

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЩИРІН ОЛЕКСІЙ ЛЕОНІДОВИЧ

УДК 616.62-002.193-089.819

ДИСЕРТАЦІЯ

**МАЛОІНВАЗИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ СКВАМОЗНОЇ
МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.Л. Щирін

Науковий керівник: Бойко Андрій Іванович, кандидат медичних наук, доцент.

Київ– 2026

АНОТАЦІЯ

Щирін О. Л. Малоінвазивне хірургічне лікування сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація «Урологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2026.

Сквамозна метаплазія (СМ) слизової оболонки сечового міхура – це захворювання, при якому перехідноклітинний епітелій заміщується багат шаровим плоским зроговілим епітелієм на тлі дисгормональних порушень, хронічного запалення сечового міхура та статевих органів.

З огляду на актуальність проблеми, метою даного дослідження стало покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування, а також зниження частоти ускладнень при малоінвазивному хірургічному лікуванні жінок зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура.

У дослідженні застосовували загальноклінічні, ультразвукові, ендоскопічні, уродинамічні, бактеріологічні, гістологічні та статистичні методи дослідження, а також анкетування.

У період з 2018 по 2023 рр. у відділеннях урології ЦМКЛ № 2 м. Краматорська та КМКЛ №4 м. Києва під наглядом перебували 87 жінок зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. Під час первинного та контрольного обстежень ретельно збирали анамнез, оцінювали характер, інтенсивність і локалізацію больового синдрому, обставини його виникнення або посилення, а також особливості розладів сечовипускання та їх динаміку. Разом із пацієнтками заповнювали опитувальник «Шкала симптомів тазового болю, імперативного та прискороного сечовипускання»

(Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Score) та оцінювали психоемоційний стан хворих.

Відповідно до поставленої мети пацієнток було розподілено на дві групи залежно від методу лікування. До першої групи увійшли 67 жінок, яким поряд із традиційною консервативною терапією виконували трансуретральну біполярну коагуляцію або резекцію зон сквамозної метаплазії сечового міхура. Другу групу склали 20 жінок, які відмовилися від хірургічного лікування та отримували лише консервативну терапію; вони становили групу порівняння. Мінімальний термін спостереження за хворими становив 12 міс., максимальний – 36 міс. Вік пацієнток коливався від 18 до 84 років, середній вік – $32,6 \pm 3,3$ року.

З діагностичною метою під час уретроцистоскопії проводили щипкову рандомну біопсію зон СМ у ділянках ураження слизової оболонки сечового міхура. Морфологічними ознаками СМ були: зменшення кількості десмосом, щільних контактів і гемідесмосом; більш щільне та хаотичне розташування пучків тонофібрил у цитоплазмі парабазальних епітеліоцитів; зниження вмісту глікогену у проміжних клітинах; значне накопичення кератогіаліну.

За простої форми СМ (плоскоклітинної модуляції) спостерігалася гіперплазія зі збільшенням кількості шарів ороговілих клітин у перехідному епітелії. У шилоподібному шарі визначалися дистрофічні зміни клітин та утворення вакуоль. Для плоскоклітинної метаплазії було характерним формування папіломатозних виступів (тяжів) у шилоподібному та базальному шарах, які проникали на різну глибину у власну пластинку слизової оболонки сечового міхура.

Клінічна картина СМ сечового міхура характеризувалася різноманіттям загальних і місцевих симптомів. Особливості перебігу захворювання залежали від стадії патологічного процесу, фази активності запалення, стану нервової та ендокринної систем, віку пацієнток та інших чинників. Основною клінічною особливістю був стійкий больовий синдром різної локалізації: біль

над лоном відзначали 94,3% пацієток, в уретрі – 92,0%, у промежині – 87,4%, тазовий біль – 73,6%. Крім того, у 97,7% хворих спостерігалися розлади сечовипускання: полакіурія, імперативні поклики, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, збільшення частоти нічних сечовипускань і помилкові поклики.

Формування СМ слизової оболонки сечового міхура відбувалося на тлі рецидивуючих захворювань нижніх сечових шляхів, зумовлених як інфекціями, що передаються статевим шляхом (моноінфекції – до 37,3%, мікст-інфекції – до 30%), так і неспецифічною бактеріальною флорою. Під час бактеріологічного дослідження сечі у 43,7% пацієток виявлено *E. coli* у концентрації до 10^4 КУО/мл, *Staphylococcus spp.* до 10^5 КУО/мл у 5,7%, *Streptococcus spp.* до 10^5 КУО/мл у 10,3%, *Klebsiella spp.* до 10^5 КУО/мл у 6,9% жінок.

У зв'язку з наявністю дизуричних проявів, нічних покликів та підтікання сечі у 74,2% пацієток було проведено комплексне уродинамічне дослідження. За його результатами виділено три групи хворих. У 32 (44,4%) пацієток уродинамічних порушень не виявлено. У 26 (36,1%) жінок спостерігалось ізольоване підвищення сенсації наповнення сечового міхура. У 14 (19,5%) пацієток прискоренесечовипускання супроводжувалося гіперактивними скороченнями сечового міхура. Таким чином, комплексне уродинамічне дослідження дозволило об'єктивізувати ступінь порушень сечовипускання, виявити гіперактивність сечового міхура у 19,5% пацієток та його підвищену чутливість у 36,1%.

Структура та ступінь вираженості гістологічних змін залежали від тривалості захворювання. Плоскоклітинна модуляція переважала у хворих із тривалістю захворювання до 2 років і була виявлена у 14 (20,9%) жінок першої групи та у 3 (15%) жінок другої групи. За тривалості захворювання від 2 до 5 років найчастіше діагностували плоскоклітинну метаплазію у 22 (32,8%) пацієток першої групи та у 10 (50%) другої групи. У хворих із тривалістю

захворювання понад 5 років переважала плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією, яка виявлялася у 43 (31,4%) жінок першої групи та у 9 (35%) жінок другої групи.

Лікування пацієнок зі СМ сечового міхура та хронічним рецидивуючим циститом було комплексним і спрямованим на всі ланки етіології та патогенезу захворювання. Тактика лікування залежала від характеру клінічних проявів, стадії та активності запального процесу, стану імунної та ендокринної систем, віку пацієнок та інших чинників.

Схема лікування включала дотримання загального режиму та гігієни статевого життя; антибіотикотерапію протягом 5-7 днів відповідно до результатів посіву сечі (29 (67,8%) пацієнок); застосування нестероїдних протизапальних препаратів протягом 21 доби (6 (6,9%) жінок); протигрибкову терапію флуконазолом у дозі 150 мг за схемою на 1-й, 7-й, 14-й та 21-й дні (5 (5,7%) пацієнок); α -адреноблокатори (тамсулозин 0,4 мг 1 раз на добу протягом 30 днів) для корекції уродинамічних порушень (24 (27,6%) жінки). За наявності уродинамічно підтвердженої гіперактивності сечового міхура призначали МЗ-блокатори або β -агоністи нейрорецепторів сечового міхура – 17 (19,5%) пацієнок. Для корекції гормональних порушень 18 (20,7%) жінок у постменопаузальному періоді отримували місцеву гормонозамісну терапію.

У групі порівняння проводили місцеве лікування у вигляді інстиляцій сечового міхура. Після його спорожнення через одноразовий катетер вводили 1-2% асептичний розчин коларголу об'ємом 40 мл або комбіновані суміші (антибактеріальний препарат + глюкокортикоїдний препарат + анестетик) об'ємом до 30 мл курсом 10–15 процедур через день. Пацієнткам рекомендували утримувати розчин у сечовому міхурі до 60 хв.

Показаннями до біполярної трансуретральної резекції/коагуляції були цистоскопічно підтвержені зміни слизової оболонки сечового міхура з гістологічно верифікованою II–III стадією СМ (сквамозна метаплазія без або з кератинізацією) на тлі клінічних проявів розладів сечовипускання.

Застосування біполярної трансуретральної резекції/коагуляції у поєднанні з консервативною терапією, порівняно з виключно консервативним лікуванням, забезпечувало більш швидке та ефективне купування основних симптомів СМ: зменшення дизуричних проявів у 91% пацієток, зниження суми балів за шкалою симптомів тазового болю у 2,1 раза, збільшення ефективного об'єму сечового міхура на 50% та відсутність клітин ороговілого плоского епітелію у 97% випадків.

Після проведення біполярної трансуретральної резекції/коагуляції стійка ремісія спостерігалася у 92,5% хворих через 6 міс. та у 94% через 12 міс., тоді як у групі без хірургічного лікування – лише у 25% та 30% випадків відповідно ($p < 0,01$). Наявність вогнищ СМ слизової оболонки сечового міхура через 6 та 12 міс. після оперативного лікування відзначалася у 7,5% та 6% пацієток відповідно, тоді як у групі консервативної терапії у 75% та 80% випадків.

Таким чином, у дослідженні проаналізовано особливості клінічного перебігу сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура та проявів розладів сечовипускання залежно від стадії захворювання, активності запального процесу, стану нервової та ендокринної систем, віку пацієток та інших чинників. Уточнено вплив рецидивуючих захворювань нижніх сечових шляхів, спричинених інфекціями, що передаються статевим шляхом, та неспецифічною бактеріальною флорою, на патогенез СМ сечового міхура.

Визначено роль комплексного уродинамічного дослідження як методу оцінки тяжкості та характеру порушень сечовипускання, що дозволяє оптимізувати лікування та контролювати його результати.

Проведений порівняльний аналіз результатів консервативної терапії та хірургічного лікування СМ слизової оболонки сечового міхура довів переваги біполярної трансуретральної резекції/коагуляції у покращенні показників сечовипускання, збільшенні ефективного об'єму сечового міхура та підвищенні якості життя пацієток. Доведено, що поєднання

трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії з традиційною консервативною терапією дозволяє скоротити тривалість лікування, зменшити частоту рецидивів та підвищити ефективність терапії.

Розроблено та впроваджено в лікувально-діагностичний процес методику біполярної трансуретральної резекції/коагуляції як ефективний метод лікування сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура II–III стадії. Методика сприяє скороченню термінів лікування, зменшенню частоти рецидивів та покращенню результатів терапії. Вона може бути рекомендована для впровадження в урологічних, урогінекологічних та ендouroлогічних відділеннях, а також у кабінетах амбулаторного прийому лікаря-уролога.

Ключові слова: сквамозна метаплазія слизової оболонки сечового міхура, комплексне уродинамічне дослідження, гіперактивність сечового міхура, рецидивуюча інфекція сечових шляхів, біполярна трансуретральна резекція/коагуляція, ендоскопічна хірургія, розлади сечовипускання, больовий синдром, якість життя.

ABSTRACT

Shchyrin O. L. Minimally invasive surgical treatment of squamous metaplasia of the bladder mucosa. – Qualification scientific work on manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Health care, in the specialty 222 – Medicine (specialization «Urology»). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2026.

Squamous metaplasia (SM) of the urinary bladder mucosa is a pathological condition characterized by the replacement of transitional epithelium with stratified keratinizing squamous epithelium against the background of hormonal imbalance,

chronic inflammation of the urinary bladder, and inflammatory diseases of the genital organs.

Given the clinical relevance of this issue, the aim of the present study was to improve the immediate and long-term treatment outcomes and to reduce the incidence of complications associated with minimally invasive surgical treatment in women with squamous metaplasia of the urinary bladder mucosa.

The study employed general clinical, ultrasonographic, endoscopic, urodynamic, bacteriological, histological, and statistical research methods, as well as questionnaire-based assessment.

From 2018 to 2023, 87 women diagnosed with squamous metaplasia of the urinary bladder mucosa were monitored in the urology departments of Central City Hospital No. 2 in Kramatorsk and Municipal Clinical Hospital No. 4 in Kyiv. During both initial and follow-up examinations, detailed medical histories were obtained. Particular attention was paid to the nature, intensity, and localization of pain syndrome, circumstances of its onset or exacerbation, as well as the characteristics and dynamics of urinary disorders. Patients completed the Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Score questionnaire, and their psychoemotional status was also assessed.

According to the study objectives, patients were divided into two groups depending on the treatment modality. The first group included 67 women who, in addition to standard conservative therapy, underwent transurethral bipolar coagulation or resection of squamous metaplasia lesions of the urinary bladder. The second group consisted of 20 women who refused surgical treatment and received conservative therapy only; these patients served as the comparison group. The minimum follow-up period was 12 months, while the maximum follow-up duration reached 36 months. The patients' age ranged from 18 to 84 years, with a mean age of 32.6 ± 3.3 years.

For diagnostic purposes, punch random biopsies of SM lesions within affected areas of the urinary bladder mucosa were performed during urethroscopy.

Morphological features of SM included a reduced number of desmosomes, gap junctions, and hemidesmosomes; denser and more disorganized bundles of tonofibrils in the cytoplasm of parabasal epithelial cells; decreased glycogen content in intermediate cells; and significant accumulation of keratohyalin.

In the simple form of SM (squamous modulation), hyperplasia with an increased number of keratinized cell layers in the transitional epithelium was observed. Dystrophic cellular changes and vacuole formation were identified within the prickle-cell layer. Squamous metaplasia was characterized by the formation of papillomatous projections (cords) within the prickle-cell and basal layers, penetrating to varying depths into the lamina propria of the urinary bladder mucosa.

