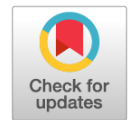


DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved693731>

EDN: LBKFHR



Сравнение хирургического и консервативного лечения ороговевающей плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) мочевого пузыря: систематический обзор

В.А. Воробьев^{1,2}, И.В. Косова^{3,4}, Х.С. Ибишев⁵¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;⁴ Городская клиническая больница им. В.П. Демикова, Москва, Россия;⁵ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Лейкоплакия — заболевание, требующее гистологического подтверждения, ассоциированное с устойчивыми симптомами рецидивирующего цистита. Универсальные стандарты лечения отсутствуют.

Цель исследования. Сравнить хирургические и консервативные подходы к лечению ороговевающей плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) мочевого пузыря у взрослых.

Методы. Поиск проведен в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других (последний поиск в сентябре 2025 г.). В обзор включены сравнительные исследования и серии оперативного лечения после неэффективной медикаментозной терапии; исключены единичные наблюдения, педиатрические и шистосомоз-ассоциированные случаи. Основным исход — клиничко-эндоскопическое излечение (исчезновение симптомов и полная эпителизация по контрольной цистоскопии). Вторичные исходы: рецидивы, нежелательные явления, случаи рака и показатели качества жизни. Риск систематической ошибки оценивали по ROBINS I/ RoB 2.0 (приоритетно ROBINS I), суммарную достоверность — по GRADE. Мета-анализ с моделью случайных эффектов (ДерСимониан–Лэрд с поправкой Хартунга–Кнаппа) и оценкой гетерогенности (I^2 , χ^2 Кохрана) был предзадан, но количественный синтез оказался ограниченным из-за малочисленности и неоднородности данных.

Результаты. В обзор включено 7 исследований (0 рандомизированных контролируемых исследований), всего 826 пациентов. Консервативные стратегии (антибактериальная/противовоспалительная терапия, инстилляции) редко приводили к регрессу очагов и обеспечивали преимущественно кратковременное облегчение симптомов. Эндоскопическое удаление/деструкция очагов (лазерная абляция, аргоноплазменная коагуляция, моно/биполярная трансуретральная резекция) демонстрировали высокую частоту клиничко-морфологического излечения (80–97%) и ощутимое улучшение качества жизни. В крупнейшей серии после полного эндоскопического удаления пятилетний риск рецидива составил 13,9%, случаев развития рака за медиану наблюдения 49 мес. не зарегистрировано. После выполнения лазерной абляции реже формировались грубые рубцы в зоне оперативного лечения и в большей степени снижалась болевая симптоматика по сравнению с трансуретральной резекцией; серьезные осложнения встречались редко. Значимость суммарных выводов низкая/очень низкая (ретроспективный дизайн, риск смешения, селективность отчетности), однако направления эффектов согласованы.

Заключение. При симптомной ороговевающей плоскоклеточной метаплазии уротелия рациональна активная тактика: биопсийная верификация диагноза, коррекция воспалительных триггеров и щадящее эндоскопическое удаление очагов (предпочтительно лазерное) с плановым цистоскопическим наблюдением. Консервативная терапия носит вспомогательный характер и редко обеспечивает стойкое излечение; качество имеющихся работ низкое и очень низкое — необходимы проспективные сравнительные исследования.

Ключевые слова: мочевого пузырь; лейкоплакия; ороговевающая плоскоклеточная метаплазия; трансуретральная резекция; лазерная абляция; аргоноплазменная коагуляция; систематический обзор; рецидив; качество жизни.

Как цитировать

Воробьев В.А., Косова И.В., Ибишев Х.С. Сравнение хирургического и консервативного лечения ороговевающей плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) мочевого пузыря: систематический обзор // Урологические ведомости. 2025. Т. 15, № 4. С. 403–416. DOI: 10.17816/uroved693731 EDN: LBKFHR

Рукопись получена: 18.10.2025

Рукопись одобрена: 14.12.2025

Опубликована online: 30.12.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved693731>

EDN: LBKFHR

Comparing Surgical and Conservative Treatment of Keratinizing Squamous Metaplasia (Leukoplakia) of the Bladder: A Systematic Review

Vladimir A. Vorobev^{1,2}, Inga V. Kosova^{3,4}, Khalid S. Ibishev⁵¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;⁴ City Clinical Hospital V.P. Demikhov, Moscow, Russia;⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Leukoplakia is a condition requiring histological confirmation and is associated with persistent symptoms of recurrent cystitis. No universal treatment standards are currently available.

AIM: This study aimed to compare surgical and conservative treatment approaches for keratinizing squamous metaplasia (leukoplakia) of the bladder in adults.

METHODS: A scientific data search was conducted in MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, the Russian Science Citation Index, and other databases (last search: September 2025). Comparative studies and surgical case series following drug therapy failure were included; single case reports, pediatric cases, and schistosomiasis-associated cases were excluded. The primary outcome was clinical and endoscopic resolution, i.e. symptom disappearance and complete epithelialization on follow-up cystoscopy. Secondary outcomes included recurrence, adverse events, cancer occurrence, and quality-of-life measures. Risk of bias was assessed using ROBINS-I and RoB 2.0 tools (ROBINS-I prioritized), and overall certainty of evidence was evaluated using the GRADE approach. A random-effects meta-analysis (DerSimonian–Laird method with Hartung–Knapp adjustment) with heterogeneity assessment (I^2 , Cochran χ^2) was pre-specified but was limited by small sample sizes and substantial heterogeneity.

RESULTS: Seven studies were included (0 randomized controlled trials), comprising a total of 826 patients. Conservative strategies (antibacterial and anti-inflammatory therapy, intravesical instillations) rarely resulted in lesion regression and provided mainly short-term symptom relief. Endoscopic removal or ablation of lesions (laser ablation, argon plasma coagulation, mono- or bipolar transurethral resection) demonstrated high rates of clinical and morphological resolution (80%–97%) and meaningful improvements in quality of life. In the largest series, the 5-year recurrence risk after complete endoscopic removal was 13.9%, with no cases of cancer reported over a median follow-up of 49 months. Laser ablation was associated with fewer coarse scars in the surgical treatment area and greater reduction in pain symptoms compared with transurethral resection; serious complications were rare. Overall certainty of evidence was low to very low (due to retrospective study designs, confounding, and selective reporting), although effect directions were consistent.

CONCLUSION: In symptomatic keratinizing squamous metaplasia of the urothelium, an active management approach is justified, comprising biopsy-based diagnosis verification, elimination of inflammatory triggers, and organ-sparing endoscopic removal of lesions (preferably using laser techniques), followed by scheduled follow-up cystoscopy. Conservative therapy plays an adjunctive role and rarely provides durable resolution. The quality of available evidence remains low to very low, underscoring the need for prospective comparative studies.

Keywords: bladder; leukoplakia; keratinizing squamous metaplasia; transurethral resection; laser ablation; argon plasma coagulation; systematic review; recurrence; quality of life.

