сальников Д.Ю. – студент ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-8971-6004>

Вклад авторов:

Кубин Н.Д. – постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, написание текста, %
Царева А.В. – описание результатов и формирование выводов исследования, %
Сальников Д.Ю. – поиск данных по теме исследования, написание текста, %

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 15.07.23

Результаты рецензирования: 27.08.23

Исправления получены: 29.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kubin N.D. – Dr. Sci., urologist of the department of urology of St. Petersburg State University hospital; Saint-Petersburg, Russia; RSCI AuthorID 821347; <https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>

Tsareva A.V. – PhD, urologist, head of urology group of Multidisciplinary Medical Center «Multi Clinic Tomsk», Russia; RSCI AuthorID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Salnikov D.Yu. – student of St. Petersburg State Pediatric Medical University; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-8971-6004>

Authors' contributions:

Kubin N.D. – problem statement, development of sources, literature analysis, %
Tsareva A. V. – description of the results and results of the study, %
Salnikov D.Yu. – search for data on the research topic, writing the text, %

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 15.07.23

Peer review: 27.08.23

Corrections received: 29.08.23

Accepted for publication: 31.08.23