The clinical presentation of urinary bladder SM was characterized by a wide range of general and local symptoms. The course of the disease depended on the stage of the pathological process, inflammatory activity, the condition of the nervous and endocrine systems, patient age, and other factors. Persistent pain syndrome of varying localization represented the main clinical manifestation: suprapubic pain was reported by 94.3% of patients, urethral pain by 92.0%, perineal pain by 87.4%, and pelvic pain by 73.6%. In addition, 97.7% of patients experienced urinary disorders, including pollakiuria, urgency, sensation of incomplete bladder emptying, increased nocturnal urination frequency, and false urges to void.

The development of SM of the *urinary bladder mucosa* occurred against the background of recurrent lower urinary tract diseases caused both by sexually transmitted infections (mono-infections up to 37.3%; mixed infections up to 30%) and nonspecific bacterial flora. Bacteriological urine analysis revealed *E. coli* at concentrations up to 10^4 CFU/mL in 43.7% of patients, *Staphylococcus spp.* up to 10^5 CFU/mL in 5.7%, *Streptococcus spp.* up to 10^5 CFU/mL in 10.3%, and *Klebsiella spp.* up to 10^5 CFU/mL in 6.9% of women.

Due to the presence of dysuric symptoms, nocturia, and urinary leakage, comprehensive urodynamic assessment was performed in 74.2% of patients. Based on the results, three patient groups were identified. No urodynamic abnormalities

were detected in 32 (44.4%) patients. Isolated increased bladder filling sensation was observed in 26 (36.1%) women. In 14 (19.5%) patients, increased urinary frequency was accompanied by detrusor overactivity. Thus, comprehensive urodynamic evaluation allowed objective assessment of voiding dysfunction severity, revealing bladder overactivity in 19.5% of patients and increased bladder sensitivity in 36.1%.

The structure and severity of histological changes depended on disease duration. Squamous modulation predominated in patients with disease duration of less than 2 years and was detected in 14 (20.9%) women of the first group and 3 (15%) women of the second group. In patients with disease duration ranging from 2 to 5 years, squamous metaplasia was diagnosed most frequently in 22 (32.8%) patients of the first group and 10 (50%) patients of the second group. In patients with disease duration exceeding 5 years, keratinizing squamous metaplasia predominated and was identified in 43 (31.4%) women of the first group and 9 (35%) women of the second group.

Treatment of patients with urinary bladder SM and chronic recurrent cystitis was comprehensive and aimed at all etiological and pathogenetic components of the disease. Treatment strategy depended on clinical manifestations, disease stage and inflammatory activity, immune and endocrine system status, patient age, and other factors.

The treatment regimen included adherence to general and sexual hygiene recommendations; antibiotic therapy for 5-7 days according to urine culture results (29 [67.8%] patients); administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for 21 days (6 [6.9%] women); antifungal therapy with fluconazole 150 mg administered on days 1, 7, 14, and 21 (5 [5.7%] patients); and α -blockers (tamsulosin 0.4 mg once daily for 30 days) for correction of urodynamic disorders (24 [27.6%] women). In cases of urodynamically confirmed bladder overactivity, M3 receptor antagonists or β -adrenergic agonists were prescribed in 17 (19.5%) patients. Local

hormone replacement therapy was administered to 18 (20.7%) postmenopausal women for correction of hormonal imbalance.

In the comparison group, local treatment included bladder instillations. Following bladder emptying, a 1–2% aseptic collargol solution (40 mL) or a combined mixture (antibacterial agent + glucocorticoid agent + anesthetic) with a volume of up to 30 mL was administered through a disposable catheter in courses of 10–15 procedures every other day. Patients were advised to retain the solution in the bladder for up to 60 minutes.

Indications for bipolar transurethral resection/coagulation included cystoscopically confirmed urinary bladder mucosal lesions with histologically verified stage II–III SM (squamous metaplasia with or without keratinization) accompanied by clinical manifestations of voiding dysfunction.

The use of bipolar transurethral resection/coagulation in combination with conservative therapy, compared with conservative treatment alone, resulted in faster and more effective relief of major SM symptoms, including reduction of dysuric manifestations in 91% of patients, a 2.1-fold decrease in pelvic pain symptom scores, a 50% increase in effective bladder capacity, and absence of keratinized squamous epithelial cells in 97% of cases.

Following bipolar transurethral resection/coagulation, stable remission was observed in 92.5% of patients after 6 months and in 94% after 12 months, whereas in the non-surgical treatment group remission rates reached only 25% and 30%, respectively ($p < 0.01$). Persistence of SM lesions of the urinary bladder mucosa after surgical treatment was observed in 7.5% and 6% of patients after 6 and 12 months, respectively, compared with 75% and 80% in the conservative treatment group.

Thus, the study analyzed the clinical features of squamous metaplasia of the *urinary bladder mucosa* and manifestations of voiding dysfunction depending on disease stage, inflammatory activity, the condition of the nervous and endocrine systems, patient age, and other factors. The influence of

recurrent lower urinary tract diseases caused by sexually transmitted infections and nonspecific bacterial flora on the pathogenesis of urinary bladder SM was clarified.

The role of comprehensive urodynamic evaluation as a method for assessing the severity and nature of voiding dysfunction was established, enabling optimization of treatment and monitoring of therapeutic outcomes.

Comparative analysis of conservative and surgical treatment outcomes demonstrated the advantages of bipolar transurethral resection/coagulation in improving urinary function, increasing effective bladder capacity, and enhancing patients' quality of life. It was proven that combining transurethral resection/coagulation of squamous metaplasia lesions with conventional conservative therapy reduces treatment duration, decreases recurrence frequency, and improves treatment efficacy.

A method of bipolar transurethral resection/coagulation was developed and implemented into clinical practice as an effective treatment modality for stage II–III squamous metaplasia of the urinary bladder mucosa. The method contributes to shorter treatment duration, reduced recurrence rates, and improved therapeutic outcomes. It is recommended for implementation in urological, urogynecological and endourological departments, as well as outpatient urology clinics.

Keywords: squamous metaplasia of the urinary bladder mucosa, comprehensive urodynamic assessment, bladder overactivity, recurrent urinary tract infection, bipolar transurethral resection/coagulation, endoscopic surgery, voiding dysfunction, pain syndrome, quality of life.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Бойко АІ, Щирін ОЛ. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. Здоров'я

- чоловіка. 2025;(3):79-84. doi: 10.30841/2786-7323.3.2025.344495
(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнток, узагальнення отриманих даних, статистичну обробку матеріалу та підготовку статті до друку)
2. Бойко АІ, Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Вісник морської медицини 2024;(3):52-9. doi: 10.5281/zenodo.13889140 *(Здобувачем виконаний літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, написано та підготовлено матеріал до друку).*
3. Щирін ОЛ, Бойко АІ. Клініко-лабораторна діагностика сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Актуальні проблеми транспортної медицини 2024;3(77):98-104. doi: 10.5281/zenodo.13820894. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, проведений набір матеріалу для дослідження та підготовлено текст статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. В: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету. 2025 Квіт 04; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 68-70.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СКВАМОЗНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА (огляд літератури).....	25
1.1 Уротелій: багатогранний бар'єр проти суворого навколишнього середовища	25
1.2 Метапластичні стани сечового міхура	30
1.3 Етіологічні чинники розвитку сквамозної метаплазії сечового міхура	38
1.4 Клінічна характеристика та патоморфологічні особливості сквамозної метаплазії сечового міхура	39
1.5 Патогенетичні аспекти сквамозної метаплазії сечового міхура.....	40
1.6 Клінічні аспекти лікування сквамозної метаплазії сечового міхура	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1 Загальна характеристика пацієнток.....	48
2.2 Клінічна картина захворювання	51
2.3 Характеристика розладів сечовипускання	54
2.4 Лабораторна діагностика	57
2.5 Статистична обробка матеріалу	60
РОЗДІЛ 3 ДІАГНОСТИКА СКВАМОЗНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА.....	61
3.1 Уретроцистоскопія з біопсією зон сквамозної метаплазії оболонки сечового міхура	61

	15
3.2 Симптоматика та клінічний перебіг сквамозної метаплазії слизової сечового міхура.....	66
3.3 Комплексне уродинамічне обстеження	68
3.4 Характеристика збудників інфекцій	74
3.5 Дані цистоскопічної картини слизової сечового міхура	78
РОЗДІЛ 4 ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СКВАМОЗНУ МЕТАПЛАЗІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА. ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПОЛЯРНОЇ АБЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СКВАМОЗНУ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ СЕЧОВОГО МІХУРА	83
4.1 Принципи консервативного лікування	83
4.2 Біполярна абляція сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура	84
4.3 Безпосередні результати лікування	87
4.4 Вплив біполярної трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура на розлади сечовипускання.....	89
4.5 Вплив біполярної трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура на больовий синдром.....	92
4.6 Результати дослідження сечі після проведеного лікування..	94
4.7 Оцінка аналізу мазків з уретри методом полімеразної ланцюгової реакції після лікування	95
4.8 Віддалені результати лікування	97
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	102
ВИСНОВКИ	117
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	119
ДОДАТКИ	134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВГЛ	–	вірус герпесу людини
ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ЗПСШ	–	захворювання, що передаються статевим шляхом
ІСШ	–	інфекції сечових шляхів
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ТУР	–	трансуретральна резекція
СМ	–	сквамозна метаплазія
PUF	–	(англ. Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale) Шкала симптомів тазового болю, імперативного, прискороеного сечовипускання

ВСТУП

Сквамозна метаплазія (СМ) слизової оболонки сечового міхура – це захворювання, при якому перехідноклітинний епітелій заміщується багат шаровим плоским зроговілим епітелієм на тлі дисгормональних порушень, хронічного запалення сечового міхура та статевих органів [1].

Хронічні запальні захворювання нижніх сечових шляхів у жінок є широко поширеною патологією [3]. У зв'язку з недостатньою ефективністю консервативної терапії у багатьох пацієнток виникає підозра на інтерстиціальний цистит. До факторів ризику розвитку СМ належать ранній початок статевого життя, безладні статеві контакти, наявність інвазивних втручань в анамнезі, зокрема катетеризації сечового міхура, супутні хронічні гінекологічні захворювання та дисбіоз піхви [2, 4]. У зв'язку з цим визначення факторів ризику сквамозної метаплазії сечового міхура, вивчення частоти її виникнення у різних вікових групах, тривалості захворювання та специфічних патоморфологічних змін при різних формах СМ є одним із важливих завдань сучасної урології [3].

СМ вважається рідкісним захворюванням сечового міхура. Зареєстрована захворюваність становить 1 випадок на 10 000 госпіталізацій [13]. Однак результати окремих досліджень свідчать, що частота госпітальної діагностики СМ у 2005 та 2006 роках становила 8,7% та 7,3% відповідно [14, 15], що дає підстави припускати, що дане захворювання може зустрічатися значно частіше, ніж вважалося раніше, а практикуючі урологи мають вищу ймовірність стикатися з такими пацієнтами у клінічній практиці.

Незважаючи на те, що перший опис СМ був представлений Rokitansky ще у 1861 році, етіологія, патогенез та клінічні прояви цього захворювання до теперішнього часу залишаються недостатньо вивченими.

У 2002 році Міжнародна консультація з діагностики неінвазивних уротеліальних новоутворень визначила СМ як потенційний

переднеопластичний стан. У випадках поширеного ураження або поєднання СМ із дисплазією цей стан розглядається як преінвазивний [16]. У зв'язку з цим багато авторів рекомендують повне видалення локальних уражень шляхом ендоскопічних втручань із подальшим ендоскопічним контролем [21, 26]. Проте на сьогодні недостатньо доказових даних для остаточного підтвердження ефективності такої тактики, а єдина офіційна стратегія лікування СМ досі не розроблена [18].

У низці досліджень встановлено, що ураження у пацієнтів мали локалізований характер при цистоскопії, а біопсія виявляла зроговілий багатошаровий плоский епітелій без ознак атипії чи дисплазії. Це може частково пояснювати відсутність злоякісної трансформації під час подальшого спостереження.

Пацієнти зі СМ зазвичай мають різноманітні симптоми з боку нижніх сечових шляхів. Результати досліджень свідчать, що симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ) значно погіршують якість життя пацієнток та сприяють розвитку тривожних і депресивних розладів [17, 18]. Тому важливим завданням є призначення ефективного лікування, спрямованого на усунення клінічної симптоматики.

Оскільки етіологія СМ остаточно не з'ясована, на сьогодні не існує специфічної медикаментозної терапії даного захворювання. Антибактеріальні препарати, які найчастіше використовуються у клінічній практиці, можуть забезпечувати тимчасову симптоматичну ремісію, однак їх ефективність зазвичай не є довготривалою.

Альфа-адреноблокатори та антихолінергічні препарати ефективні при лікуванні НСШ, асоційованих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, однак не демонструють аналогічної ефективності у жінок із НСШ [19, 20]. У зв'язку з цим триває пошук нових методів лікування СМ.