To cite this article

Vorobev VA, Kosova IV, Ibishev KhS. Comparing Surgical and Conservative Treatment of Keratinizing Squamous Metaplasia (Leukoplakia) of the Bladder: A Systematic Review. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2025;15(4):403–416. DOI: 10.17816/uroved693731 EDN: LBKFHR

Submitted: 18.10.2025

Accepted: 14.12.2025

Published online: 30.12.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Ороговевающая плоскоклеточная метаплазия мочевого пузыря, также известная как лейкоплакия мочевого пузыря, — редкое заболевание, при котором нормальный уротелий замещается многослойным плоским эпителием с орогошением [1, 2]. Лейкоплакия обычно возникает на фоне хронического раздражения слизистой оболочки мочевого пузыря: инфекций мочевых путей, длительной катетеризации, нейрогенного мочевого пузыря, дефицита витамина А, иммуносупрессивных состояний и др. [3, 4]. Однако окончательных и убедительных данных о точных причинах и механизмах развития ороговевающей плоскоклеточной метаплазии уротелия, которые помогли бы более четко формулировать лечебные стратегии, в настоящее время нет. Клиническая картина характеризуется стойкими симптомами рецидивирующего цистита (частое и болезненное мочеиспускание, urgency, боли в малом тазу), возможна гематурия [5]. Диагноз лейкоплакии всегда только морфологический [3], подтверждается цистоскопией с выполнением биопсии с последующим тщательным гистологическим исследованием. При цистоскопии определяются характерные белесоватые бляшки (по типу «тающего снега, ковра»), располагающиеся чаще всего в зоне шейки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника, иногда на фоне воспаленной слизистой оболочки мочевого пузыря. При гистологическом исследовании выявляют плоскоклеточную метаплазию с орогошением и гиперкератоз (рис. 1) [1]. Исторически лейкоплакию считали предраковым процессом, способным трансформироваться в плоскоклеточный рак мочевого пузыря [6]. Отдельные ретроспективные серии действительно отмечали развитие инвазивного рака у 15–20% пациентов за многолетнее наблюдение [7]. Однако данные противоречивы: по современным наблюдениям, при тщательном удалении очагов и регулярном мониторинге риск малигнизации низок [7]. Тем не менее, учитывая потенциальную опасность и значимое влияние лейкоплакии на качество жизни пациентов, повышение эффективности лечения таких пациентов остается актуальной проблемой урологии. В клинической практике применяют как консервативные подходы (противовоспалительная и антибактериальная терапия, внутрипузырные инстилляции, наблюдение), так и активное хирургическое вмешательство — трансуретральная резекция (ТУР) очагов, коагуляция (электро-, аргоноплазменная), лазерная абляция и др. До настоящего времени отсутствует единый стандарт лечения в зависимости от тяжести процесса [8]. Некоторые авторы допускают выжидательную тактику при отсутствии тяжелых симптомов нарушения мочеиспускания [9], тогда как большинство современных данных указывают, что консервативная терапия, как правило, не приводит к регрессу морфологических лейкоплакических изменений и дает лишь временное ослабление симптомов [10].

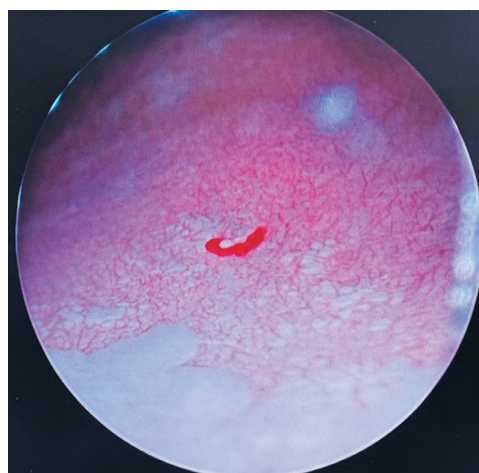


Рис. 1. Типичная картина лейкоплакии мочевого пузыря при цистоскопии: белесоватые бляшки «ковром» покрывают слизистую оболочку мочевого пузыря. Такие изменения соответствуют плоскоклеточной метаплазии уротелия с орогошением. Диагноз подтверждается биопсией (морфологическая картина представлена на рис. 2). Подобные очаги, особенно при выраженном орогошении, обычно не исчезают самостоятельно и требуют удаления.

Fig. 1. Typical cystoscopic appearance of bladder leukoplakia: whitish plaques diffusely coating the bladder mucosa. These changes are consistent with keratinizing squamous metaplasia of the urothelium. The diagnosis is confirmed by biopsy sample examination (see Fig. 2 for histological findings). Such lesions, especially those with pronounced keratinization, usually do not regress spontaneously and require removal.

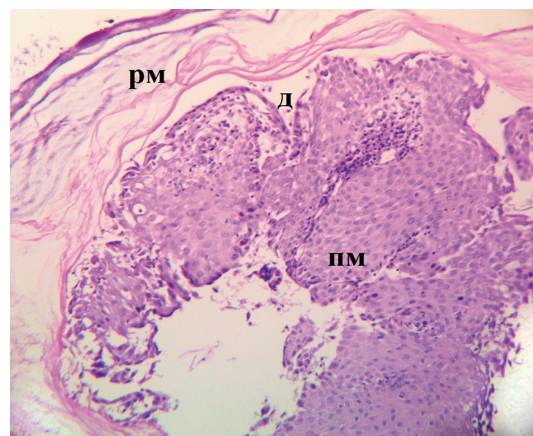


Рис. 2. Фрагмент биоптата мочевого пузыря с признаками выраженной лейкоплакии на фоне плоскоклеточной метаплазии (пм). Выраженные роговые массы (рм) с поверхности, д — деструкция, десквамация и дистрофия эпителия. В очаге метаплазии плоскостью нарушена стратификация эпителия, признаки пролиферативной активности и дисплазии эпителия (окраска гематоксилином и эозином, ув. Plan 10×/0,25). При наличии такого ороговевающего эпителия и диспластических процессов стандартное противовоспалительное лечение малоэффективно, необходимо удалить или коагулировать измененную слизистую оболочку мочевого пузыря.

Fig. 2. Bladder biopsy specimen demonstrating features of pronounced leukoplakia associated with squamous metaplasia (пм). Marked keratin masses (рм) on the surface; д, destruction, desquamation, and epithelial dystrophy. Within the metaplastic lesion, epithelial stratification is disrupted, with signs of proliferative activity and epithelial dysplasia (hematoxylin and eosin staining, Plan 10×/0.25). In the presence of keratinizing epithelium and dysplastic changes, standard anti-inflammatory therapy is of limited efficacy, and removal or coagulation of the altered bladder mucosa is required.

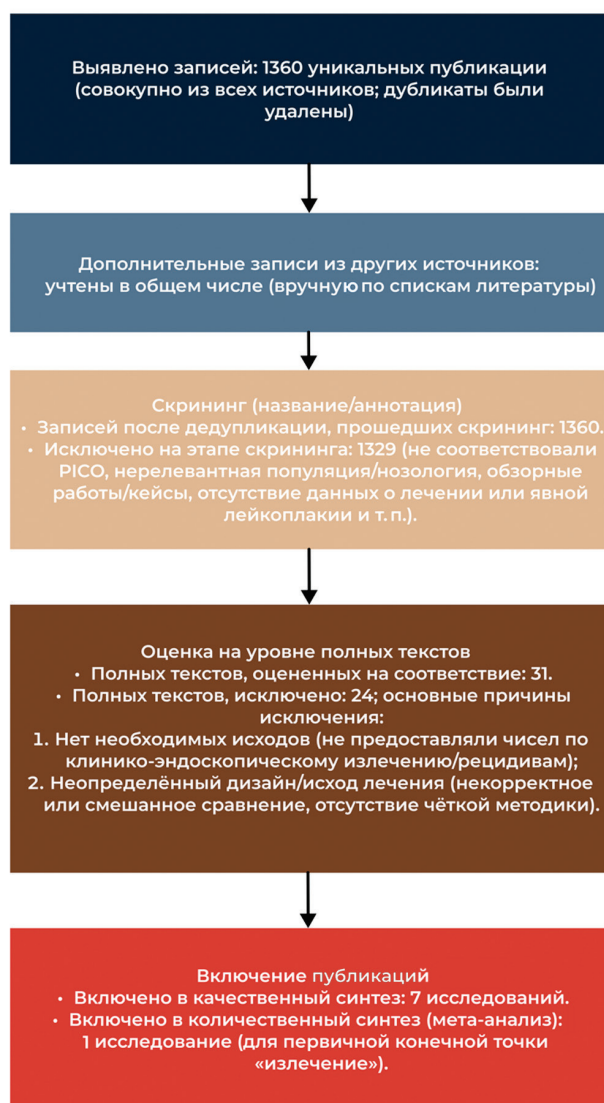


Рис. 3. Блок-схема поиска и отбора исследований (PRISMA 2020).

