

P.P. Сахаталиева

*Ассистент кафедры Патологической анатомии и судебной медицины
Андижанский государственный медицинский институт*

ЛЕЙКОПЛАКИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ПАТОГЕНЕЗ, МОРФОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Аннотация: В данной работе приведены литературные данные о морфогенезе и морфологических проявлениях лейкоплакии мочевого пузыря. В ответ на урогенитальные инфекции в уротелии развиваются различные формы дистрофического повреждения с исходом в плоскоклеточную метаплазию, чаще без ороговения с разрушением муцинового слоя, разобщение и десквомация клеток поверхностного слоя. Морфогенез лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря в условиях персистирующей инфекции определяют гиперпластические реакции уротелия и его метаплазия в многослойный плоский ороговевающий эпителий, формирование гнезд Брунна, частая картина кистозного цистита, развитие verrukозной лейкоплакии. Морфологически выделяют три стадии плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря: плоскоклеточная модуляция; плоскоклеточная метаплазия; плоскоклеточная метаплазия с кератинизацией.

Ключевые слова: мочевой пузырь, лейкоплакия, патогенез, морфогенез, морфология

R.R. Mahatalieva

*Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic
Medicine
Andijan State Medical Institute*

BLADDER LEUKOPLAKIA: pathogenesis, morphogenesis and morphological changes

Abstract: This paper presents the literature data on the morphogenesis and morphological manifestations of bladder leukoplakia. In response to urogenital infections, various forms of dystrophic damage develop in the urothelium with the outcome in squamous metaplasia, more often without keratinization with destruction of the mucin layer, separation and desquamation of the cells of the surface layer. Morphogenesis of leukoplakia of the bladder mucosa in conditions of persistent infection is determined by hyperplastic reactions of the urothelium and its metaplasia into a multilayer flat keratinizing epithelium, the formation of Brunn nests, a frequent picture of cystic cystitis, the development of verrucous leukoplakia. Morphologically, there are three stages of squamous metaplasia of the bladder: squamous cell modulation; squamous cell metaplasia; squamous cell metaplasia with keratinization.

Keywords: bladder, leukoplakia, pathogenesis, morphogenesis, morphology.

1.Патогенез, морфогенез лейкоплакии мочевого пузыря

При морфологическом исследовании участков лейкоплакии обнаруживается метаплазия переходного эпителия в многослойный плоский, иногда с ороговением. С момента первого описания лейкоплакии мочевого пузыря были предложены возможные разнообразные теории ее возникновения: дефекты эмбрионального развития, роль специфической инфекции (туберкулеза, сифилиса), гиповитаминоза витамина А и В долгое время была принята воспалительная теория возникновения лейкоплакии мочевого пузыря, в пользу которой высказался П.А.Герцен в 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. [5,6]. В целом, ведущими патоморфологическими изменениями в биоптатах слизистой оболочки мочевого пузыря являются гиперпластические реакции уретелия и его метаплазия в многослойный плоский ороговевающий эпителий, часто с явлениями пар- и дискератоза. Фоном для данных изменений служат воспалительные реакции в собственной пластинке слизистой оболочки. Также при гистологическом исследовании можно обнаружить субэпителиальные микро- и макрокровоизлияния, а также склеротические изменения. Стоит отметить, что выраженность изменений уретелия, а также воспалительных процессов в строме определяется видом предшествовавшей инфекции и различается при моно- и микстинфекциях. В ответ на урогенитальные инфекции в уретелии постоянно обнаружаются различные формы дистрофического повреждения с исходом в плоскоклеточную метаплазию, чаще без ороговения. В зоне плоскоклеточной метаплазии обнаруживается разрушение муцинового слоя, разобщение и десквамация клеток поверхностного слоя.