У літературі є повідомлення про успішне лікування пацієнтів із СМ та тяжкими НСШ шляхом трансуретральної резекції (ТУР) у поєднанні

з внутрішньоміхуровими інстиляціями гіалуронової кислоти [21]. При цьому спостерігали не лише регрес білуватого нальоту слизової оболонки, але й значне зменшення вираженості СНСШ при повторному ендоскопічному контролі.

Ретроспективне дослідження також продемонструвало ефективність лазерної хірургії у полегшенні сечових симптомів шляхом руйнування вогнищ метаплазії сечового міхура: у 68% із 28 пацієнтів було досягнуто щонайменше 75% покращення симптомів при середньому терміні спостереження 49 місяців [10].

Ефективність ТУР та подібних ендоскопічних методів у зменшенні симптомів нижніх сечових шляхів також була підтверджена іншими дослідниками [22, 23]. Автори вважають, що агресивна тактика лікування є доцільною у пацієток, резистентних до медикаментозної терапії.

Можливі механізми ефективності ендоскопічного лікування можуть бути пов'язані з кількома факторами. Зокрема, місцева абляційна терапія може сприяти руйнуванню внутрішньоклітинних резервуарів бактерій у ділянці тригону сечового міхура [22], що, у свою чергу, зменшує активність запального процесу. Крім того, встановлено, що локальна лазерна терапія покращує як мікробіологічні, так і клінічні результати лікування пацієнтів із хронічним пародонтитом [24, 25].

Клінічні спостереження показали, що після відшарування бляшок підлеглі тканини легко кровоточать [5, 8, 26]. Таким чином, видалення патологічно змінених тканин із подальшою регенерацією уротелію може сприяти відновленню нормальної структури слизової оболонки сечового міхура.

При СМ сечовий міхур втрачає захисний шар глікозаміногліканів, який покриває уротелій. Це призводить до розвитку синдрому підвищеної проникності епітелію, що забезпечує проникнення алергенів, хімічних подразників, токсичних речовин, лікарських препаратів та іонів калію у

тканини сечового міхура. У результаті формується синдром болісного сечового міхура. Відновлений уротелій після реконструкції здатний краще протистояти подразнювальним факторам сечі, що може сприяти зменшенню больового синдрому сечового міхура та уретри [27].

На сьогодні залишається остаточно не вирішеним питання вибору оптимальної тактики ведення таких хворих: від визначення ролі внутрішньоміхурових інстиляцій гіалуронової кислоти до чіткого обґрунтування показань до ендоскопічної хірургії.

Вищезазначене диктує гостру необхідність систематизації клініко-морфологічних особливостей сквамозної метаплазії, розробки чіткого алгоритму її диференціальної діагностики та створення персоніфікованих схем лікування, що дозволить ефективно купувати хронічний тазовий біль, знизити фармакологічне навантаження на пацієнтів та суттєво покращити якість їхнього життя. Саме це визначає високу актуальність, своєчасність та практичну цінність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Малоінвазивне хірургічне лікування сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура» (номер державної реєстрації 0126U002388).

Мета дослідження полягає у поліпшенні безпосередніх і віддалених результатів лікування і зниженні частоти ускладнень при малоінвазивному хірургічному лікуванні жінок із сквамозною метаплазією слизової сечового міхура.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз особливостей клінічного перебігу і даних лабораторних досліджень у діагностиці СМ слизової оболонки сечового міхура.

2. Провести дослідження запальних захворювань сечового міхура які є супутніми СМ його слизової оболонки,
3. Оцінити можливості комплексного уродинамічного дослідження в діагностиці та диференційної діагностики сквамозної метаплазії з іншими формами розладів сечовипускання у жінок.
4. Визначити показання для біполярної трансуретральної резекції та коагуляції зон СМ оболонки сечового міхура у жінок.
5. Порівняти ефективність консервативної терапії та хірургічного лікування сквамозної метаплазії слизової сечового міхура.
6. Оцінити віддалені результати лікування сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура у жінок.

Об'єкти дослідження: жінки із сквамозною метаплазією сечового міхура.

Предмет дослідження: ефективність ендоскопічних та ендохірургічних методів лікування сквамозної метаплазії сечового міхура; комплексна уродинамічна діагностика.

Методи дослідження: загальноклінічні, ультразвукові, ендоскопічні, уродинамічні, бактеріологічні, гістологічні, анкетування, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі проаналізовано особливості клінічного перебігу сквамозної метаплазії (СМ) слизової оболонки сечового міхура та проявів розладів сечовипускання залежно від стадії захворювання, фази активності запального процесу, стану нервової та ендокринної систем, віку пацієнток та інших чинників.

Уточнено вплив рецидивуючих захворювань нижніх сечових шляхів, зумовлених як інфекціями, що передаються статевим шляхом, так і неспецифічною бактеріальною флорою, на патогенез сквамозної метаплазії сечового міхура.

Визначено роль комплексного уродинамічного дослідження як методу, що дозволяє об'єктивізувати ступінь і характер порушень сечовипускання,

своєчасно призначати додаткове лікування та здійснювати контроль ефективності проведеної терапії.

Проведено порівняльний аналіз результатів консервативного та хірургічного лікування сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Доведено переваги біполярної трансуретральної резекції/коагуляції у суттєвому покращенні показників сечовипускання, збільшенні ефективного об'єму сечового міхура та покращенні якості життя пацієнтів.

Доведено, що поєднання трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії сечового міхура з традиційною консервативною терапією сприяє скороченню термінів лікування та зменшенню частоти рецидивів захворювання.

Практичне значення отриманих результатів. Практична значущість дослідження полягає у впровадженні в клінічну практику комплексного підходу до оцінки клінічного перебігу сквамозної метаплазії сечового міхура. Доведено, що наявність больового синдрому та дизуричних проявів за відсутності ефекту від консервативної терапії є показанням до проведення цистоскопії з рандомною біопсією слизової оболонки сечового міхура.

Розроблено та впроваджено в лікувально-діагностичний процес методику трансуретральної резекції/коагуляції як ефективний метод лікування СМ сечового міхура II–III стадії, що дозволяє покращити результати лікування, скоротити його тривалість та знизити частоту рецидивів захворювання.

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність урологічних відділень Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 6» (м. Київ); Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 3» (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, а також патентно-

інформаційний пошук відповідно до теми дослідження. Спільно з науковим керівником визначено мету, завдання, програму та методологію дослідження. Автором за особистої участі проведено клінічні спостереження, лабораторно-інструментальні обстеження пацієнок зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура, здійснено аналіз та інтерпретацію клініко-лабораторних даних, узагальнення та аналіз отриманих результатів, а також комплексну оцінку ефективності застосованих методів лікування. На підставі отриманих результатів сформульовано висновки та практичні рекомендації. На базі кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4» м. Києва, дисертант провів клінічне обстеження пацієнок, брав активну участь у їх лікуванні, а також у виконанні ендоскопічних втручань, зокрема трансуретральної біполярної коагуляції та резекції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Автором самостійно написано всі розділи дисертації. Узагальнення результатів дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій здійснено під керівництвом наукового керівника доц. Бойка А. І. Основні положення дисертаційної роботи викладено у наукових працях, опублікованих у співавторстві з науковим керівником доц. Бойко А. І. у провідних вітчизняних та зарубіжних наукових виданнях. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер, а особистий внесок здобувача є суттєвим та чітко визначеним. Конфлікт інтересів відсутній.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях: (1) Конгрес асоціації урологів України «Лікування пацієнок із сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура» (м. Київ, 15-17 червня 2023 р.); (2) Конгрес Всесвітній день нирки «Комплексне уродинамічне обстеження пацієнок зі сквамозною метаплазією

слизової оболонки сечового міхура» (м. Київ, 24-25 квітня 2024 р.); (3) Конгрес асоціації урологів України «Малоінвазивне хірургічне лікування пацієнок зі сквамозною метаплазією сливої оболонки сечового міхура» (м. Київ, 12-14 червня 2025 р.); (4) Всеукраїнська науково-практична конференція "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 (м. Харків, 04 квітня 2025; Харків).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукові праці, з них: 1 – стаття в науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 статті у фаховому науковому виданні, рекомендованому МОН України та 1 теза-доповідь в матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 137 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 36 таблицями, 14 рисунками. Список використаних джерел складається з 133 найменувань, із них 129 – латиницею та 4 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
СКВАМОЗНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО
МІХУРА
(огляд літератури)

У 2002 році Міжнародна консультація з діагностики неінвазивних уротеліальних новоутворень визначила сквамозну метаплазію (СМ) як потенційний переднеопластичний стан. У випадках, коли СМ має поширений характер або поєднується з дисплазією, даний стан слід розглядати як преінвазивний [16]. У зв'язку з цим багато авторів рекомендують повне видалення локальних уражень за допомогою різних ендоскопічних методів із подальшим ендоскопічним спостереженням.

Пацієнти зі СМ зазвичай мають різноманітні симптоми з боку нижніх сечових шляхів. Результати окремих досліджень свідчать, що сечові симптоми, особливо симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ), суттєво погіршують якість життя пацієнтів та підвищують схильність до розвитку тривожних і депресивних розладів. Тому для полегшення симптоматики необхідне проведення адекватного та ефективного лікування [17, 18].

Оскільки етіологія СМ остаточно не з'ясована, на сьогодні не існує ефективної специфічної медикаментозної терапії цього захворювання. Антибактеріальні препарати, які є найбільш поширеним методом лікування у клінічній практиці, можуть сприяти досягненню тимчасової симптоматичної ремісії, однак їх ефективність не є тривалою.

1.1. Уротелій: багатогранний бар'єр проти суворого навколишнього середовища

Епітеліальні клітини, що вистилають поверхню слизових оболонок, формують бар'єр між внутрішнім і зовнішнім середовищем завдяки безперервному шару щільно з'єднаних клітин. Агресивні умови на поверхнях

органів і тканин, які контактують із зовнішнім середовищем, потребують наявності структурно міцного епітелію, здатного підтримувати ефективний бар'єрний захист [1]. Епітелій слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів та сечостатевої системи забезпечує баланс між селективним транспортом речовин і формуванням бар'єра з обмеженим парацелюлярним транспортом [2].

Більшість епітеліальних тканин виконують спільні базові функції, зокрема захисну, сенсорну, транспортну, секреторну, очисну та репаративну. Вони забезпечують захист органів, формуючи унікальний інтерфейс між тканинами організму та зовнішнім середовищем. Крім того, епітелій утворює дифузійні бар'єри різного ступеня проникності, які можуть бути класифіковані як «герметичні» або «дірчасті» [3].

Епітеліальні клітини здатні сприймати сигнали навколишнього середовища, а також забезпечувати активний і пасивний трансклітинний та параклітинний транспорт. Іони, вода та інші речовини, які транспортуються через епітелій, підтримують гідратацію слизових оболонок, тоді як муцини забезпечують змащення поверхні та підтримання її гомеостазу. В умовах постійного впливу несприятливих факторів епітелій має здатність до безперервної регенерації. Незважаючи на те, що локалізація стовбурових клітин відрізняється залежно від типу епітелію, їхній резервуар зазвичай розташований у базальних відділах, що забезпечує подальшу міграцію клітин у напрямку просвіту органа [3].

Уротелій (уроепітелій) являє собою багат шаровий перехідний епітелій, який вистилає ниркові миски, сечоводи, сечовий міхур та проксимальний відділ уретри [4]. Цей поверхневий шар слизової оболонки виконує важливу бар'єрну функцію, запобігаючи всмоктуванню токсичних компонентів сечі, зокрема кислот і сечовини, а також захищаючи тканини від проникнення патогенних мікроорганізмів із зовнішнього середовища [5–7].

Уротелій складається з трьох основних типів клітин: базальних, проміжних і поверхневих, які також називають парасольковими або фасетковими клітинами [8]. Базальні клітини є найменш диференційованими елементами уротелію, локалізуються на базальній мембрані та виконують роль клітин-попередників. Проміжні клітини характеризуються високою проліферативною активністю та утворюють декілька клітинних шарів залежно від виду організму. У разі пошкодження або інфекції саме проміжні клітини забезпечують швидку регенерацію уротелію. Поверхневі парасолькові клітини відповідають за підтримання непроникності уротелію та його високорезистентної бар'єрної функції [4, 8, 9].

Базальні клітини. Базальний шар клітин розташований уздовж базальної мембрани та представлений найменшими уротеліальними клітинами діаметром 5–10 мкм, які водночас становлять найчисленнішу клітинну популяцію зрілого уротелію [10]. Вони прикріплюються до базальної мембрани за допомогою гемідесмосом [11–13], а до проміжних клітин — через десмосоми.

Припускають, що базальні клітини містять субпопуляцію уротеліальних стовбурових клітин, які забезпечують регенерацію уротелію протягом життя [9]. За даними одноклітинного транскриптомного аналізу уротелію сечового міхура мишей, було ідентифіковано кластер клітин, що експресують ген *ASPM* (Abnormal Spindle Microtubule Assembly). Геномний аналіз дозволив припустити, що *ASPM*+-клітини можуть відповідати популяції стовбурових або прогеніторних клітин уротелію [14]. Разом із тим деякі дослідження свідчать, що як базальні, так і проміжні клітини є недиференційованими клітинами-попередниками, здатними до диференціювання в парасолькові клітини як під час розвитку, так і в зрілому уротелії [6, 15].