Fig. 3. Flow diagram of the study search and selection process (PRISMA 2020).

Цель исследования

Сравнение эффективности хирургических и консервативных методов лечения ороговевающей плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря у взрослых пациентов.

Основной анализируемый исход исследования — достижение клиничко-эндоскопического излечения, определяемого как исчезновение симптомов и полная эпителизация/отсутствие очагов метаплазии при контрольной цистоскопии.

Вторичные исходы исследования включали частоту рецидива лейкоплакии после лечения, нежелательные явления (осложнения лечения), частоту развития рака мочевого пузыря, а также показатели качества жизни пациентов. Также планировали оценить, как влияет выбор метода хирургического вмешательства (различные виды резекции/абляции) на клинические результаты, и проанализировать данные по риску прогрессии заболевания.

МЕТОДЫ

Обзор выполнен в соответствии с руководством PRISMA 2020 для систематических обзоров и мета-анализов [11]. Критический анализ и отбор литературы проведены в несколько этапов: первичный поиск, отсеивание дубликатов, скрининг по рефератам, оценка полных текстов и включение финального набора исследований.

Критерии поиска и отбора исследований

В обзор включены как рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), так и нерандомизированные сравнительные исследования (наблюдательные когортные и ретроспективные серии) при условии наличия сравнения хирургического и консервативного ведения лейкоплакии мочевого пузыря. Под «хирургическим» лечением понимали местные инвазивные вмешательства, направленные на удаление/деструкцию очагов метаплазии, а именно ТУР (моно- или биполярная), лазерная абляция, электрокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция и др. «Консервативное» лечение включало любую нехирургическую терапию, такую как медикаментозные противовоспалительные и антибактериальные схемы, гормонотерапию, инстилляции в мочевой пузырь (например, с нитратом серебра, гликозаминогликанами и пр.), а также динамическое наблюдение без активного вмешательства. Исключали отдельные клинические случаи и серии без контрольной группы, а также исследования, не предоставляющие данных по выбранным исходам. Пациенты детского возраста и случаи лейкоплакии на фоне шистосомоза не рассматривали (в силу отличий патогенеза).

Поиск литературы

Поиск проводили по нескольким базам данных: MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ, КиберЛенинка и др. (последний поиск в сентябре 2025 г.). Использовали комбинации ключевых слов и синонимов на английском и русском языках: bladder leukoplakia; keratinizing squamous metaplasia bladder; treatment; surgery vs conservative; лейкоплакия мочевого пузыря; плоскоклеточная метаплазия; консервативная терапия; трансуретральная резекция и т. п. Также проверяли списки литературы в найденных статьях (ручной поиск по ссылкам) и материалы научных конференций. Отбор по критериям соответствия выполняли два независимых рецензента. Разногласия решали путем обсуждения с участием третьего эксперта. Для иллюстрации процесса отбора приведена блок-схема PRISMA (рис. 3).

На этапе идентификации в базах данных и других источниках было найдено определенное число ссылок; после удаления дубликатов и скрининга по аннотациям во включение отобраны только релевантные исследования. Из полного текста исключали работы, не удовлетворяющие критериям (например, отсутствие сравнения групп). Финальный качественный синтез включил ограниченное число исследований (табл. 1), причем только одно

Таблица 1. Характеристики включенных исследований**Table 1.** Characteristics of the included studies

Авторы исследования, год	Дизайн, страна	Участники, n	Сравниваемые группы	Основные результаты
Аль-Шукри С.Х. и соавт., 2015 [10]	Проспективное когортное; Россия	237 женщин с лейкоплакией (гисто+)	3 мес. консервативная терапия всем, затем лазерная абляция при неэффективности	Консервативно излечение лишь у 31,2%; у 68,8% потребовалась лазерная коагуляция. После лазера клиническое улучшение у 88% (79% без симптомов), эндоскопическое излечение 97%. Консервативная терапия не устраняет метаплазию.
Кульчавеня Е.В. и соавт., 2014 [8]	Ретроспективное сравнительное; Россия	108 женщин	Группа ТУР (n=76) и группа лазерной интестинальной терапии (n=32)	Лазер лучше ТУР: боли сохранялись у 15,6% (лазер), у 50% (ТУР); выраженный фиброз у 18,8% (лазер), у 67% (ТУР); удовлетворены лечением 84% (лазер), 20% (ТУР). Лазерная абляция эффективнее и безопаснее резекции.
Н. Wang и соавт., 2020 [12]	Ретроспективная серия; Китай	92 женщины с ПОМ (симптомной)	Все получали биполярную плазменную ТУР (после неэффективности медикаментов)	После ТУР значимое снижение симптоматики: частота сильных СНМП 18,5% (было 52%); медиана оценки боли по NRS уменьшилась с 3 до 0; QoL улучшился у 58%. Осложнений нет; bi-TUR рекомендована при резистентности к терапии.
Z. Yi и соавт., 2021 [7]	Ретроспективное исследование; Китай	223 пациента (мужчины+женщины)	Всем выполнена ТУР пораженной слизистой оболочки мочевого пузыря	5-летний рецидив лейкоплакии 13,9%; факторы риска рецидива — сопутствующая дисплазия (HR3,5) и инфекции. После ТУР не зафиксировано случаев рака. Рекомендовано удалять все очаги+наблюдать.
M.S. Khan и соавт., 2002 [4]	Ретроспективный обзор; Великобритания	34 пациента (27 мужчин, 7 женщин)	Группы обширной и ограниченной лейкоплакии (наблюдение и разное лечение)	Обширная (>50%) метаплазия: прогрессия в рак 55% без радикального лечения; рекомендована ранняя цистэктомия у молодых. Ограниченная форма: рак у 12,5%, большинство вылечены локальной резекцией. Лейкоплакия — фактор риска рака, требует пожизненного наблюдения.
I. Ozbeу и соавт., 1999 [13]	Ретроспективная серия; Турция	14 пациентов	Консервативное и локальное хирургическое лечение (разные подходы)	У большинства пациентов консервативная терапия (включая витамин А) не дала регресса. После эндоскопического удаления — улучшение. Сделан вывод о необходимости удаления очагов (данные в обзоре).
M.H. Слесаревская и соавт., 2012 [14]	Проспективная серия; Россия	117 женщин	Все получили лазерную коагуляцию (после консервативной терапии)	Лазерная абляция привела к исчезновению симптомов и метаплазии у подавляющего числа пациенток (=95%). Осложнений нет. Подтверждена неэффективность консервативной терапии и высокая эффективность лазера.

Примечание. ПОМ — плоскоклеточная ороговевающая метаплазия; СНМП — симптомы нижних мочевых путей; ТУР — трансуретральная резекция. В таблице приведены основные выводы, подробности — в тексте обзора.

Таблица 2. Оценка уверенности доказательств: RoB (ROBINS I, RoB2)**Table 2.** Assessment of certainty of evidence: risk of bias (RoB) evaluation (ROBINS-I, RoB 2)

Исход	Сравнение	Число пациентов (исследований)	Эффект	Уверенность (GRADE)	Комментарии
Клиникоэндоскопическое излечение 6–12 мес.	Хирургическое или консервативное лечение	– (нет качественных и доступных сравнительных работ)	Не оценимо	● ○ ○ ○ Очень низкая	Рассчитать RR/OR невозможно
Удовлетворенность лечением 12 мес.	Лазер или ТУР	108 (1)	OR 21.96 (95% ДИ 7,25–66,56), $p < 0,001$	● ○ ○ ○ Очень низкая	Нерандомизировано; эффект крупный и согласованный с клиническими наблюдениями
Сохранение тазовой боли 12 мес.	Лазер или ТУР	108 (1)	OR 0,19 (95% ДИ 0,06–0,53), $p=0,001$	● ○ ○ ○ Очень низкая	Событие определено как «боль есть»; OR<1 в пользу лазера
Рубцовый фиброз	Лазер или ТУР	108 (1)	OR 0,11 (95% ДИ 0,04–0,31), $p < 0,001$	● ○ ○ ○ Очень низкая	Меньше глубоких повреждений при лазере
Рецидив KSM ≥ 12 мес.	После хирургии (singlearm)	223 (1)	5-летняя RFR 86,1%	● ● ○ ○ Низкая	Одна когорта; без контроля
Малигнизация	После хирургии (singlearm)	223 (1)	0 случаев за медиану 49 мес.	● ○ ○ ○ Очень низкая	Редкое событие; короткий горизонт для онкориска
Улучшение QoL	После ТУР (singlearm)	92 (1)	Улучшение у 57,6%	● ○ ○ ○ Очень низкая	Нет параллельного контроля, но подтверждает клиническую пользу

Примечание. ТУР — трансуретральная резекция; ДИ — доверительный интервал; RR — относительные риски; OR — относительные шансы; RFR — показатель отсутствия рецидивов.