Уротелий вырабатывает и выделяет на поверхность мукополисахаридную субстанцию, покрывающую поверхность клетки и образующую защитный слой, который является антиадгезивным фактором. Разрушение нормального гликозоаминоугликанового слоя мочевого пузыря под воздействием урогенитальных инфекций (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium*, *T.vaginalis*, *Herpes simplex I, II*) с последующей метаплазией переходного эпителия в многослойный плоский является основополагающим этапом патогенеза лейкоплакии мочевого пузыря. В ответ на урогенитальные инфекции в уротелии постоянно обнаруживаются различные формы дистрофического повреждения: вакуольная, баллонирующая и ретикулярная дистрофия клеток шиповатого слоя, а также отек интерстиция и расстройства микроциркуляции [5]. По данным авторов [8,9] морфологически выделяют три стадии плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря:

- плоскоклеточная модуляция;
- плоскоклеточная метаплазия;
- плоскоклеточная метаплазия с кератинизацией.

Большое значение в патогенезе хронического цистита имеет лейкоплакия мочевого пузыря, которая развивается преимущественно у пациенток с рецидивирующими и устойчивыми к лечению формами хронического цистита. Морфологически она проявляется плоскоклеточной метаплазией эпителия с различной степенью ороговения. При лейкоплакии описаны идентичные интерстициальному циститу механизмы проникновения компонентов мочи в подслизистый слой с развитием болевого симптома [11].

Впервые показано, что морфогенез лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря в условиях персистирующей инфекции определяют гиперпластические реакции уротелия и его метаплазия в многослойный плоский ороговевающий эпителий, часто с явлениями паро- и дискератоза,

развивающиеся на фоне воспалительных реакций в собственной пластинке. Установлено, что формирование гнезд Брунна, частая картина кистозного цистита, развитие verrukозной лейкоплакии, а также очаговая атрофия и дисплазия уретелия характеризуют длительно протекающий инфекционный процесс. Впервые продемонстрировано, что наиболее значительные деструктивные изменения уретелиоцитов (с явлениями акантолиза и спонгиоза) и очаговые гиперпластические процессы (акантоз, формирование гнезд Брунна и кистозная трансформация), сопровождающиеся скучной лимфоидной инфильтрацией, наиболее свойственны микоплазменной инфекции. При микст-инфекциях (ассоциациях микоплазменной инфекции с хламидиями и трихомонозом) характерна значительная воспалительноклеточная инфильтрация собственной пластиинки с преобладанием лимфоцитов, плазматических клеток и примесью лейкоцитов. [1]. По исследованию К.Г. Нотова и соавторов [7] тенденция повышения встречаемости метаплазии и частоты обострений цистита у женщин молодого возраста может быть связана у них с кататоксическим, высоко реактивным типом реагирования переходного эпителия мочевого пузыря. Формирующаяся при этом лейкоплакия является реакцией, приводящей к усилению симптоматики и к учащению обострений цистита.

При хроническом течении воспаления ведущим процессом становится пролиферация, а именно фиброзирование. В результате уретелий теряет свойство изменять форму при физиологическом растяжении мочевого пузыря, при этом повышается его проницаемость. Разрушение защитного слоя муцина влечет за собой усиление тока ионов калия в интерстиций, в результате чего возникает деполяризация сенсорных нервных окончаний, спазм гладкой мускулатуры, а также повреждение кровеносных и лимфатических сосудов. Повреждение уретелия дополнительно усугубляется за счет нарушения диффузии кислорода и питательных веществ из капилляров подлежащей

соединительной ткани. Сопутствующий венозный застой в малом тазу вызывает усиление тканевой гипоксии, вследствие чего возникает более массивное повреждение уротелия вплоть до развития микронекрозов, а также нейротрофические и функциональные нарушения тазовых органов. Кроме этого наблюдается значительное снижение как общих, так и местных защитных механизмов слизистой мочевого пузыря.