Базальні клітини характеризуються високою експресією цитокератину-5 (CK5) та сигнальної молекули Sonic hedgehog (Shh). Разом із проміжними

клітинами вони експресують СК17, проте не експресують уроплакїни (URK) та СК20.

Проміжні клітини. Проміжний шар клітин розташований безпосередньо над базальними клітинами та, залежно від виду, може складатися з одного або декількох клітинних шарів [5]. У людини зазвичай визначається близько п'яти шарів проміжних клітин, тоді як у гризунів — лише один [19, 20].

Проміжні клітини більші за базальні (приблизно 20 мкм у діаметрі) та прикріплені між собою і до сусідніх шарів за допомогою десмосом [5, 20]. Вони відрізняються від базальних клітин експресією уроплакїнів і відсутністю СК5 [19, 21]. Подібно до парасолькових клітин, проміжні клітини мають фенотип URK+, СК5-, однак додатково експресують р63 [10].

Хоча проміжні клітини експресують білки щільних контактів, зокрема клаудини [22], а також молекулу клітинної адгезії E-кадгерин, морфологічно виражені щільні або адгезивні контакти між ними практично не визначаються [23].

Парасолькові клітини. Парасолькові клітини формують поверхневий шар високоспеціалізованих, кінцево диференційованих клітин, безпосередньо звернених до просвіту сечового міхура [15]. Вони мають великі розміри, гексагональну форму, виражену полярність, а у деяких видів — багатоядерну будову [24].

Парасолькові клітини характеризуються тривалим життєвим циклом (приблизно 200 днів у гризунів) та можуть змінювати свої розміри залежно від ступеня розтягнення сечового міхура [20, 22, 25]. У ненаповненому стані вони мають куполоподібну форму та можуть перекривати декілька проміжних клітин, що і зумовило їхню назву [20, 22]. Під час наповнення сечового міхура клітини сплющуються, забезпечуючи адаптацію уротелію до механічного розтягнення.

Парасолькові клітини прикріплюються до підлеглих шарів за допомогою десмосом, а щільні контакти між ними забезпечують формування високорезистентного бар'єра [22, 26]. Саме цей шар є єдиним у складі уротелію, де морфологічно визначаються щільні та адгезивні міжклітинні контакти, відповідальні за герметизацію міжклітинного простору та підтримання бар'єрної функції [23].

Уротеліальні бляшки у поєднанні з юкстакомплексами забезпечують високий електричний опір і формують ефективний бар'єр проникності, який регулює транспорт води та іонів із сечі до підлеглих тканин [26, 27, 30, 31]. Одноклітинний транскриптомний аналіз уротелію мишей дозволив виявити новий кластер клітин, збагачених Pknox4. Оскільки ці клітини також характеризувалися високою експресією UPK3, їх було віднесено до парасолькових клітин. Однак вони не експресували СК20 — маркер диференційованого уротелію, що дозволило авторам припустити існування окремого типу уротеліальних клітин [14].

Цитокератини. Розтягнення уротелію та збільшення площі його поверхні під час наповнення сечового міхура потребують наявності еластичної механічної опори для протидії значним силам розтягнення. Найбільш імовірними кандидатами для забезпечення такої функції є цитокератини — основні компоненти проміжних філаментів цитоскелета [79, 80]. На відміну від інших цитоскелетних структур, еластичність цитокератинів зростає у відповідь на механічне навантаження, а після його усунення вони здатні швидко відновлювати початкову форму [79].

Цитокератини розглядають як маркери клітинного диференціювання, оскільки різні ізотипи експресуються майже всіма епітеліальними клітинами, а характер їх експресії залежить від типу тканини та ступеня диференціювання. Крім того, експресія окремих ізотипів може бути пов'язана з певними стадіями клітинного дозрівання або патологічними змінами тканини.

У людини описано понад 20 ізотипів цитокератинів, які поділяються на білки I типу (СК9–СК20) та II типу (СК1–СК8). У всіх епітеліальних клітинах проміжні філаменти містять щонайменше один цитокератин I типу та один цитокератин II типу, що формують гетеродимери відповідно до типу тканини та ступеня її диференціювання [23, 81]. Незалежно від кількості експресованих цитокератинів, співвідношення білків I та II типу завжди становить 1:1 [82, 83].

Сенсорні механізми уротелію. На сьогодні існують переконливі докази того, що уротелій має спеціалізовані сенсорні та сигнальні властивості, які забезпечують реакцію уротеліальних клітин на механічні та хімічні подразники [190, 191]. Під час наповнення та випорожнення сечового міхура уротелій реагує на механічне навантаження шляхом активації білків-трансдукторів.

У відповідь на зміни гідростатичного тиску, які супроводжують сечовипускання, уротеліальні клітини вивільняють сигнальні молекули, зокрема АТФ [192]. Крім того, уротелій реагує на зміни осмолярності та хімічного складу сечі. Коливання швидкості утворення сечі та її складу розглядаються як форма фізіологічного стресу, на який уротелій здатний активно відповідати [193].

1.2. Метапластичні стани сечового міхура

Уротелій вистилає весь сечовивідний канал. За гістологічними ознаками уротелій є проміжним між плоским і залозистим епітелієм, тому його називають перехідним епітелієм. Він має виражену здатність морфологічно трансформуватися у плоский або залозистий епітелій у відповідь на пошкодження, що лежить в основі метаплазії. Метаплазія (грец. "зміна форми") – це перетворення одного диференційованого типу клітин в інший, зазвичай у відповідь на нормальний процес дозрівання або у відповідь на аномальний зовнішній стимул. Зміна типу клітини є частиною

приспосовування клітини до нового середовища. Важливо відзначити, що метаплазія є оборотною і відрізняється від дисплазії, яка є зміною морфології клітини через генетичні зміни в клітині в рамках неопластичного процесу. При метаплазії, якщо видалити стимул, що її викликав, тканина може повернутися до нормального процесу диференціювання.

Загалом, трансформація або метаплазія уротелію, як правило, відбувається у відповідь на місцевий подразник, з різноманітними доброякісними морфологічними варіантами. У цьому огляді будуть розглянуті різні типи метаплазії з огляду на їх клінічне значення.

Гнізда фон Брунна. Гнізда фон Брунна (гнізда Брунна) — це гнізда уротеліальних клітин, які не мають атипії. Вони розвиваються як інвагінація поверхневого уротелію в власну пластинку, яка згодом від'єднується від поверхні, і виникають як реакція на катетеризацію, інфекцію та камені. Гнізда фон Брунна є практично нормальним станом і присутні у 90% сечових міхурів при розтині. Як і у випадку з будь-яким нормальним уротелієм, може розвинути карцинома. Особливою обставиною є те, що яскраві гнізда фон Брунна можуть імітувати гніздовий варіант уротеліальної карциноми, і це необхідно виключити за допомогою суворих патологічних критеріїв [1]. Нарешті, гнізда фон Брунна не слід плутати з інвертованою папіломою, яка є доброякісним проліферативним ураженням, пов'язаним з хронічним запаленням або обструкцією вивідних шляхів сечового міхура. Інвертована папілома найчастіше локалізується на тригоні і становить менше 1% від усіх пухлин сечового міхура [2].

Кістозний та залозистий цистит. Цистит кістозний виникає при кістозному розширенні гнізд фон Брунна, при якому гнізда набувають світлого простору і можуть помітно розширюватися. При залозистому циститі світлий епітелій цих кіст замінюється муцинозними клітинами кубічної або стовпчастої форми, що виділяють муцин. Кістозний та залозистий цистит є поширеним явищем. Він виникає як проліферативна/реактивна зміна

внаслідок місцевого пошкодження, наприклад, рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), хоча може спостерігатися і без супутнього запалення. Часто спостерігається в асоціації з карциномою, але причинно-наслідковий зв'язок з карциномою не доведений. Захворювання найчастіше діагностують після ендоскопії та біопсії у пацієнта з симптомами подразнення сечового міхура або гематурією [3]. Швидше за все, це реактивний стан, пов'язаний із запаленням, асоційованим з карциномою, і, можливо, вторинний до нього, а не передраковий стан. Незважаючи на те, що в літературі описано лише кілька випадків трансформації в злоякісну пухлину, дехто виступає за проведення повторної цистоскопії та подальшого спостереження, особливо в яскраво виражених випадках або за наявності факторів ризику розвитку уротеліального раку [4].

Коли цей стан виникає в сечоводі, він відомий як кістозний або залозистий уретрит, залежно від переважаючої проліферації. Він привертає увагу тим, що може імітувати інші стани при візуалізації, такі як уротеліальна карцинома, згустки крові, бульбашки повітря, рентгеноконтрастні камені, фіброепітеліальні поліпи та слущившиєся ниркові сосочки [5].

Кишкова метаплазія (залозистий цистит з кишковою диференціацією). Кишкова метаплазія (*Cystitis glandularis* кишкового типу, "метаплазія товстої кишки") виникає, коли епітелій набуває келихоподібні клітини кишкового типу, вкраплені серед стовпчастих клітин, і морфологічно нагадує слизову оболонку товстої кишки. Рідко можна побачити клітини Панета (великі еозинофільні клітини нормального епітелію тонкої кишки). Кишкова метаплазія має інший імунпрофіль, ніж при залозистому циститі. Клітини кишкової метаплазії мають більш "товстокишковий" імунпрофіль, експресують CDX2 і CK20 та містять товстокишкові муцини MUC5AC і MUC2, тоді як залозистий цистит є більш "уротеліальним", з експресією CK7 і містить уротеліальний муцин MUC1.

Кишкова метаплазія зазвичай виникає при тривалому запаленні/подразненні, наприклад, при наявності катетерів, каменів, нейрогенного сечового міхура та його екстрофії. Кишкова метаплазія може бути вогнищевою або дифузною, але зазвичай її можна побачити лише мікроскопічно. Рідко вона може клінічно проявлятися муцинурією, коли муцин виділяється з сечею, або масивним ураженням, коли відбувається обширна екстравазація муцину в навколишні тканини. При цистоскопії ці ураження можуть бути плоскими, поліпоподібними або мати желатиноподібний вигляд через наявність муцину. Існує деяка схожість кишкової метаплазії з аденокарциномою з муцинозним диференціюванням. Патологоанатомічно ці ураження можна відрізнити від аденокарциноми за відсутністю атипії та мітозів у вистилаючому епітелії.

Кишкова метаплазія часто співіснує з аденокарциномою сечового міхура, і деякі автори припускають, що кишкова метаплазія може бути передраковим ураженням. Наприклад, вкорочення теломер, яке асоціюється з канцерогенезом, було показано Morton et al. [6], що воно присутнє у всіх [34] досліджених випадках кишкової метаплазії, разом з хромосомними надбаннями у трьох випадках. Укорочення теломер було меншою мірою присутнім при залозистому циститі, але не спостерігалось в нормальному уротелії. Однак довгострокові клініко-патологічні дослідження не змогли продемонструвати розвиток аденокарциноми у пацієнтів з кишковою метаплазією, включаючи дослідження 53 пацієнтів з більш ніж 10-річним клінічним спостереженням, у жодного з яких не розвинулася аденокарцинома [7, 8]. Хоча сучасні дані свідчать про те, що кишкова метаплазія не є передраковим станом, може бути розумним продовжувати спостереження за цими пацієнтами до отримання додаткових доказів. Особливо це стосується тих рідкісних випадків кишкової метаплазії, коли спостерігається дисплазія, подібна до аденоми товстої кишки. У цій ситуації рекомендується ретельне спостереження, хоча результат невідомий.

Сквामозна (плоскоклітинна) метаплазія. Плоскоклітинна метаплазія являє собою заміну уротелію багат шаровим плоским епітелієм. Вона складається з двох форм: неороговіваючої плоскої метаплазії ("вагінальна метаплазія") та ороговіваючої плоскої метаплазії. Приблизно 40% жінок і 5% чоловіків мають плоскоклітинну метаплазію сечового міхура, яка зазвичай пов'язана з інфекцією, травмою та хірургічним втручанням [9].

Плоскоклітинна метаплазія, що не ороговіває ("вагінальна метаплазія"), часто зустрічається в тригоні у жінок пременопаузального віку і вважається нормальним варіантом. Вона виникає *de novo* без ознак попереднього пошкодження і є гормонально чутливою. Супутнього запалення немає, а плоскоклітинна метаплазія в цьому стані є такою ж, як і плоский епітелій слизової оболонки піхви або шийки матки. Ще двадцять років тому цей стан часто помилково діагностували діатермією, часто неодноразово.

Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія частіше виникає у чоловіків у нетригональній локалізації, включаючи дивертикули сечового міхура, і може бути вогнищевою або дифузною. При ороговілій плоскоклітинній метаплазії плоский епітелій розвиває паракератоз, гіперкератоз або зернистий шар, і при цистоскопії його можна побачити у вигляді білих або сірих бляшок ("лейкоплакія"), часто на тлі еритематозної слизової оболонки. При видаленні бляшок слизова легко кровоточить. 80% випадків припадає на чоловіків, у яких спостерігається гематурія, з симптомами подразнення або без них.

Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія виникає у відповідь на хронічне подразнення, найчастіше на тлі рецидивуючих інфекцій. Бактеріальна інфекція сечі виявляється у 50–100% пацієнтів. Традиційно збудниками є туберкульоз і шистосомоз, але найпоширенішими бактеріальними ізолятами є *E. Coli*, *Proteus sp.* і *Streptococcus Faecalis*. Інші фактори включають камені, постійні катетери, екстрофію сечового міхура, операції на сечовому міхурі та дефіцит вітаміну А. Пацієнти з травмою

спинного мозку особливо схильні до розвитку цього стану через травму катетера та/або інфекції сечовивідних шляхів і мають ризик розвитку раку [10].

Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія є клінічно значущою і може бути пов'язана з розвитком раку сечового міхура, контрактури сечового міхура або обструктивної уропатії. Khan et al. [11] описали серію з 34 випадків ороговілої плоскоклітинної метаплазії, з яких чотири пацієнти мали синхронні карциноми. Ще у 14 пацієнтів з поширеною плоскоклітинною метаплазією (з ураженням 50% слизової оболонки) у 55% пацієнтів розвинувся рак сечового міхура. Один пацієнт помер від обструктивної уропатії, у двох пацієнтів розвинулася контрактура сечового міхура і в одного пацієнта – одностороння втрата функції нирок. У 16 пацієнтів з обмеженою ороговілою плоскоклітинною метаплазією (<50% ураженої слизової оболонки) прогноз був більш сприятливим, але у двох пацієнтів розвинулася плоскоклітинна карцинома. За даними цього та інших досліджень, ризик розвитку карциноми у пацієнтів з ороговілою плоскоклітинною метаплазією оцінюється від 21 до 42%, з латентним періодом від 4 до 28 років. Тому будь-який ступінь плоскоклітинного зроговілого епітелію є значним фактором ризику розвитку подальшої карциноми, а також контрактур або обструкції сечового міхура. Рекомендується повна консервативна резекція з ретельним спостереженням. Цистектомія може бути розглянута для окремих пацієнтів з обширним ураженням сечового міхура і тривалою очікуваною тривалістю життя (>10 років).

Нефрогенна метаплазія/аденома. Нефрогенна метаплазія/аденома – це доброякісне захворювання, яке може виникнути в будь-якому віці, причому 30% з них припадає на пацієнтів віком до 30 років. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Ураження має трубчасту/папілярну будову, з одним шаром кубічних або низьких стовпчастих клітин, що утворюють сосочки по всій поверхні або каналці в слизовій оболонці. Він пов'язаний з попередніми інструментальними/хірургічними втручаннями, конкрементами, сторонніми

тілами, хімічними речовинами та циститом і найчастіше спостерігається у пацієнтів з трансплантованою ниркою (8% випадків). При цистоскопії ураження може бути пласким або поліпоподібним (65%), з рихлими або оксамитовими ділянками, може бути поодиноким або мультифокальним. 60% уражень мають розмір <1 см, але варіюють від мікроскопічних вогнищ до уражень розміром 7 см. Враховуючи папілярну або поліпоїдну архітектуру, вони можуть цистоскопічно симулювати рак.

Хоча нефрогенна метаплазія наразі вважається метапластичним станом у відповідь на місцеву травму або запалення, її гістогенез є суперечливим. Останні дані свідчать про те, що ураження можуть виникати в результаті посіву або імплантації епітелію ниркових каналців у слизову оболонку сечового міхура, а не в результаті метаплазії уротелію. Епітеліальні клітини, що утворюють нефрогенну метаплазію, є позитивними до PAX2 і PAX8, які є антигенами, що експресуються епітелієм ниркових каналців, а не уротелієм. Крім того, Mazal et al. [77] показали в дослідженні 29 пацієнтів з нирковими трансплантатами, які отримали донорські нирки протилежної статі, що клітини нефрогенної аденоми у пацієнтів з трансплантатами були утворені клітинами ниркових каналців донора, а не клітинами хазяїна.

Хоча морфологічно вона нагадує світлоклітинну аденокарциному, нефрогенна метаплазія/аденома не вважається передраковим станом. Найчастішим симптомом є виражена гематурія, часто в поєднанні з ІСШ. Лікування полягає в усуненні хронічного подразнення та трансуретральній резекції, якщо це необхідно для встановлення первинного патологічного діагнозу та лікування.

Проліферація епітелію, пов'язана з променевою та хіміотерапією. Нещодавно було визнано, що після променевої та хіміотерапії можуть виникати химерні та атипіві епітеліальні проліферації ("псевдокарциноматозна проліферація"). Це рідкісна реактивна клітинна проліферація у відповідь на променево ураження сечового міхура, яка рідше

спостерігається після хіміотерапії і рідко пов'язана з ішемічними явищами, не пов'язаними з променевою або хіміотерапією [13]. Гематурія з'являється у пацієнтів до 7 років після лікування, найчастіше через 2 роки. Сечовий міхур часто демонструє променеві зміни, з виразками і застійними явищами при цистоскопії [14]. Мікроскопічно це ураження має ознаки, які легко сплутати з карциномою, з невеликими, нерегулярними гніздами атипових клітин у власній пластинці сечового міхура. Морфологічними ознаками реактивної проліферації є наявність виразки, запалення, крововиливів і відкладення фібрину через слизову оболонку з ектатичними судинами, пов'язаними з попередньою променевою терапією. Крім того, ці епітеліальні проліферації можуть демонструвати плоскоклітинне диференціювання з великою кількістю глікогену без атипії в плоскоклітинних клітинах, і часто гнізда епітеліальних клітин знаходяться в безпосередній близькості до судин і навколишнього фібрину. Карцинома *insitu* не спостерігається вдалині від місця ураження. Якщо ці ознаки присутні, то це слід розцінювати як реактивну проліферацію і не плутати зі злоякісністю. Важливість цього стану полягає в тому, що його можна сплутати з карциномою за патологічними ознаками, але він не є передраком.

Метаплазія є поширеним явищем в уротелії сечового міхура, і в багатьох випадках вона є нормальним явищем або оборотною зміною у відповідь на травму. Більшість метаплазій є оборотними і не є передраковими. Винятком є ороговіла плоскоклітинна метаплазія, яка має значний зв'язок з розвитком карциноми, тому рекомендується повна резекція і подальше спостереження. Роль кишкової метаплазії у розвитку аденокарциноми не з'ясована, тому рекомендується спостереження в очікуванні результатів подальших досліджень. Цікавим нещодавнім відкриттям є те, що нефрогенна метаплазія може являти собою імплантацію клітин ниркових каналців у сечовий міхур, а не уротеліальну метаплазію.

1.3. Етіологічні чинники розвитку сквамозної метаплазії сечового міхура

СМ сечового міхура зустрічається рідко. Захворюваність становить 1:10 000 госпіталізацій [1]. Однак аналіз літератури свідчить про те, що вона може зустрічатися частіше, ніж цей показник [2]. Існує багато передбачуваних етіологічних факторів, кожен з яких призводить до хронічного подразнення слизової оболонки сечового міхура.

Інфекції сечовивідних шляхів. У всьому світі шистосомоз є найпоширенішою причиною плоскоклітинної метаплазії. До початку протитуберкульозної терапії туберкульоз сечовивідних шляхів часто асоціювався з плоскоклітинною метаплазією сечовивідних шляхів. Це також спостерігалось при сифілісі до широкого застосування пеніциліну. На сьогоднішній день *Escherichia coli*, *Proteus* та *Streptococcus faecalis* є [3] найбільш ідентифікованими мікроорганізмами у пацієнтів з плоскоклітинним туберкульозом сечовивідних шляхів.

Традиційно в літературі наводяться дані про частоту від 49 до 100% доведеної інфекції у цих пацієнтів [1-4]. Постулюється, що сечові інфекції викликають ороговіння плоского епітелію у відповідь на запальну травму. Крім того, Ozbeu та ін. [5] припустили, що дефекти глікозаміногліканового шару поверхні сечового міхура, які утворюються внаслідок неороговіваючої тригональної плоскоклітинної метаплазії, можуть призводити до розвитку інфекції.

Подразники сечовивідних шляхів. Хронічні подразники, пов'язані з плоскоклітинною метаплазією, включають: постійні катетери, сечові камені, обструкцію відтоку сечі, нориці, пухлини, екстрофію сечового міхура, нейрогенний сечовий міхур, попередні операції на сечовому міхурі та дефіцит вітаміну А [3]. Akdas та ін. [6] спостерігали плоскоклітинну метаплазію, що прогресувала до РШК у пацієнта, який отримував променеви терапію з приводу перехідно-клітинної карциноми.

Генетичні фактори. Єдиний випадок в літературі відноситься до опису Mueller та ін. [4] 3 жінок в родині, які мали уротеліальну лейкоплакію без основного етіологічного фактора.

1.4. Клінічна характеристика та патоморфологічні особливості сквамозної метаплазії сечового міхура

Пацієнти зазвичай скаржаться на неспецифічні подразнюючі симптоми сечовипускання, включаючи гематурію, дизурію, ургентні та часті поклики до сечовипускання [2, 7, 8]. Існує невелике переважання чоловіків над жінками [9]. У своєму дослідженні Khan та ін. [2] виявили 1 пацієнта, у якого дійсно були виявлені білі пластівці в сечі.

Плоскоклітинна метаплазія найчастіше виникає в сечовому міхурі. Venson [7] у своєму дослідженні виявив 108 пацієнтів з лейкоплакією: 24 мали ураження верхніх сечових шляхів, 78 – сечового міхура і 10 – метаплазію уретри (1 з ураженням нирок і сечового міхура, 3 – сечового міхура і уретри, 1 – уретри і нирок). Reese et al. [10] вдвічі частіше виявляли метастази в сечовий міхур порівняно з нирковими мисками та сечоводом.

Патологічні особливості СМ. Вперше метаплазії були описані Рокитанським у 1862 році. Він описав надмірне утворення плоского епітелію з десквамацією і нагромадженням епітелію, визначивши це ураження як "холестеатому". Остаточний опис з'явився пізніше у McDonald [11], який описав це явище просто як ороговіння мембрани, що не ороговіла.

При цистоскопії СМ виглядає як ділянка гіперемії з перлиноподібними бляшками, які ніби пливуть над навколишнім запаленим уротелієм. Ці бляшки можуть бути дискретними або дифузними, непомітно зливаючись з навколишнім епітелієм. Коли ці перламутрові бляшки порушуються, поверхня, що лежить під ними, виглядає сосочковою і легко кровоточить. Кератинізація може впливати на будь-яку частину сечового міхура, включаючи простатичну уретру, але зазвичай щадить отвори сечоводів [2, 12].

Мікроскопічно уротелій заміщений багат шаровим плоским епітелієм, який можна класифікувати на ороговілий та неороговілий підтипи. У ороговілому типі є верхній шар кератину. До неороговіваючого типу відноситься так званий вагінальний тип, який спостерігається у жінок в ділянці тригону та шийки сечового міхура. Це вважається нормальним анатомічним варіантом під гормональним впливом [5, 13]. Інші неінвазивні плоскоклітинні ураження сечового міхура включають веррукозну плоскоклітинну гіперплазію, плоскоклітинну папілому, гострі кондиломи та РШК *in situ* [9]. Окрім підтвердження діагнозу, біопсія необхідна для виключення макроскопічних мімікрій, до яких належать грибовий цистит, лужні інкрустації, малакоплакія та амілоїд [2].

Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія є значущим фактором ризику розвитку везикулярної карциноми [2, 5, 7, 9, 14, 15]. Насправді, супутня інвазивна плоскоклітинна карцинома виявляється у значній частині випадків на момент встановлення діагнозу [2, 9]. Хоча зазвичай відсутня ядерна атипія, спектр диспластичних змін може варіювати від низько- до високодиференційованої дисплазії та плоскоклітинного раку *in situ*. Таким чином, не будучи передраком як таким, кератинізуюча плоска метаплазія, ймовірно, є переднеопластичним станом [16]. Однак її рідкісність у сечовому міхурі робить поетапний розвиток від метаплазії через дисплазію і карциному *in situ* до інвазивної карциноми більш складним для ідентифікації, ніж у шийці матки, де це добре відоме явище [2].

1.5. Патогенетичні аспекти сквамозної метаплазії сечового міхура

Існують різні теорії щодо того, чому плоскоклітинна метаплазія може прогресувати в інвазивний рак сечового міхура. Mueller та ін. [4] повідомили про запальні зміни в стінці сечового міхура, що лежать в основі ділянок плоскоклітинної метаплазії. Електронно-мікроскопічні дослідження показують, що плоский епітелій не має щільних міжклітинних з'єднань на відміну від перехідного епітелію. Таким чином, можна припустити, що сеча

проникає в підслизовий шар сечового міхура, викликаючи запальні зміни, а обширне залучення сечового міхура призводить до його скорочення і порушення його евакуації. Roehrborn та ін. [17] повідомили про ороговілу плоскоклітинну метаплазію, що прогресувала до SCC у дисфункціоалізованому сечовому міхурі через 19 років після відведення сечі. Вони дійшли висновку, що після початкової метаплазії перехідного епітелію сечовивідних шляхів хронічне подразнення (сечею) не є обов'язковим для подальшого прогресування до РШК.