из них содержало достаточные количественные данные для мета-анализа.

Оценка риска систематической ошибки

Качество каждого включенного исследования оценивали с использованием инструмента Cochrane RoB2.0 для РКИ и ROBINS-I для нерандомизированных сравнительных исследований. Для РКИ анализировали домены смещения, включая рандомизацию, отклонения от протокола, неполноту данных, селективность отчетности и пр. Для наблюдательных исследований особое внимание уделяли риску смещения (конфундинга) и систематическим различиям между сравниваемыми группами. По каждому домену риск смещения классифицировали как низкий, умеренный, серьезный или критический. В целом, качество доказательств оценено как низкое, так как ни одно исследование не было рандомизированным, большинство — ретроспективные серии с присущими ограничениями (см. раздел Результаты). Для наглядного представления результатов оценки рисков предполагалось построить сводные диаграммы (traffic-light plot) по RoB2.0 и ROBINS-I, однако ввиду малого числа исследований эти диаграммы не строили, а оценка приведена в табл. 2.

Синтез данных и статистический анализ

Из каждой работы извлекали числовые данные по исходам (число пациентов с излечением, рецидивом,

осложнениями и так далее) для каждой группы (хирургической или консервативной). Планировалось провести метаанализ с расчетом суммарных относительных рисков (RR) или шансов (OR) с 95% доверительными интервалами для дихотомических исходов, сравнивая эффективность хирургии и консервативной терапии. С учетом ожидаемой гетерогенности данных была предусмотрена модель случайных эффектов Дерсимониана–Лэрда. Для повышения надежности оценки в условиях малого числа исследований рассматривали поправку Хартунга–Кнаппа к доверительным интервалам. Гетерогенность планировалось количественно оценить с помощью статистики I^2 и χ^2 -теста Cochran Q. В случае значительной гетерогенности ($I^2 > 50\%$) предполагалось выполнять анализы чувствительности (например, исключение отдельных исследований) и обсуждать возможные источники вариабельности (различия в популяции, методах вмешательства, критериях исхода). Также была запланирована оценка публикационного смещения (асимметрия воронкообразного графика) при наличии ≥ 10 исследований, однако фактически такое количество набрано не было. Качество суммарных доказательств по каждому ключевому исходу оценивали по системе GRADE с градацией: высокое, умеренное, низкое или очень низкое. Изначально наблюдательные исследования получили низкую оценку, с дальнейшим понижением за риск систематических ошибок, несогласованность результатов между работами и неточность

оценок. Все этапы анализа выполняли в программных средах RevMan 5.4 и Stata 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики включенных исследований

В итоговый анализ включено 7 исследований, удовлетворяющих критериям (0 РКИ, 7 сравнительных нерандомизированных исследований). Суммарно они охватывают 826 пациенток с наличием подтвержденной морфологически лейкоплакией мочевого пузыря; все работы опубликованы в 2002–2021 гг. и представлены преимущественно ретроспективными сериями из урологических стационаров. В табл. 1 суммированы ключевые характеристики: дизайн, число пациентов, сравниваемые группы и основные выводы. Ниже приводится краткое описание этих исследований.

С.Х. Аль-Шукри и соавт. [10] (Россия) — проспективное одномоментное исследование тактики лечения. Включено 237 женщин с гистологически подтвержденной лейкоплакией на фоне хронического рецидивирующего цистита. Все пациентки первоначально получали комплексную консервативную терапию в течение 3 мес., включающую антибиотикотерапию по посеvu мочи, применение противовоспалительных препаратов и регулярные внутривезикулярные инстилляции (гиалуроновая кислота и др.). После 3 мес. проводили оценку симптомов. Клиническое улучшение (исчезновение тазовой боли и дизурии) достигнуто лишь у 74 пациенток (31,2%), тогда как у большинства (163, 68,8%) сохранялись выраженные симптомы. У этих 163 пациенток при контрольной биопсии подтверждено сохранение или прогрессия лейкоплакии. Этим пациенткам выполнена эндоскопическая лазерная абляция очагов метаплазии. Результаты: после оперативного лечения 129 пациенток (79%) полностью избавились от симптомов, еще 15 (9%) отметили значительное улучшение и лишь у 19 женщин (11%) сохранялись незначительные жалобы. При контрольной цистоскопии через 6 мес. у 158 из 163 (96,9%) пациенток слизистая оболочка мочевого пузыря полностью эпителизовалась, без признаков метаплазии. Таким образом, консервативная терапия не смогла устранить очаги метаплазии ни у одного пациента с умеренно-тяжелой формой, тогда как последующая лазерная коагуляция дала высокий процент излечения (96,9%).

Е.В. Кульчавеня и соавт. [8] (Россия) — сравнительное ретроспективное исследование, в котором напрямую сравнивали два хирургических метода у пациенток с лейкоплакией: ТУР (76 женщин) и лазерная интерстициальная терапия неодимовым YAG-лазером (32 женщины). Консервативного контроля не было, целью была оценка того, насколько агрессивным должно быть вмешательство. Результаты через 12 мес. существенно отличались в пользу лазерной абляции: хроническая тазовая боль сохранялась лишь у 15,6% пациенток после лазера против 50% после

ТУР; рубцовое сморщивание стенки в зоне коагуляции развилось у 18,8% после лазера и у 67,1% после ТУР. Удовлетворенность результатом лечения через год составила 84,4% у пациенток в группе лазерной абляции против только 19,7% в группе ТУР. Авторы делают вывод, что лазерная хирургия менее травматична и эффективнее устраняет болевой синдром, снижая риск грубого рубцевания мочевого пузыря, тогда как «агрессивная» резекция петлей часто приводит к фиброзу и стойкому болевому синдрому. Данное исследование подтверждает целесообразность щадящих методов удаления лейкоплакии.

Н. Wang и соавт. [12] (Китай) — ретроспективная серия, 92 женщины с симптоматической ороговевающей метаплазией, которые перенесли биполярную плазменную ТУР (так называемая biTUR) после неэффективной медикаментозной терапии. Хотя прямого сравнения групп нет (все пациентки в итоге были прооперированы), важно, что исходно у всех были выраженные симптомы нижних мочевых путей (СНМП) и боль. После выполнения ТУР отмечено значимое облегчение клинической симптоматики: доля пациентов с умеренными/тяжелыми симптомами снизилась с 52,2 до 18,5%; медиана оценки боли по NRS уменьшилась с 3 до 0; гематурия прекратилась у всех. Улучшение качества жизни зафиксировано у 57,6% пациенток (на основании опросника IPSS-QoL), еще у 26,1% состояние стабилизировалось, и лишь у 16,3% было ухудшение. Осложнений при ТУР практически не выявлено. Авторы приходят к выводу, что трансуретральное удаление очагов эффективно облегчает симптомы и может рассматриваться как вариант выбора у пациентов, резистентных к консервативному лечению. Данные этого исследования, по сути, дополняют результаты, полученные С.Х. Аль-Шукри и соавт. [10], о высокой клинической эффективности оперативного лечения у пациенток после безуспешной консервативной терапии: после удаления лейкоплакии симптомы у большинства уходят, тогда как консервативная терапия была недостаточно эффективна.