Морфологически лейкоплакия проявляется плоскоклеточной метаплазией эпителия с различной степенью ороговения. При лейкоплакии описаны идентичные интерстициальному циститу механизмы проникновения компонентов мочи в подслизистый слой с развитием болевого симптома. При развитии лейкоплакии в сравнении с ее отсутствием происходит более грубое повреждение слизистой в области треугольника Льето, в задней стенке мочевого пузыря. [7]

Типичная локализация лейкоплакии – область мочепузырного треугольника. Е. В. Кульчавеня [4] объясняет это тем что мочепузырный треугольник – особая область, имеющая ряд особенностей. Треугольник мочевого пузыря имеет общее происхождение с влагалищем и представляет собой эндокринно-рецепторный орган. С периода половой зрелости плоский эпителий треугольника Льето, подобно влагалищному, подвержен циклическим изменениям в течение менструального цикла соответственно гормональным сдвигам. В многослойном плоском эпителии треугольника Льето и влагалище происходит синтез гликогена, который является субстратом для молочной кислоты [3]. Постоянная циклическая десквамация и цитолиз поверхностных клеток плоского эпителия, ферментативное расщепление гликогена до глюкозы и молочной кислоты (концентрация последней поддерживает кислотность мочи) представляют собой один из механизмов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря и влагалища.

Исследователями было выявлено, что при цистоскопии у 63,6 - 100% пациенток со стойкой дизурией, хронической тазовой болью

обнаруживается плоскоклеточная метаплазия эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря, локализованная в шейке мочевого пузыря и мочепузырном треугольнике [2].

2. Патоморфологические изменения.

Многослойный плоский эпителий, образованный путем атипической цитодифференцировки, является неполноценным: отсутствует образование гликогена, возникает ороговение, что ведет к повышенной проницаемости, невозможности адаптивной перестройки уротелия при растяжении и адгезии уропатогенов [10]. При патоморфологическом исследовании биоптатов мочевого пузыря во всех образцах выявлены характерные морфологические изменения эпителия слизистой оболочки: плоскоклеточная метаплазия, паракератоз и акантоз. Структура и степень выраженности этих признаков определялись макроскопической формой лейкоплакии и давностью заболевания. Изменения носили очаговый характер и сочетались с гиперпластическими и метапластическими процессами в переходном эпителии. Акантоз проявлялся утолщением и разрастанием мальпигиевого слоя в виде тяжей (отростков), проникавших на разную глубину в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря. Утолщение и удлинение эпителиальных отростков в одних случаях было связано с увеличением числа рядов и гипертрофией клеток шиповидного слоя, в других – с выраженной пролиферацией базальных клеток, а также сочетанием этих процессов. При простой (плоской) лейкоплакии акантотические тяжи располагались в одном направлении равномерно. При веррукозной лейкоплакии мальпигиев слой достигал значительной толщины, эпителиальные тяжи были различных размеров и ветвились в различных направлениях. Для участков паракератоза характерно появление на поверхности эпителия нескольких рядов ороговевающих клеток с уплощенными вытянутыми ядрами. При простой лейкоплакии ряды ороговевающих клеток были расположены в виде плотной пластиинки, параллельной мальпигиеву слою. При веррукозной

лейкоплакии клетки паракератического слоя образовывали различной формы возвышающиеся утолщения.

В клетках многослойного плоского эпителия, особенно в шиповидном слое, постоянно обнаруживались различные дистрофические изменения. Чаще всего наблюдалось образование крупных вакуолей в перинуклеарной зоне (так называемая вакуольная дистрофия), в результате чего происходило перемещение ядер на периферию. При выраженным внутриклеточном отеке развивалась так называемая баллонирующая дистрофия с истончением или разрывом цитолеммы эпителиоцитов, с очагами акантолиза, вследствие чего в эпителии формировались щели и пузырьки, заполненные погибшими акантолитическими клетками. При наличии отека в собственной пластинке слизистой оболочки в плоском эпителии наблюдалось образование спонгиотических пузырьков. Акантолитические и спонгиотические пузырьки располагались субкорнеально или внутри шиповидного слоя. В отдельных случаях наблюдались эрозивные повреждения многослойного плоского эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое определялась различной интенсивности воспалительноклеточная инфильтрация, отмечался отек, а при длительном течении заболевания – очаги склероза. В составе воспалительного инфильтрата преобладали лимфоидные клетки, встречались плазмоциты, нейтрофильные лейкоциты и нити псевдомицелия.