Загальноновизнано, що плоскоклітинна метаплазія та СКК сечового міхура часто співіснують. Частота виявлення плоскоклітинної метаплазії, асоційованої з пухлиною на момент встановлення діагнозу, становить від 9 до 22% [2, 7, 18]. Найпоширенішою злякисною пухлиною, асоційованою з плоскоклітинною метаплазією, є РШК. Інші асоційовані типи включають перехідно-клітинний рак і недиференційовану карциному, а також повідомлення про залозисті і навіть саркоматозні злякисні пухлини [2, 7].

Holley і Mellinger [19] описали перший випадок розвитку СКК у пацієнта, який перебував під спостереженням. Ozbeu та ін. [5] провели спостереження при некератинізуючій (n = 2) і кератинізуючій плоскоклітинній метаплазії (n = 2).

У жодного з пацієнтів з неороговінням не було подальших неопластичних змін, але в 1 пацієнта з плоскоклітинною метаплазією розвинулася уротеліальна карцинома з плоскоклітинним переродженням.

Khan та ін. [2] описали у своїй когорті 6 з 11 пацієнтів з обширною і 2 з 16 з обмеженою плоскоклітинною метаплазією, у яких згодом розвинувся рак сечового міхура. Шість з цих 8 пацієнтів мали прогресуючий рак, що призвів до ранньої смерті.

Guo та ін. [9] спостерігали за 4 пацієнтами зі сквамозною метаплазією, у 2 з яких розвинулася уротеліальна карцинома з ознаками сквамозу.

Ретроспективний огляд Khan et al. [2] за 54 роки свідчить про те, що латентний період розвитку карциноми варіює (4-28 років). Вони виявили, що пацієнти з синхронною плоскоклітинною метаплазією і карциномою виявлялися у віці, еквівалентному нормальним віковим кривим захворюваності на рак сечового міхура (в середньому 62,5 року). У їхньому дослідженні пацієнти, у яких розвинулася метакронна карцинома, мали діагноз плоскоклітинної метаплазії в молодшому віці, але карцинома розвинулася після тривалого латентного періоду. Їхній середній вік на момент встановлення діагнозу карциноми становив 64,5 року, що відповідає віку, в якому одночасно діагностували плоскоклітинну метаплазію і карциному.

Існує все ще недостатньо даних щодо того, чи слід розглядати ороговілу плоскоклітинну метаплазію як передзлроякісний стан. Однак Міжнародна консультація з діагностики неінвазивних уротеліальних новоутворень у 2002 році розглядала ороговілу плоскоклітинну метаплазію як передбачуваний переднеопластичний стан [16].

1.6. Клінічні аспекти лікування сквамозної метаплазії сечового міхура

Є повідомлення про зникнення плоскоклітинної метаплазії сечового міхура спонтанно або після певної форми лікування. O'Flynn та ін. [18] пролікували 10 пацієнтів за допомогою повної трансуретральної резекції та фульгурації і не спостерігали жодного рецидиву протягом 3-5 років спостереження.

Ці результати були відтворені в подальших дослідженнях [2, 3]. Reese та ін. [10] повідомили про спонтанне зникнення плоскоклітинної метаплазії у 5 з 44 пацієнтів. Mueller та ін. [4] відмітили зникнення клінічних симптомів, а також покращення макроскопічної та мікроскопічної картини після 6 місяців лікування пентосанполісульфатом натрію.

Спостереження. Плоскоклітинна метаплазія може бути обмеженою або поширеною. Природний перебіг обмеженого ураження є сприятливим

і потенційно виліковним. На противагу цьому, пацієнти з поширеним ороговінням можуть мати вищий ризик розвитку раку, скорочення сечового міхура та обструкції верхніх сечовивідних шляхів.

Для забезпечення раннього виявлення пухлини необхідно проводити щорічну цистоскопію та множинні біопсії, навіть якщо первинне обстеження не виявило дисплазії [2]. Лікуванням вибору є трансуретральна резекція [2].

Консервативний метод лікування. Консервативне лікування є комплексним, нічим не відрізняється від терапевтичного підходу до лікування запальних захворювань нижніх сечових шляхів і включає в себе курси антибактеріальних препаратів, застосування нестероїдних протизапальних препаратів, інстиляції сечового міхура, фізіотерапевтичні процедури на ділянку сечового міхура.

Багато авторів сходяться на думці, що подібні консервативні методи лікування можуть приносити лише тимчасове клінічне поліпшення, що означає неминучість рецидиву [38]. Більшість клініцистів використовують ці методи лікування для надання додаткової післяопераційної терапії (з додаванням гормонозамісної та імуностимулюючої терапії) [39].

Хірургічний метод лікування. Хірургічне лікування полягає у видаленні зміненого шару сечового міхура з подальшою післяопераційною реабілітацією. До теперішнього часу не вироблено єдиної тактики хірургічного лікування, в поодиноких публікаціях використовувалися: трансуретральна резекція, електрокоагуляція, вапоризація, лазерна та аргоноплазмова коагуляція.

Деякі автори застосовують методику аргоноплазмової коагуляції ОПМ і НПМ, за рахунок чого вдавалося зберегти власну пластинку, м'язовий шар сечового міхура [17]. В якості додаткової комплексної консервативної терапії застосовувалися: НПЗЗ, альфа1-адреноблокатори, імунотропні лікарські засоби, локальні естрогени, внутрішньоміхурові інстиляції, а також внутрішньоміхурова і надлонна магніто-лазеротерапія. При застосуванні

комбінованої консервативної терапії в поєднанні з хірургічним методом лікування було досягнуто позитивного клінічного результату у 92,9% пацієнток [17].

Також описують оперативне лікування різних урологічних захворювань, в тому числі плоскоклітинної метаплазії, шляхом використання діодного лазера. Автори відзначають можливість застосування лазера на режимах мінімальної потужності (4-8 Вт) в поєднанні з методиками лазерної фототермотерапії для лікування запальних захворювань сечового міхура []. Після оперативного втручання антибактеріальна терапія і знеболення не проводилися. Автори відзначають, що у 96,2% пацієнток простежувалися стійкий позитивний ефект, зникнення наявної симптоматики, нормалізація аналізів сечі [41].

Так само описують застосування імпульсного діодного лазера контактним методом у пацієнтів з плоскоклітинною метаплазією уротелію з лейкокератозом, але з використанням іншої особливої конфігурації випромінювання в поєднанні з комплексною консервативною терапією (НПЗЗ, антибактеріальні, протівірусні, імуностимулюючі препарати). Через 7–10 днів пацієнтки відзначали клінічне поліпшення. Через 12 місяців після проведеного оперативного втручання лише у 4,3% пацієнток спостерігалася цистоскопічна картина плоскоклітинної метаплазії в ділянці шийки сечового міхура. У всіх хворих клінічний стан оцінювався як задовільний: спостерігалось зниження кількості сечовипускань за добу, в тому числі нічних, позитивна динаміка згідно з опитувальниками тазового болю, збільшення середньоефективного об'єму сечового міхура та підвищення максимальної швидкості сечовипускання.

Інші автори у своїй роботі описали метод плазмокінетичної вапоризації. Основним принципом цього методу є ефект кобляції або контрольованої абляції з мінімальним впливом на глибокі структури слизової оболонки сечового міхура. У післяопераційному періоді всім пацієнткам в

обов'язковому порядку призначалася антибіотикотерапія, курс внутрішньоміхурових інстиляцій донаторами глікозоаміногліканів (гепарин, гіалуронова кислота) і симптоматичне лікування. Використання цього підходу дозволило досягти клінічного поліпшення у 92,8% на термінах до 3-х місяців [42].

Wang і співавт. виділяють в якості альтернативне лікування хворих з СМ, які не піддаються медикаментозній терапії, біполярну трансуретральну резекцію з потужністю 100 Вт для режиму різання і 80 Вт для коагуляції. За даними роботи, поліпшення якості життя спостерігалось у 57,6% пацієток, 16,3% відзначили погіршення стану. Інформації про проведене консервативне лікування в роботі немає [43].

Venelli і співавт. у своїй статті проаналізували післяопераційну терапію. Після проведеної електрокоагуляції сечового міхура внутрішньоміхурово вводили гіалуронову кислоту 40 мг 1 раз на тиждень протягом 8 тижнів, потім раз на місяць протягом ще 6 місяців. За результатами досліджень ця терапія призвела до повного зникнення ГСМ [6].

Крім того, аналіз літературних даних показав, що антибактеріальна терапія може допомогти зменшити симптоми прискореного сечовипускання, але не має суттєвого впливу на плоскоклітинну метаплазію. Інші лікарські засоби, такі як пероральний вітамін А, інстиляції нітратом срібла, акрифлавіном, феноксетолом та оцтовою кислотою продемонстрували свою неефективність.

Таким чином, не дивлячись на те, що проблема сквамозної метаплазії сечового міхура вивчається більше 100 років, досі є нез'ясованими аспекти діагностики та трактування клінічної симптоматики захворювання, а також показання до консервативного та оперативного лікування захворювання.

Резюме. СМ слизової оболонки сечового міхура є складним і недостатньо вивченим патологічним станом, який характеризується заміщенням уротелію багат шаровим плоским епітелієм у відповідь на

тривале хронічне подразнення та запалення. За сучасними уявленнями, ороговіваюча форма СМ розглядається як потенційний переднеопластичний стан, що може асоціюватися з розвитком дисплазії та плоскоклітинної карциноми сечового міхура.

Уротелій є високоспеціалізованим багат шаровим епітелієм, який виконує бар'єрну, транспортну, сенсорну та захисну функції. Порушення його структури й функціональної цілісності під впливом інфекційних агентів, механічних, хімічних або запальних чинників сприяє розвитку метапластичних змін. Встановлено, що базальні та проміжні клітини уротелію мають значний регенераторний потенціал, а їх проліферація та диференціювання відіграють ключову роль у розвитку метаплазії.

Метапластичні процеси уротелію можуть проявлятися у вигляді гнізд фон Брунна, кістозного та залозистого циститу, кишкової, нефрогенної та плоскоклітинної метаплазії. Більшість цих змін мають доброякісний та оборотний характер, однак ороговіваюча плоскоклітинна метаплазія характеризується найбільш несприятливим клінічним прогнозом через асоціацію з розвитком уротеліального та плоскоклітинного раку сечового міхура.

Основними етіологічними чинниками розвитку СМ є хронічні інфекції сечовивідних шляхів, тривала катетеризація, наявність конкрементів, нейрогенний сечовий міхур, обструкція нижніх сечових шляхів, попередні оперативні втручання, променева терапія та дефіцит вітаміну А. Найчастіше при бактеріологічному дослідженні у пацієнтів виявляють *Escherichia coli*, *Proteus spp.* та *Streptococcus faecalis*.

Клінічна картина СМ не є специфічною та переважно проявляється симптомами нижніх сечових шляхів: дизурією, полакіурією, ургентними покликами до сечовипускання, тазовим болем і гематурією. Захворювання значно погіршує якість життя пацієнтів, сприяє розвитку психоемоційних порушень та характеризується високою частотою рецидивів.

Діагностика СМ ґрунтується на комплексному клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні, ключове значення серед яких мають цистоскопія та морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки сечового міхура. Біопсія є необхідною не лише для підтвердження діагнозу, але й для виключення дисплазії, *carcinoma in situ* та інвазивної карциноми.

На сьогодні не існує єдиного стандартизованого підходу до лікування СМ. Консервативна терапія включає антибактеріальні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, інстиляції сечового міхура, фізіотерапевтичні методи та імуноотропну терапію, однак у більшості випадків забезпечує лише тимчасове клінічне покращення. Основним методом лікування залишається хірургічне втручання, спрямоване на видалення змінених ділянок слизової оболонки сечового міхура. Найчастіше застосовують трансуретральну резекцію, електрокоагуляцію, аргоноплазмову коагуляцію, плазмокінетичну вапоризацію та лазерні технології.

Аналіз сучасної літератури свідчить про відсутність єдиної тактики діагностики, лікування та подальшого спостереження за пацієнтами зі сквамозною метаплазією сечового міхура. Недостатньо вивченими залишаються питання патогенезу, прогностичних критеріїв прогресування захворювання, а також визначення оптимальних показань до консервативного та оперативного лікування, що обґрунтовує актуальність подальших досліджень у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика пацієнток

У період з 2018 по 2023 рр. у відділеннях урології ЦМКЛІ №2 м. Краматорська та КМКЛІ №4 м. Києва під спостереженням перебували 87 жінок зі сквамозною метаплазією (СМ) слизової оболонки сечового міхура. Для всіх пацієнток були визначені критерії включення та виключення з дослідження. До дослідження включали жінок віком від 18 до 84 років із рецидивним перебігом розладів сечовипускання на тлі СМ та типовою клінічною картиною захворювання, що проявлялася дизурією, періодичною гематурією та больовим синдромом. Обов'язковим критерієм включення була наявність під час цистоскопії характерного для СМ сечового міхура білуватого нальоту у вигляді однієї або декількох бляшок.