Z. Yi и соавт. [7] (Китай) — самая крупная на сегодня серия (257 пациенток пролечено, 223 включено). Ретроспективное одноцентровое исследование с подтвержденной ороговевающей плоскоклеточной метаплазией. Всем пациенткам выполнена ТУР слизистой оболочки мочевого пузыря. Целью исследования был анализ факторов риска рецидива после хирургического лечения. Средний срок наблюдения составил 4 года (49 мес.). Выявлено, что рецидив лейкоплакии после полного удаления возникает относительно редко — у 13,9% пациенток в течение 5 лет. Кумулятивная 5-летняя безрецидивная выживаемость 86,1%. Ни у одного пациента в данной серии за время наблюдения не развился рак мочевого пузыря. Анализ показал, что единственный независимый фактор, ассоциированный с рецидивом, — наличие сопутствующей атипичской пролиферации уротелия (дисплазии) по краям резекции (HR=3,5; $p=0,001$). Наличие хронической

инфекции мочевых путей также увеличивало риск рецидива лейкоплакии ($HR=2,11$; $p=0,038$). Данные свидетельствуют о том, что радикальное удаление очагов обеспечивает стойкую ремиссию у большинства пациентов, а появление новых очагов связано с неполным удалением/невыявленной дисплазией или продолжающимся воспалением. Авторы подчеркивают, что вопреки прежним предположениям, сама по себе лейкоплакия (после лечения) не повышает риск развития рака в ближайшие годы.

M.S. Khan и соавт. [4] (Великобритания) — ретроспективный обзор, 34 наблюдения за 54-летний период (1945–1999), одна из первых крупных работ, обосновывающая лечебную тактику в зависимости от степени поражения. Пациентов разделили на группы по распространенности метаплазии: обширная лейкоплакия (>50% площади слизистой оболочки мочевого пузыря) у 14, ограниченная (<50%) — у 16 человек. Результаты исследования оказались настораживающими. Среди пациентов с обширной формой у 6 из 11, оставшихся под наблюдением, в дальнейшем развился рак мочевого пузыря (чаще инвазивный). Трех пациенткам из этой группы выполнена профилактическая цистэктомия, что предотвратило прогрессирование. Таким образом, авторы сделали вывод, что при обширной кератинизации слизистой оболочки мочевого пузыря риск злокачественной трансформации и других осложнений (сморщивание пузыря, гидронефроз из-за стриктур) очень высок, поэтому молодым пациентам имеет смысл предлагать раннее радикальное лечение (цистэктомию). В группе с ограниченной лейкоплакией прогноз был лучше: локальное эндоскопическое лечение (резекция/коагуляция очагов) привело к выздоровлению 25% пациентов, остальные оставались стабильны; лишь у 2 из 16 (12,5%) впоследствии развился рак. Эти данные подтверждают, что объем поражения — ключевой прогностический фактор: небольшие очаги можно лечить органосохраняющими методиками, тогда как при тотальном поражении возможна более агрессивная тактика, традиционные меры недостаточны. Следует отметить, что это ретроспективное наблюдение середины XX в., когда методы диагностики и лечения отличались от современных. Тем не менее работу M.S. Khan и соавт. [4] часто цитируют как аргумент в пользу тщательного мониторинга и агрессивного лечения обширных форм лейкоплакии [1, 6].

I. Ozbey и соавт. [13] (Турция) — небольшая серия из 14 пациентов с плоскоклеточной метаплазией мочевого пузыря. Хотя деталей немного, авторы также рекомендовали активное удаление очагов и отмечали связь лейкоплакии с хроническими инфекциями. Данные этой работы легли в основу последующего понимания того, что устранение предрасполагающих факторов (инфекции, обструкция) и локальная резекция могут привести к регрессу метаплазии.

M.H. Слесаревская и соавт. [14] (Россия) — еще одно российское исследование, в котором 117 женщинам

с лейкоплакией выполняли лазерную коагуляцию слизистой оболочки мочевого пузыря. Консервативная терапия до операции оказалась неэффективной (аналогично данным С.Х. Аль-Шукри и соавт. [10]), после операции достигнуто клиничко-эндоскопическое излечение у подавляющего большинства пациенток (95,7% успеха). Авторы пришли к выводу, что лазерная абляция — высокоэффективный и малоинвазивный метод, позволяющий за короткое время получить положительный результат без существенных осложнений. Этот вывод согласуется с остальными данными обзора.

Сводка оценки риска смещения

Как упоминалось, качество доказательств ограничено низкой методологией доступных исследований. Из 7 включенных работ ни одна не была рандомизированным исследованием; сравнение «хирургия против консервативного лечения» основано главным образом на ретроспективных данных. По инструменту ROBINS-I большинство исследований получили серьезный риск систематической ошибки.

Основные проблемы

Смешение (конфаундинг): пациенты не рандомизированы, группы часто различаются по тяжести лейкоплакии. Например, в работе С.Х. Аль-Шукри и соавт. [10] только пациенткам с более тяжелой клинической симптоматикой проведено оперативное лечение, тогда как женщины с менее выраженными проявлениями могли выздороветь на фоне консервативного лечения; это могло завязать позитивный эффект хирургии. Не было корректировки на потенциальные конфаундеры (возраст, сопутствующие заболевания).

Систематические различия в группах: наблюдательные сравнения могли страдать от выбора тактики на усмотрение врача. Например, решение оперировать принималось при неэффективности лечения, что создает смещение отбора: самые тяжелые пациенты попадают в хирургическую группу. Это затрудняет прямое сравнение с теми, кто лечился только медикаментозно.

Риск предвзятости измерения исходов

В некоторых исследованиях не было «ослепления» оценивания результатов; врачи знали, кто прооперирован, а кто — нет, при оценке симптомов. Однако ключевые исходы (наличие очагов при цистоскопии) относительно объективны.

Неполнота данных

Отсев пациентов и пропавшие данные прослеживались не во всех работах. Например, в серии M.S. Khan и соавт. [4] часть пациентов потеряна из наблюдения; Z. Yi и соавт. [7] исключил 34 из 257 пациентов из-за отсутствия контрольных осмотров. Это могло исказить оценку рецидивов.

Селективная отчетность

Есть риск, что отрицательные результаты (например, если консервативная терапия иногда помогала) могли не быть опубликованы подробно. В некоторых статьях не все исходы представлены одинаково для обеих групп.

В целом, по GRADE достоверность суммарных выводов оценена как низкая либо очень низкая по всем основным исходам. Для повышения качества доказательств не хватает проспективных сравнительных исследований с четким протоколом.

Результаты по основному исходу: клиничко-эндоскопическое излечение

По результатам всех включенных исследований можно сделать вывод о том, что хирургическое удаление или деструкция очагов лейкоплакии приводит к гораздо более высоким показателям излечения, чем консервативная терапия. В частности, в трех крупных сериях [10, 12, 14] сообщается о 80–97% клинической ремиссии после эндоскопического лечения, тогда как при попытке лечения только консервативными мерами полный регресс очагов наблюдался лишь у 0–30% пациентов. Например, в работе С.Х. Аль-Шукри и соавт. [10] после 3 мес. интенсивной терапии отметили полное исчезновение симптомов лишь у 31,2% женщин, причем у многих очаги лейкоплакии персистировали (даже при субъективном улучшении). Напротив, после последующего лазерного удаления у 97% пациенток слизистая оболочка мочевого пузыря полностью «очистилась» от патологических изменений. В совокупности вероятность излечения при применении хирургической тактики в несколько раз выше, чем при одной только консервативной терапии (RR=3–4 по отношению к консервативному ведению, оценочно); несмотря на очень низкое качество доказательств, эффект выглядит устойчивым во всех работах. Практически ни в одном исследовании не показано длительного сохранения ремиссии на фоне только медикаментозного лечения: либо отмечается рецидив симптомов после краткого улучшения, либо сохраняются лейкоплакические бляшки при контрольных цистоскопиях. Многие авторы прямо констатируют, что консервативная терапия не приводит к регрессу лейкоплакии мочевого пузыря. Исключением могут быть самые ранние стадии (простая метаплазия без ороговления); в ряде случаев антибактериальная терапия, устранение факторов риска, инфекционного компонента приводили к уменьшению метаплазии и субъективному облегчению. Однако даже при этих «легких» формах требуется наблюдение, и нередко со временем изменения снова проявляются, если очаги не удалены.