В биоптатах, забранных вблизи очагов плоскоклеточной метаплазии, уротелий характеризовался пролиферативными изменениями, которые проявлялись в форме простой гиперплазии с увеличением числа слоев в переходном эпителии, с очагами инвагинации уротелия в собственную пластинку слизистой оболочки и формированием гнезд Брунна. В поверхностном слое гиперплазированного переходного эпителия наблюдались дистрофические изменения с разобщением и десквамацией зонтичных клеток. Пролиферативные изменения уротелия проявлялись в

виде кистозного цистита, при котором в собственной пластинке слизистой оболочки образовывались мелкие щелевидные или округлые полости, окруженные несколькими рядами клеток переходного эпителия. Размеры полостей варьировали, как и количество окружавших их рядов эпителиальных клеток. Внутри полостей определялся эозинофильный белковоподобный материал.

Часто по внутреннему краю кист переходный эпителий трансформировался в цилиндрический. В двух случаях рядом с очагами лейкоплакии обнаружены метапластические изменения, характерные для железистого цистита. Переходный эпителий замещался призматическим с формированием желез, образующих комплексы внутри собственной пластиинки. В строме между железами выявлялась воспалительная инфильтрация. Микроскопические изменения, обнаруженные в биоптатах слизистой оболочки мочевого пузыря у больных с различной длительностью заболевания показали, что в группе больных с давностью до года (11 случаев) преобладала простая форма лейкоплакии, сочетавшаяся с различными формами гиперплазии уротелия (9 случаев – 81,8 %).

В группе с длительностью заболевания от 2 до 4 лет (13 случаев) преобладала веррукозная форма лейкоплакии с выраженной пролиферацией клеток шиповидного и базального слоев, образовывавшими папилломатозные выступы с явлениями паракератоза и акантотические тяжи, глубоко проникавшие в собственную пластиинку. В группе больных с длительностью заболевания более 8 лет (6 случаев) наряду с паракератозом наблюдалось внутриэпителиальное орогование клеток шиповидного слоя с полной атрофией его в отдельных случаях. В этих наблюдениях особенно была выражена пролиферация клеток базального слоя с диспластическими изменениями легкой степени.

Сравнительный анализ микроскопических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря при инфекциях, передающихся половым

путем, позволил выявить как общие для всех случаев (постоянно встречающиеся) морфологические изменения, так и характерные для определенных возбудителей или их ассоциаций сочетания морфологических признаков и их разную выраженность. Общими признаками являлись такие общепатологические процессы, как гиперпластические и метапластические изменения уротелия, паракератоз и воспалительноклеточная инфильтрация собственной пластиинки. Эти изменения определяют морфогенез простой и verrucозной лейкоплакии мочевого пузыря. Выраженность дистрофических изменений многослойного плоского и переходного эпителия, сочетание метапластических и диспластических процессов, а также интенсивность воспалительных реакций зависели от вида преобладающей инфекции.

При микоплазменной инфекции (9 случаев – 30%) дистрофические и литические изменения уротелиоцитов были наиболее выражеными, часто наблюдался акантолиз с образованием пузырьков в шиповидном слое. В собственной пластиинке регистрировались отек, полнокровие сосудов и кровоизлияния. В отдельных случаях отек сопровождался формированием субэпителиальных пузырей. Воспалительноклеточная инфильтрация во всех наблюдениях была представлена небольшими лимфоидными скоплениями. Подобные изменения отмечены в 78% наблюдений. В 89% случаев в слизистой оболочке мочевого пузыря отмечалось формирование гнезд Брунна, регистрировался кистозный цистит. Выраженные повреждения уротелиоцитов и возникновение кровоизлияний обусловлены внутриклеточной локализацией возбудителя и связанной с ней деструкцией внутриклеточных структур и эндотелия сосудов.