Із дослідження виключали пацієнток із гострими або хронічними захворюваннями нирок і нижніх сечових шляхів у стадії загострення, а також із супутніми урологічними захворюваннями, що могли супроводжуватися порушенням акту сечовипускання, зокрема інтерстиціальним циститом, каменями сечового міхура та сечоводів, дивертикулами або новоутвореннями сечового міхура, туберкульозом сечостатевої системи. Критеріями виключення також були наявність сечоміхурової норичі, перенесені хірургічні втручання на органах малого таза менш ніж за 6 місяців до включення в дослідження, проведення променевої терапії на момент дослідження або в анамнезі, а також наявність постійного сечового катетера чи необхідність періодичної катетеризації.

Як при первинному, так і при контрольному дослідженнях ретельно збирали анамнез. Детально з'ясовували характер та інтенсивність больових відчуттів і обставин їхньої появи або посилення, уточнювали особливості розладів сечовипускання, їхньої динаміки, заповнювали разом із хворими

опитувальник "Шкала симптомів тазового болю, імперативного, прискореного сечовипускання (Pelvic pain and urgency/frequency patient symptom score), а також досліджували психоемоційний статус хворих.

Під час огляду зовнішніх статевих органів і піхвового дослідження всім пацієнткам оцінювали топографію зовнішнього отвору уретри, ригідність залишків гіменального кільця (можливість інтравагінального зсуву уретри під час статевого акту, що є чинником постійного інфікування та призводить до частого рецидивування хронічного циститу), гіпермобільність уретри, наявність провисання передньої і задньої стінок піхви.

Відповідно до мети цього дослідження зазначені хворі були розділені на дві групи залежно від методів лікування. У лікуванні хворих першої групи, що становила 67 осіб, окрім традиційної терапії, проводили трансуретральну біполярну коагуляцію, або резекцію зон СМ сечового міхура. Хворі другої групи – 20 жінок, що відмовилися від хірургічного лікування та дали згоду тільки на консервативну терапію склали групу порівняння. Усі хворі були багаторазово обстежені. Мінімальний термін спостереження за хворими становив 12 місяців, максимальний 36 місяців. Вік хворих коливався від 18 до 84 років. Середній вік спостережуваних нами хворих становив $32,6 \pm 3,3$ роки.

Серед обстежених пацієнток переважали жінки молодого та працездатного віку. Так, віком до 20 років було 4 (4,6%) пацієнтки, від 21 до 25 років — 9 (10,3%), від 26 до 30 років — 23 (26,4%), від 31 до 35 років — 15 (17,2%), від 36 до 40 років — 9 (10,3%), від 41 до 50 років — 9 (10,3%), а віком понад 51 рік — 18 (20,7%) жінок. Таким чином, найбільшу частку хворих становили пацієнтки віком від 26 до 35 років, що свідчить про високу поширеність сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура серед жінок репродуктивного та соціально активного віку (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених жінок за віком

Групи	Вік хворих (у роках)							Разом
	до 20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-50	>51	
I група	3 (3,4%)	6 (6,9%)	19 (21,8%)	10 (11,5%)	5 (5,7%)	7 (8,0%)	17 (19,5%)	67 (77,0%)
II група	1 (1,1%)	3 (3,4%)	4 (4,6%)	5 (5,7%)	4 (4,6%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)	20 (23,0%)
Усього	4 (4,6%)	9 (10,3%)	23 (26,4%)	15 (17,2%)	9 (10,3%)	9 (10,3%)	18 (20,7%)	87 (100%)

Особливу увагу приділяли оцінці супутньої патології, попередніх хірургічних втручань та супутньої медикаментозної терапії з метою виявлення можливих критеріїв виключення та факторів, що могли впливати на клінічний перебіг захворювання й результати лікування (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Супутні захворювання у обстежених жінок

Супутні захворювання	Кількість хворих	%
Бронхіальна астма	3	9,4
І.Б.С., гіпертонічна хвороба	4	12,5
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки	1	3,1
Цукровий діабет	16	50,0
Хронічний пієлонефрит, МКХ	1	3,1
Хронічний гастрит	2	6,3
Поєднання двох і більше патологій	5	15,6
Усього	32	100,0

Супутні захворювання були виявлені у 32 пацієнток, мали переважно хронічний характер перебігу та на момент обстеження перебували поза стадією загострення. Аналіз супутньої патології дозволив більш комплексно оцінити загальний соматичний стан хворих і врахувати можливий вплив

коморбідних станів на розвиток, перебіг та ефективність лікування сквамозної метаплазії сечового міхура.

У 2 (2,9%) пацієток першої групи і в 5 (25%) хворих другої групи була виявлена міома матки. У 3 (4,4%) хворих першої групи і 1 (5%) хворих другої групи матка була видалена раніше. Акушерсько-гінекологічний анамнез пацієток подано в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Акушерсько-гінекологічний анамнез

Анамнестичні дані	Середнє значення, M ± m	Діапазон
Вагітність (кількість)	3,4 ± 0,3	0-15
Пологи (кількість)	2,4 ± 0,1	0-5
Давність пологів (років)	14,1 ± 0,3	2-48
Вік останніх пологів (років)	25,2 ± 0,6	16-41
Вік настання менопаузи (років)	52,6 ± 0,4	45-59

2.2. Клінічна картина захворювання

Тривалість захворювання становила від 6 місяців до 6 років (у середньому 2,7 ± 0,9 років). У 76 (85,8%) зі 87 жінок захворювання було виявлено в термін менше 3 років від початку лікування (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Давність скарг на розлади сечовипускання до виконаного обстеження

Тривалість захворювання	І група		ІІ група		Усього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Від 6 міс. до 12 міс.	9	13,4	2	10,0	11	12,6
Від 12 міс. до 24 міс.	18	26,9	6	30,0	24	27,6
Від 24 міс. до 36 міс.	32	47,8	9	45,0	41	47,1
Від 36 міс. до 48 міс.	4	6,0	2	10,0	6	6,9
Від 48 міс. до 60 міс.	3	4,5	1	5,0	4	4,6
Від 60 міс. до 72 міс.	1	1,5	-	0,0	1	1,1

Необхідно зазначити, що не всі хворі могли надати точну й об'єктивну оцінку першим проявам захворювання та доволі часто пізно зверталися за медичною допомогою, у зв'язку з чим про тривалість захворювання в окремих випадках можна було судити лише приблизно.

Приблизно одна третина жінок — 27 (31,0%) — протягом усього періоду захворювання раніше не зверталася до лікаря, використовуючи для лікування так звані методи народної медицини, а також уроантисептики й антибактеріальні препарати, обрані самостійно або за рекомендаціями консультантів в аптеках.

45 хворих (51,7%) зверталися по медичну допомогу до лікарів суміжних спеціальностей (лікарів загальної практики, терапевтів, гінекологів). Цим пацієнткам проводили стандартне діагностичне обстеження, яке включало загальний аналіз сечі, клінічний аналіз крові, посів сечі на флору та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів, а також надавали відповідні рекомендації щодо лікування.

Лише 16 (18,4%) жінкам до проведеного нами обстеження була надана спеціалізована урологічна допомога як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, а також проведені неодноразові курси комплексного консервативного лікування. У таблиці 2.5 наведено характеристику розподілу пацієнток залежно від варіанта лікування та спостереження до включення в дослідження.

Таблиця 2.5

Види лікування пацієнток до включення в дослідження

Показник	Частота	%
Самостійне лікування	26	29,9
Лікування та спостереження у лікарів суміжних спеціальностей	45	51,7
Лікування та спостереження в уролога	16	18,4

Клінічна картина захворювання у спостережуваних нами хворих відрізнялася різноманіттям симптомів, які були як місцевими, так і загальними (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Скарги пацієнок

Симптоми	I група (n=67)		II група (n=20)		Критерій Фішера
	число	%	число	%	
Часті сечовипускання	64	93,4	18	90	0,494
Нічні сечовипускання	62	92,5	16	80	<0,001*
Нетримання сечі	13	9,5	2	10	1,000
Імперативні поклики	65	97	19	95	1,000
Різи та печіння в уретрі	65	95,1	17	85	0,146
Періодична гематурія	42	61,3	3	15	<0,001*
Дратівливість	61	91	18	90	0,010
Загальна слабкість	37	54,1	12	60	0,589
Швидка стомлюваність	57	85,1	16	80	0,351
Відмова від статевого акту	49	73,1	17	85	0,040
Болі в попереку	31	46,3	9	45	1,000
Болі над лобком	56	81,8	4	20	<0,001*
Тазові болі	51	76,1	14	70	0,430
Порушення сну	95	70,1	17	85	0,112
Зниження лібідо	51	74,4	13	65	0,421
Зниження працездатності	34	49,6	5	25	0,018

Примітка: * – статистично значущі відмінності.

У більшості жінок переважали скарги на прискорене болісне сечовипускання; різі та печіння в сечовипускальному каналі під час сечовипускання, що загострюються після статевого акту; імперативні поклики до мікцій, що часто зберігаються після акту сечовипускання, сечовипускання малими порціями, збільшення кількості нічних мікцій, болі в попереку, болі над лобком, постійний тягнучий біль різної інтенсивності в ділянці сечового

міхура, уретри, що посилюється під час наповнення сечового міхура і перед настанням менструації.

Також вони відзначали скарги на підвищену стомлюваність і дратівливість, загальну слабкість, зниження працездатності, порушення сну, зниження лібідо, вимушену необхідність відмови від сексуальних стосунків.

До числа найчастіших і найбільш значущих скарг, що їх пред'являють хворі із розладами сечовипускання, пов'язаними із СМ сечового міхура, належать: болі над лоном, у проміжині, в уретрі в спокої та під час статевого акта, дизурія, термінальна гематурія, що періодично з'являється. Так, у спостережуваних нами жінок подібні скарги мали місце у 79 (89,3%) з них. Слід зазначити, що вік хворих, тривалість захворювання і клінічні прояви були порівнянними у відсотковому відношенні в обох групах хворих (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Оцінка суб'єктивних скарг на розлади сечовипускання

Групи хворих	Легка симптоматика (10-14 балів)	Помірна симптоматика (15-19 балів)	Важка симптоматика (понад 20 балів)
I група (n=67)	6 (8,9%)	60 (89,6%)	1 (1,5%)
II група (n=20)	3 (15%)	16 (80%)	1 (5,0%)
Усього	9 (10,3%)	76 (87,4%)	2 (2,3%)

2.3. Характеристика розладів сечовипускання

Для отримання об'єктивної інформації щодо кількості сечовипускань, їх частоти та об'єму виділеної сечі використовували щоденник сечовипускання (табл. 2.8). Пацієнтки самостійно фіксували кількість сечовипускань протягом доби, об'єм виділеної сечі за кожне сечовипускання, наявність імперативних покликів, епізодів підтікання сечі та кількість ужитої рідини. На підставі отриманих даних аналізували середній об'єм сечі,

виділеної за одне сечовипускання, частоту денних і нічних мікцій, а також розраховували функціональний об'єм сечового міхура.

Використання щоденника сечовипускання дозволяло об'єктивізувати ступінь порушень сечовипускання, оцінити вираженість дизуричних проявів та контролювати динаміку клінічних симптомів у процесі лікування.

Таблиця 2.8

Щоденник сечовипускань

П.І.Б. пацієнта: _____					
Дата народження: _____					
Час	Обсяг виділеної сечі (мл)	Підтікання сечі (так, ні)		Нестерпний поклик	Випито рідини
Усього					
Дата заповнення: _____					

Характеристики кількості сечовипускань за добу, частота денного, нічного сечовипускання та функціональний об'єм сечового міхура для хворих першої та другої груп у табл. 2.9. У спостережуваних нами жінок, які страждають на СМ слизової сечового міхура, середній бал становив $28,1 \pm 3,1$ у першій групі і $26,4 \pm 2,7$ у другій групі. Одним з основних об'єктивних критеріїв стану акту сечовипускання у хворих на хронічний цистит у поєднанні з СМ сечового міхура були показники урофлоуметрії, особливо – максимальна швидкість сечовипускання (Q_{max}). Використовуючи показник Q_{max} , можна оцінити ступінь порушення сечовипускання: (1) за Q_{max} від 18-23 мл/с – легкий ступінь порушення акту сечовипускання; (2) за 15-17 мл/с – середній ступінь порушення акту сечовипускання; (3) за 10-14 мл/с – важкий ступінь порушення.

Таблиця 2.9

Характеристики кількості сечовипускань за добу, частота денного, нічного сечовипускання та середньоефективний об'єм сечового міхура

Показник	I група (n=67)	II група (n=20)	Порівняння груп, p (критерій Манна-Вітні)
Кількість сечовипускань за добу	10,84 ± 3,4	11,54 ± 2,1	>0,05
Частота денного сечовипускання	9,04 ± 2,7	8,8 ± 1,8	>0,05
Частота нічного сечовипускання	1,83 ± 4,3	2,73 ± 1,1	<0,05*
Функціональний об'єм сечового міхура, мл	128,24 ± 21,2	126,4 ± 18,4	>0,05

Примітка: * – статистично значущі відмінності

Виявилося, що нормальною максимальна об'ємна швидкість сечовипускання була у 12 (14,1%) хворих, а порушеною у 75 (85,9%). При цьому мав місце легкий ступінь порушення сечовипускання у 18 (25%), а у 57 (75%) – середній ступінь порушення сечовипускання.