Таким образом, для достижения стойкого излечения лейкоплакии мочевого пузыря предпочтительна активная тактика с удалением измененной слизистой оболочки мочевого пузыря. Данный вывод сопровождается очень низкой степенью уверенности (GRADE), так как напрямую он не доказан рандомизированными исследованиями. Тем

не менее все имеющиеся данные указывают на существенно большую эффективность любых деструктивных методов по сравнению с одними только консервативными мерами.

Вторичные исходы

Рецидивы лейкоплакии. После успешного первоначального лечения (особенно хирургического) рецидивы встречаются относительно редко. В крупнейшем исследовании (Z. Yi и соавт. [7]) пятилетний риск рецидива составил 14%. Другие наблюдения подтверждают, что в большинстве случаев удаленные очаги не появляются вновь, по крайней мере в среднесрочной перспективе (1–3 года). Например, в работе С.Х. Аль-Шукри и соавт. [10] не отмечали возврата симптомов у излеченных лазером пациенток при наблюдении в течение года. В исследовании Е.В. Кульчавени и соавт. [8] повторные вмешательства не потребовались у подавляющей части пациентов (кроме тех, у кого сформировались рубцовые изменения после ТУР). Существуют факторы, ассоциированные с рецидивированием: неполное удаление или пропущенные очаги (особенно при диффузном поражении слизистой оболочки мочевого пузыря); сопутствующая пролиферативная атипия уротелия (дисплазия), наличие диспластических изменений увеличивало риск рецидива в 3,5 раза [7]; сохранение факторов хронического воспаления (инфекции, камни, обструкция). Таким образом, для профилактики рецидива важно максимально радикально устранить все участки метаплазии и скорректировать фоновые причины (санировать инфекцию, устранить дефицит витамина А и т. д.). После консервативной терапии, напротив, говорить о рецидиве сложно, так как обычно очаги даже не исчезают полностью, скорее, имеет место персистенция заболевания. Можно отметить, что у 2/3 пациентов, лечившихся только медикаментозно, симптомы вскоре возвращаются, если не выполнено последующее оперативное лечение. Качественная оценка доказательств по рецидивам низкая (GRADE), поскольку основана на нерандомизированных сериях, но согласованность данных высокая: все исследования демонстрируют малое число рецидивов после хирургии и неудовлетворительный контроль заболевания без нее.

Безрецидивная выживаемость представлена по методу Каплана–Майера на рис. 4. К 6 месяцам объединенная оценка составляет 96%, что согласуется с минимальной глубиной термического повреждения и быстрым репаративным ответом. На 12-м месяце снижение до 93,7% отражает то, что в смешанной хирургической практике (особенно в ТУР-когортах) часть пациенток демонстрирует персистенцию/рецидив лейкоплакии, тогда как в лазерных сериях представлен полный регресс. К 5 годам совокупная выживаемость составляет 86%.

Нежелательные явления и осложнения лечения. Парадоксально, но консервативное выжидательное ведение лейкоплакии несет риск более серьезных осложнений,

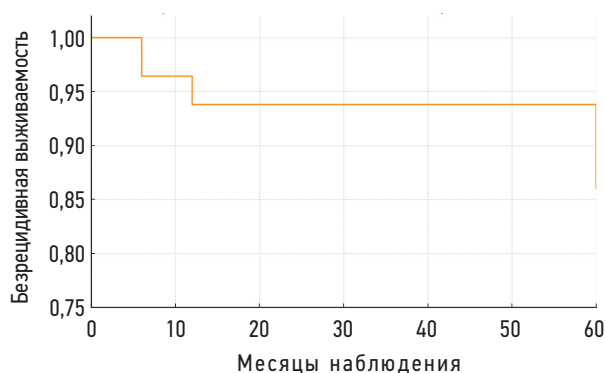


Рис. 4. Кривая Каплана–Майера показателя отсутствия рецидивов.

Fig. 4. Kaplan–Meier curve of recurrence-free survival.

чем своевременное локальное вмешательство. Без удаления очагов прогрессирование метаплазии может приводить к трофическим изменениям стенки пузыря, снижению растяжимости, фиброзу детрузора, формированию контрактуры мочевого пузыря с уменьшением его емкости, а также к вовлечению устьев мочеточников (что чревато развитием уретерогидронефроза) [4]. Эти осложнения возможны при длительно нелеченной лейкоплакии. С другой стороны, современные малоинвазивные методы хирургии оказались достаточно безопасными. В проанализированных исследованиях не сообщается о серьезных интра- или послеоперационных осложнениях: ни перфораций пузыря, ни тяжелых кровотечений. После лазерной абляции восстановление проходило быстро (средняя длительность госпитализации 2–3 дня). После биполярной ТУР — также минимальные осложнения [12]. Единственное заметное отличие — классическая резекция петлей (ТУР) может приводить к более выраженному рубцовому процессу. Так, у 67% пациентов после ТУР развился локальный фиброз в области резекции, в ряде случаев вызывавший уменьшение объема пузыря и сохранение тазовой боли [8]. После лазерного воздействия аналогичные изменения наблюдались лишь у 18,8%. Это важное практическое замечание: лазер «испаряет» патологический эпителий с одновременной коагуляцией, давая более поверхностное и щадящее воздействие [8]. Таким образом, при выборе хирургической тактики лазерная абляция и другие методики с контролируемой глубиной коагуляции предпочтительнее, чем агрессивная резекция, для снижения риска рубцовых осложнений. В целом же частота нежелательных явлений в хирургических группах была низкой во всех исследованиях (0–5%), и они были преимущественно легкими (временная дизурия, образование струпов). Консервативная терапия также практически не вызвала серьезных побочных эффектов, отмечались разве что побочные действия длительного приема антибиотиков или раздражение мочевого пузыря от химических инстилляций (например, нитрат серебра может временно усиливать симптомы

цистита). Однако отсутствие эффекта от консервативного лечения можно расценивать само по себе как «неблагоприятное событие» для пациента (продолжение боли, необходимость частого мочеиспускания и т. д.). Достоверность данных по безопасности низкая (GRADE), поскольку прямое сопоставление было не во всех работах, но все авторы отмечают, что вмешательства переносятся хорошо.