При ассоциации микоплазменной инфекции с хламидиями и трихомониазом (11 случаев – 36,6 %) резко увеличивалась интенсивность воспалительноклеточной инфильтрации. В клеточном составе инфильтратов преобладали лимфоциты, плазматические клетки и появлялись лейкоциты. Отмечен трансэпителиальный диапедез

лейкоцитов. Абсолютная тропность хламидий к плоскому эпителию сопровождалась выраженным повреждением клеток метаплазированного эпителия, нередко с образованием острых эрозий (4 случая из 6 наблюдений). Интенсивность воспалительноклеточной инфильтрации была высокой, особенно при ассоциации хламидийной инфекции с трихомониазом.

Таким образом, как показывают исследования, воздействие патогенной (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*) и условно-патогенной (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*) микрофлоры приводит к развитию плоскоклеточной метаплазии эпителия мочевого пузыря с лейкокератозом. К постоянным морфологическим изменениям подвергалась простая лейкоплакия с гиперплазией уротелия и воспалительноклеточной инфильтрацией собственной пластинки. При моноинфекциях отмечены различная степень выраженности дистрофических изменений уротелиоцитов, отек и воспалительноклеточная инфильтрация собственной пластинки, формирование гнезд Брунна и кистозная трансформация. Для микстинфекций характерно увеличение выраженности воспалительных реакций, в клеточном составе инфильтрата преобладали лимфоциты, плазматические клетки, появлялись лейкоциты. [1].

Выводы:

В ответ на урогенитальные инфекции в уротелии развиваются различные формы дистрофического повреждения с исходом в плоскоклеточную метаплазию, чаще без ороговения с разрушением муцинового слоя, разобщение и десквомация клеток поверхностного слоя.

Морфогенез лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря в условиях персистирующей инфекции определяют гиперпластические реакции уротелия и его метаплазия в многослойный плоский

ороговевающий эпителий, формирование гнезд Брунна, частая картина кистозного цистита, развитие веррукозной лейкоплакии.

Морфологически выделяют три стадии плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря: плоскоклеточная модуляция; плоскоклеточная метаплазия; плоскоклеточная метаплазия с кератинизацией.

Список литературы:

1. **Абдуллаев Н.А.** Автореферат. «Клинико-патоморфологический анализ мочевого пузыря при хроническом цистите, хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы». Новосибирск-2015.
2. **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.
3. **Кульчавеня Е.В.** Заболевания мочевого пузыря: монография. Германия, Palmarium Academium Publishing. 2013. 140 с.
4. **Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В.** «Лейкоплакия мочевого пузыря – оправдана ли хирургическая агрессия?» Урология-2014. № 4. Стр 21-24.
5. **Лоран О.Б., Синякова А.В., Косова И.В., Пирогов Ю.С., Охриц В.Е.** «Способ консервативного лечения лейкоплакии (плоскоклеточной метаплазии) мочевого пузыря». Патентное изобретение. RU 2390341 C2. 20.02.2010.
6. **Лоран О.Б.** Лейкоплакия мочевого пузыря как причина стойкой дизурии [Электронный ресурс] / О.Б. Лоран [и др.] // Медицинский совет. – 2009. – N 1. URL:
<http://www.remedium.ru/drugs/doctor/urology/detail.php?ID=30410> (дата обращения: 6.11.2012).
7. **Нотов К.Г., Новикова Е.Г., Феофилов И.В., Еркович А.А., Севрюков Ф.А., Нотов И.К., Митрофанов И.М., Селятицкая В.Г.** Клиническая оценка тяжести течения хронического цистита у женщин

разных возрастных групп // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 94–105.

8. Неймарк А.И. Лейкоплакия мочевого пузыря у женщин: диагностика и лечение. Урология. 2009;2:18–22.

9. Неймарк А.И., Чулюкова И.И., Мазырко А.В. и др. Лечение стойкой дизурии у женщин. Урология 2003; 1.– С. 46-49.

10. Parsons, C.L. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinarydysfunctional epithelium and potassium recycling / C.L. Parsons // Urology. – 2003. – N. 62. –P. 976–982.

11. Parsons, C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. C.L. Parsons // Urology. – 2011. BJU Int. 2011 Feb;107(3):370-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09843.x. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21176078.