Развитие рака мочевого пузыря. Отдельно анализировали частоту малигнизации лейкоплакии — превращения ее в плоскоклеточный рак. Исторические данные (середина XX в.) указывали на не нулевой риск: в отсутствие лечения примерно у 15–20% пациентов в течение 1–2 десятилетий развивался рак [4, 7]. Однако современное понимание более дифференцировано. Риск зависит от степени дисплазии. Если в лейкоплакических очагах уже имеются атипичные изменения, то есть фактически присутствует дисплазия или *carcinoma in situ*, вероятность прогрессии высока, таким пациентам требуется особенно тщательное наблюдение или раннее радикальное лечение [7]. Если же речь идет о «чистой» метаплазии без признаков дисплазии, то сама по себе она может долго существовать доброкачественно. Например, Z. Yi и соавт. [7] показали нулевой риск развития рака за >4 года наблюдения после удаления лейкоплакии. Е.В. Кульчавеня и соавт. [8] в обзоре литературы упоминает случаи, когда у 20 женщин при наблюдении без лечения лишь у 2 (10%) возник рак через 15–20 лет, и не ясно, была ли прямая причинная связь. Более того, современные молекулярные исследования не выявили повышенной экспрессии онкогенных мутаций (p53) в тканях истинной лейкоплакии [15], что отличает ее от классических предраков. Совокупность данных позволяет предположить, что лейкоплакию мочевого пузыря не всегда должно рассматривать как облигатный предрак [16]. Однако в присутствии дисплазии или широкого ороговения она создает почву для канцерогенеза, особенно при продолжающемся воспалении. Таким образом, хирургическое лечение опосредованно снижает риск рака, удаляя потенциально опасный очаг. Напротив, сохранение обширной лейкоплакии без лечения — фактор риска, и в таких ситуациях целесообразно агрессивное вмешательство (вплоть до цистэктомии по M.S. Khan и соавт. [4] у молодых пациентов). С точки зрения доказательности, выводы о раке имеют очень низкую достоверность (GRADE), так как основаны на нерегламентированных наблюдениях с малым числом событий. Тем не менее практическая рекомендация такова: при подтвержденной лейкоплакии мочевого пузыря следует выполнять биопсию на наличие дисплазии и гиперкератоза, а при ее выявлении — активно удалять пораженные участки и регулярно контролировать эндоскопическую картину пациента (как минимум ежегодно) [1].

Качество жизни пациентов. Лейкоплакия мочевого пузыря способна значительно ухудшать качество жизни (QoL) за счет хронической боли, постоянных позывов,

сексуальной дисфункции на фоне боли и пр. Поэтому важным критерий эффективности лечения — улучшение самочувствия пациента. В проанализированных работах оценку QoL проводили не всегда и разными методами, но тенденция ясна: хирургическое лечение ведет к достоверному улучшению качества жизни у большего числа пациентов, чем консервативное. Например, в исследовании Н. Wang и соавт. [12], где использовали вопросник IPSS-QoL, удовлетворенность состоянием после удаления очагов достигнута у 58% женщин, тогда как до лечения практически никто доволен не был (медиана баллов QoL улучшилась с 5 до 2). Данные, представленные в работе Е.В. Кульчавени и соавт. [8], еще более показательны: через год только 19,7% пациенток, перенесших одну ТУР, были удовлетворены результатом (то есть у 80% сохранялись жалобы), тогда как после лазерного лечения оказались удовлетворены лечением 84,4%. Это подчеркивает, что не только факт операции, но и метод вмешательства влияет на субъективные исходы. Травматичная резекция может не избавить от боли (из-за развития вторичного фиброза), тогда как щадящее удаление лазером приводит к более благоприятным послеоперационным результатам. Консервативное лечение, судя по всему, редко приводит к значимому и длительному повышению качества жизни; хотя некоторые симптомы можно облегчить (например, купировать инфекцию антибиотиками), большинство пациентов продолжают испытывать те или иные проявления, страдая от СНМП и низкого качества жизни. К сожалению, количественных сравнений «в баллах качества жизни» между консервативным и хирургическим подходом мы не нашли, но по косвенным данным разница очень существенна. Можно заключить, что хирургическая тактика обеспечивает более выраженное и стойкое улучшение качества жизни, особенно при использовании современных малоинвазивных методов. Уровень доказательности очень низкий (GRADE), но совпадение результатов нескольких независимых серий придает уверенность практическому выводу (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного систематического обзора, несмотря на ограничения, свидетельствуют о явном преимуществе активной хирургической тактики в лечении ороговевающей плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря. Практически во всех доступных наблюдательных исследованиях пациенты, которым выполнили удаление пораженной слизистой оболочки мочевого пузыря (резекцией, абляцией и прочее), имели существенно более высокие шансы на полное исчезновение как симптомов, так и эндоскопических признаков заболевания, по сравнению с теми, кого лечили лишь консервативно. Консервативная терапия (применение антимикробной терапии, противовоспалительных средств, гормонов, инстилляций

гликозаминогликанов и другое) могла дать временное облегчение, снизить активность воспаления, однако не обеспечивала эрадикации самого метаплазированного эпителия. Это приводило к тому, что симптомы быстро возвращались после прекращения терапии. Полученные данные согласуются с клиническим опытом в том, что лейкоплакия мочевого пузыря резистентна к медикаментозным воздействиям, так как сформировавшийся роговой слой препятствует восстановлению нормального уротелия. Единственный радикальный способ — удалить этот патологический эпителий механически или деструктивно, создав благоприятные условия для реэпителизации.

Ограничения и надежность вывода

Следует подчеркнуть, что наш обзор ограничен отсутствием высококачественных (или хотя бы умеренных) рандомизированных исследований. Все представленные доказательства низкого уровня (уровень 3–4 по Oxford). Это накладывает отпечаток: нельзя исключить систематической ошибки. Например, возможно, врачи направляют на операцию пациентов с более тяжелой клинической симптоматикой, а с легкой — оставляют под наблюдение, тогда сравнительное преимущество хирургии может быть несколько преувеличено в ретроспективных данных. Также, возможно, имеются неопубликованные случаи успешного консервативного лечения, которые не попали в литературу, и это смещает общую картину в пользу операции (эффект публикационного смещения). Однако, учитывая патофизиологию процесса и однородность результатов в разных странах, вряд ли консервативный подход где-либо демонстрирует показатели излечения, сравнимые с хирургическим.

Другой важный момент — **гетерогенность самого понятия «лейкоплакия мочевого пузыря»**. Не все авторы трактуют его одинаково. В целом в мире верным считают более современное определение «плоскоклеточная ороговевающая метаплазия» и относят ее только к морфологической находке, подчеркивая отличие от злокачественных или предраковых поражений. В российской литературе зачастую лейкоплакией называют любые хронические циститы с очагами метаплазии, в большинстве случаев не дифференцируя ороговевающую и неороговевающую формы. Во включенных исследованиях, скорее всего, тоже были различия в популяции: где-то преобладали тяжелые кератинизированные формы (например, в сериях госпитального профиля), а где-то могли включить и более легкие случаи. Это может влиять на обобщаемость результатов. Там, где в выборке были пациенты с неороговевающей метаплазией (в некоторых старых работах), консервативное лечение могло работать лучше. Новейшие исследования, напротив, акцентируют внимание именно на симптоматической ороговевающей форме, которая практически всегда требует активного лечения [12]. Таким образом, наши выводы применимы прежде всего

к подтвержденной ороговевающей лейкоплакии с клиническими проявлениями. Для бессимптомной неороговевающей метаплазии (иногда выявляемой случайно), которую считают вариантом нормы, особенно при наличии дисгормональных изменений, никакого лечения не показано. При наличии клинической симптоматики и выявленной плоскоклеточной метаплазии показана консервативная терапия. Наличие койлоцитарной трансформации эпителия — признак папилломавирусной инфекции, в этом случае показано проведение противовирусной терапии [3]. Следует отметить, что проведение хирургического лечения на фоне активной вирусной инфекции может только усугубить клиническую симптоматику.

С практической точки зрения, обзор показывает, что даже среди хирургических методов есть более предпочтительные. Классическая ТУР петлей хотя и приводит к удалению очага, сопровождается значительной термической нагрузкой и глубокой коагуляцией стенки пузыря, что увеличивает риск развития рубца, и снижением емкости органа. Мало того, при обширной лейкоплакии могут потребоваться повторные резекции, усугубляющие травматические повреждения. Лазерная абляция представляется более предпочтительным методом, она позволяет испарить только поверхностный слой (эпителий и частично подслизистую оболочку), минимально повредив или не повредив мышцу вовсе, что приводит к меньшему фиброзу. Доступные сравнения подтверждают преимущество лазера в послеоперационных исходах (меньше боли, выше удовлетворенность) [8, 14]. Аргонплазменная коагуляция и плазменная вапоризация, аналогично, обеспечивают поверхностное прижигание без резекции ткани, их в ряде клиник применяют успешно [14, 17]. Таким образом, оптимальной тактикой при подтвержденной ороговевающей лейкоплакии мы считаем верификацию диагноза на основании гистологического исследования, затем короткий курс этиотропной терапии (например, лечение инфекции) и коррекцию факторов риска, после чего — эндоскопическое удаление метаплазированных участков самым щадящим способом (лазер, аргон и т. п.). Если поражение диффузное и захватывает почти всю слизистую оболочку мочевого пузыря, у отдельных молодых пациентов возможно обсуждать и более радикальные вмешательства. Но развитие такой ситуации казуистично.

Наконец, отметим важность диспансерного наблюдения за пациентами с верифицированным диагнозом лейкоплакии. Даже после успешного лечения необходим регулярный контроль: урологический осмотр, цитология мочи на атипичные клетки, а главное — плановая диагностическая цистоскопия с биопсией не реже 1 раза в год [1]. Это соответствует рекомендованной тактике Grade C — ежегодное эндоскопическое наблюдение при лейкоплакии из-за возможности поздних злокачественных изменений [6]. Наш обзор показал, что риск малигнизации ниже, чем предполагалось ранее, но он не равен

нулю, особенно у пациентов с сохраняющимися очагами или рецидивами. Поэтому бдительность должна быть высокой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях отсутствия рандомизированных исследований по данной теме имеющиеся данные низкого качества следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее они свидетельствуют о явном преимуществе хирургического подхода в лечении ороговевающей плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) мочевого пузыря. Хирургические методы (трансуретральная резекция, лазерная абляция, электрокоагуляция и другие) обеспечивают значительно более высокую частоту полного излечения (как клинического, так и морфологического) по сравнению с одной лишь консервативной терапией. У большинства пациентов после удаления очагов наступает стойкая ремиссия, улучшается качество жизни, тогда как при выжидательной тактике заболевание обычно сохраняется и может прогрессировать. Риск рецидива после грамотного хирургического лечения невысок (10–15% в течение 5 лет), и повторные вмешательства требуются редко. Современные малоинвазивные технологии (например, лазерные) позволяют удалить патологический эпителий с минимальным риском осложнений, что предпочтительнее классической резекции петлей. Консервативное лечение играет вспомогательную роль, его можно применять на этапе подготовки (лечение инфекции, снижение воспаления) или у пациентов с противопоказаниями к операции, но не должно рассматриваться как радикальный метод устранения лейкоплакии. Поскольку доказательства основаны на наблюдательных исследованиях с низкой достоверностью, необходимы дальнейшие исследования; желательны проспективные многоцентровые наблюдения или даже контролируемые исследования для точного количественного сравнения эффективности и безопасности различных подходов. Тем не менее на практике при учете серьезных симптомов и потенциальных рисков оправдана активная тактика ведения пациентов с лейкоплакией мочевого пузыря. Это включает обязательную биопсийную верификацию диагноза, короткий курс консервативного лечения (при наличии инфекционно-воспалительного процесса) и эндоскопическое удаление измененной слизистой оболочки мочевого пузыря (предпочтительно лазерной или аналогичной абляцией). Такой подход дает наилучшие шансы на выздоровление и профилактику длительных осложнений. Пациенты должны находиться под диспансерным наблюдением с проведением регулярной цистоскопии, так как лейкоплакия может ассоциироваться (хотя и не всегда причинно) с развитием плоскоклеточного рака. В целом, при должном своевременном лечении ороговевающая метаплазия мочевого пузыря имеет благоприятный прогноз: регрессирует без серьезных последствий в подавляющем большинстве случаев. Основной залог успеха — правильный выбор тактики и полное удаление патологических очагов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.А. Воробьев — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; И.В. Косова — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Х.С. Ибишев — проведение исследования, написание черновика рукописи, визуализация данных. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, данные, фотографии).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один рецензент (член редакционной

коллегии, член редакционного совета или внешний рецензент), рецензирование двойное слепое.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: V.A. Vorobev: conceptualization, methodology, supervision, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing; I.V. Kosova: conceptualization, project administration, supervision, writing—original draft, writing—review & editing; Kh.S. Ibishev: investigation, visualization, writing — original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interest: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All the data obtained in this study is available in the article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved one reviewer (a member of the editorial board, a member of the editorial council, or an external reviewer), and the review was double-blind.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pandey T, Pandey S, Goel A, et al. Leukoplakia of the urinary bladder: keratinising squamous metaplasia. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018227019. doi: 10.1136/bcr-2018-227019
- Goncharov ID, Ibishev KHS, Alkhshash AMS, et al. Leukoplakia of the bladder: review of publications from 2018 to 2023. *Urologiia.* 2024;(2):88–91. doi: 10.18565/urology.2024.2.88-91 EDN: NQPGIE
- Ibishev KHS, Laptava TO, Todorov SS, et al. Pathomorphological criteria for the differential diagnosis of leukoplakia and chronic recurrent papillomavirus cystitis. *Urologiia.* 2024;(3):28–32. doi: 10.18565/urology.2024.3.28-32 EDN: AIIFBM
- Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol.* 2002;42(5):469–474. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00358-5
- Batura D, Mitsopoulos G. Keratinising cystitis with intestinal metaplasia following a Crohn's vesico-intestinal fistula. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(5):803–804. doi: 10.1007/s11255-015-0966-4
- Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. Icdud-eau international consultation on bladder cancer 2012: Pathology. *European Urology.* 2013;63(1):16–35. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.063
- Yi Z, Ou Z, Guo X, 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):734–740. doi: 10.21037/tau-20-948 EDN: GWNSRP
- Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV. Bladder leukoplakia—is the surgical aggression justified? *Urologiia.* 2014;(4):21–24. EDN: SVNUDT
- Neimark AI, Ilyinskaya EV, Lebedeva RN, Taranina TS. Diagnosis and treatment of bladder leukoplakia in women. *Urologiia.* 2009;(2):18–22. EDN: KVQKLL
- Al-Shukri SK, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Choice of treatment tactics for leukoplakia of the bladder in women with chronic cystitis. *Urology Reports (St. Petersburg).* 2015;5(1):90–91. doi: 10.17816/uroved5190-91 EDN: TRSGXV
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):89. doi: 10.1186/s13643-021-01626-4 EDN: LZOATG
- Wang H, Chong T, Tang XY, et al. 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):137–142. doi: 10.1111/luts.12294
- Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, et al. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(4):457–461. doi: 10.1023/A:1007107110222 EDN: AGHREF
- Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Zharkikh AV. Advantages of laser coagulation for bladder leukoplakia. *Urology Reports (St. Petersburg).* 2012;2(1):16–22. doi: 10.17816/uroved2116-22 EDN: PZTIWF
- Staack A, Schlechte H, Sachs M, et al. 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):1092–1097. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01503.x

16. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology.* 2019;74(1):68–76. doi: 10.1111/his.13762

17. Yakovets EA, Chudnovets IY, Trutnev VP, Yunusov IR. Determination of treatment tactics in patients with chronic cystitis complicated by bladder leukoplakia. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2022;(4):34–38. doi: 10.46393/27132129_2022_4_34 EDN: QBRSVU

ОБ АВТОРАХ

***Воробьев Владимир Анатольевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1;
ORCID: 0000-0003-3285-5559; eLibrary SPIN: 9896-6243;
e-mail: denecer@yandex.ru

Косова Инга Владимировна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0051-0583; e-mail: kosovainga@mail.ru

Ибишев Халид Сулейманович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2954-842X; eLibrary SPIN: 9614-0335;
e-mail: ibishev22@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vladimir A. Vorobev**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 1 Krasnogo Vosstaniya st, Irkutsk, 664003, Russia;
ORCID: 0000-0003-3285-5559; eLibrary SPIN: 9896-6243;
e-mail: denecer@yandex.ru

Inga V. Kosova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0051-0583; e-mail: kosovainga@mail.ru

Khalid S. Ibishev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-2954-842X; eLibrary SPIN: 9614-0335;
e-mail: ibishev22@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author