У таблиці 2.10 наведено середні значення максимальної швидкості сечовипускання у жінок із хронічним СМ сечового міхура.

Таблиця 2.10

Середні значення максимальної швидкості сечовипускання у хворих із розладами сечовипускання

Групи хворих	Qmax, мл/с	Порівняння груп, p (критерій Манна-Вітні)
I група (n=67)	17,4 ± 1,8 мл/с	<0,05*
II група (n=20)	18,2 ± 1,3 мл/с	

Примітка: * – статистично значущі відмінності

Комплексне уродинамічне дослідження було виконано 72 (83,7%) жінкам. Показаннями до його проведення були розлади сечовипускання, що проявлялися дизурією, нічними покликами до сечовипускання та явищами підтікання сечі. Усі уродинамічні дослідження проводили за стандартною

методикою із використанням уродинамічного комплексу Aquarius фірми Laborie.

До початку лікування загострення хронічного циститу було діагностовано у 14 (20,9%) хворих першої групи та у 4 (20%) пацієнток другої групи, тоді як відсутність запальних змін у сечовому міхурі відзначали у 53 (79,1%) та 16 (80%) хворих відповідно (табл. 2.11). Виявлення в осаді сечі понад 10 лейкоцитів розцінювали як ознаку активного запального процесу та загострення хронічного циститу. Усім жінкам, у яких було діагностовано хронічний цистит у стадії загострення, проводили відповідну антибактеріальну терапію.

Таблиця 2.11

Розподіл хворих за ступенем активності запального процесу

Групи хворих	Хронічний цистит у стадії загострення	Хронічний цистит поза загостренням
I група (n=67)	14 (20,9%)	53 (79,1%)
II група (n=20)	4 (20%)	16 (80%)

Примітка: відмінності між групами статистично не значущі: $p=0,823$ (точний критерій Фішера).

2.4. Лабораторна діагностика

До комплексу лабораторних обстежень, включених у дисертаційне дослідження, входили: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження сечі та цитологічне дослідження сечового осаду (уроцитограма). Виявлення в осаді сечі понад 10 лейкоцитів інтерпретували як ознаку наявності активного запального процесу. Посів сечі на флору проводили тричі з метою визначення ступеня мікробіологічного обсеменіння сечі та чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Діагностично значущою вважали контамінацію понад 10^3 КУО/мл.

Під час піхвового огляду у всіх жінок здійснювали забір матеріалу з цервікального каналу та уретри для подальшого мікроскопічного дослідження і дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Пацієнткам рекомендували протягом двох тижнів до проведення дослідження не застосовувати антибактеріальні препарати, за добу до забору матеріалу утримуватися від статевих контактів, а також протягом трьох годин перед процедурою не проводити гігієнічних процедур та не мочитися.

Методика забору матеріалу передбачала отримання мазків із цервікального каналу, піхви та сечовипускального каналу для мікроскопічного дослідження і ПЛР-аналізу. Забір матеріалу здійснювали універсальним зондом, обережно збираючи виділення, що накопичилися в просвіті відповідних органів, без пошкодження слизової оболонки. Отриманий матеріал наносили на предметне скло для подальшого мікроскопічного дослідження, при цьому виділення з кожного відділу сечостатевої системи розміщували у відповідних ділянках скла.

Для проведення ПЛР-дослідження робочу частину зонда з досліджуваним матеріалом відрізали або обламували та поміщали в одноразову пробірку з консервувальним розчином. У випадках використання ложки Фолькмана робочу частину інструмента споліскували у консервувальному розчині, який містився в одноразовій пробірці.

У лабораторії мазки забарвлювали спеціальними барвниками, висушували та досліджували під мікроскопом, оцінюючи кількість слизу, клітин, а також кількість і вид мікроорганізмів (бактерій, грибів, найпростіших). Результати дослідження вносили до бланка аналізу, де характеристики виділень із цервікального каналу, піхви та уретри позначали відповідно літерами С, V та U.

За допомогою бактеріоскопії мазків виявляли неспецифічні запальні процеси (вагініт, кольпіт, цервіцит), спричинені активацією умовно-

патогенної флори, а також гонорею, трихомоніаз, кандидоз, гарднерельоз, бактеріальний вагіноз і хламідіоз.

Метод полімеразної ланцюгової реакції ґрунтується на визначенні у досліджуваному матеріалі специфічних ділянок генетичної інформації певного мікроорганізму серед великої кількості інших фрагментів ДНК. ПЛР є циклічним триетапним процесом, що включає денатурацію, відпал праймерів та синтез ДНК (полімеризацію). Отриману кількість синтезованої ДНК ідентифікували методом імуноферментного аналізу або електрофорезу. За допомогою цієї методики у пацієнток визначали наявність HPV, Herpes simplex virus, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* та *Ureaplasma urealyticum*.

Кожній пацієнтці, включеній у дослідження, проводили цитологічний аналіз осаду сечі до та після лікування. Для цитологічного дослідження осаду сечі (уроцитограми) використовували ранкову порцію сечі, отриману стерильним катетером. Сечу ретельно перемішували, після чого 10 мл матеріалу поміщали в центрифужну пробірку та центрифугували протягом 10 хвилин зі швидкістю 2000 об/хв. Надосадову рідину зливали, а з осаду готували нативний препарат.

Препарат являв собою мазок із осаду сечі, який фіксували та забарвлювали за методом Лейшмана. Мазок висушували на повітрі, протягом трьох хвилин забарвлювали барвником-фіксатором Лейшмана, після чого промивали водою та переносили в основний барвник, що містив 30 мл еозину, 40 мл азуру та 70 мл дистильованої води, на 30–40 хвилин.

У нормі в осаді сечі можна виявити п'ять типів клітин: проміжні, базальні, без'ядерні, ороговілі базофільні та ороговілі ацидофільні клітини. У сечі жінок, отриманій без катетеризації, клітини плоского епітелію можуть виявлятися постійно. Самі по собі клітини плоского епітелію не мають суттєвого діагностичного значення, однак при виявленні їх пластового розташування в сечі, отриманій катетером, необхідно виключати наявність

метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Для дисертаційного дослідження найбільше значення мала наявність або відсутність в осаді сечі клітин ороговілого плоского епітелію.

2.5. Статистична обробка матеріалу

Для аналізу клінічного, інструментального та лабораторного обстеження, анкетування хворих, а також зміни цих параметрів під час лікування та опрацювання даних використовували статистичні методи Excel 2013. Як описові статистики для кількісних показників було використано середнє і середньоквадратичне відхилення (у вигляді $M \pm t$), для порядкових і номінальних змінних наведено частоти і процентні співвідношення. Для порівняння груп між собою за кількісними і порядковими ознаками застосовували критерій Манна-Вітні, для порівняння різних вимірювань для однієї групи використовували критерій Вілкоксона. Для номінальних змінних було побудовано таблиці спряженості та застосовано точний критерій Фішера.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА СКВАМОЗНОЇ МЕТАПЛАЗІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА

3.1. Уретроцистоскопія з біопсією зон сквамозної метаплазії оболонки сечового міхура

Основним методом діагностики сквамозної метаплазії (СМ) сечового міхура є уретроцистоскопія, яка дозволяє оцінити стан слизової оболонки сечового міхура, локалізацію та поширеність патологічних змін. Ендоскопічне дослідження виконували під місцевою або внутрішньовенною анестезією залежно від клінічного стану пацієнтки. Для дослідження використовували операційний цистоскоп фірми К. Storz 16 Fr. Після обробки зовнішнього отвору уретри розчином фурациліну 1:5000 в уретру вводили препарат «Катеджель», а через 5 хвилин цистоскоп проводили через уретру в порожнину сечового міхура.

Після видалення залишкової сечі визначали її кількість та заповнювали сечовий міхур стерильним розчином. Під час цистоскопії оцінювали ємність сечового міхура, характер судинного малюнка, наявність гіперемії, білуватих бляшок, ділянок лейкоплакії та інших патологічних змін слизової оболонки. Особливу увагу приділяли локалізації зон СМ відносно трикутника Льюто, шийки сечового міхура та вічок сечоводів (рис. 3.1-3.3).

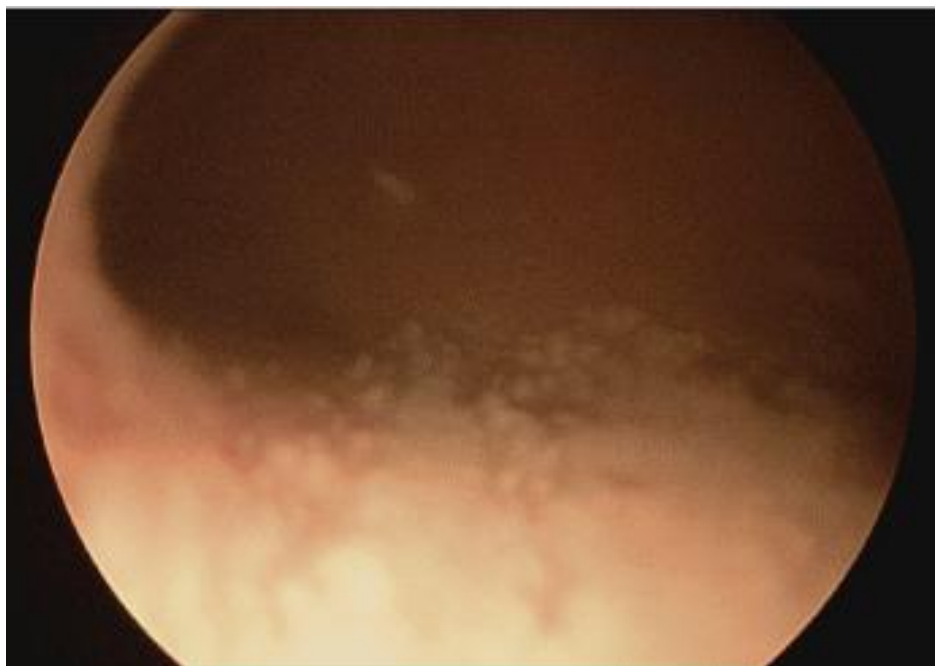


Рис. 3.1. Цистоскопічна картина сквамозної модуляції слизової сечового міхура.

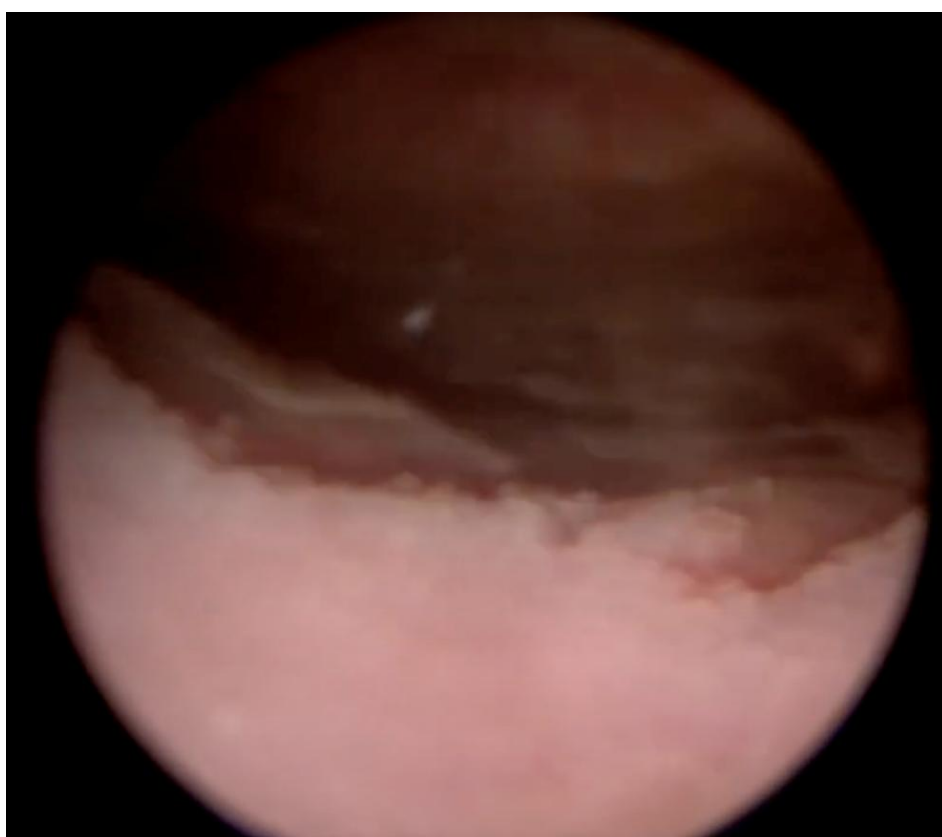


Рис. 3.2. Цистоскопічна картина сквамозної метаплазії сечового міхура.

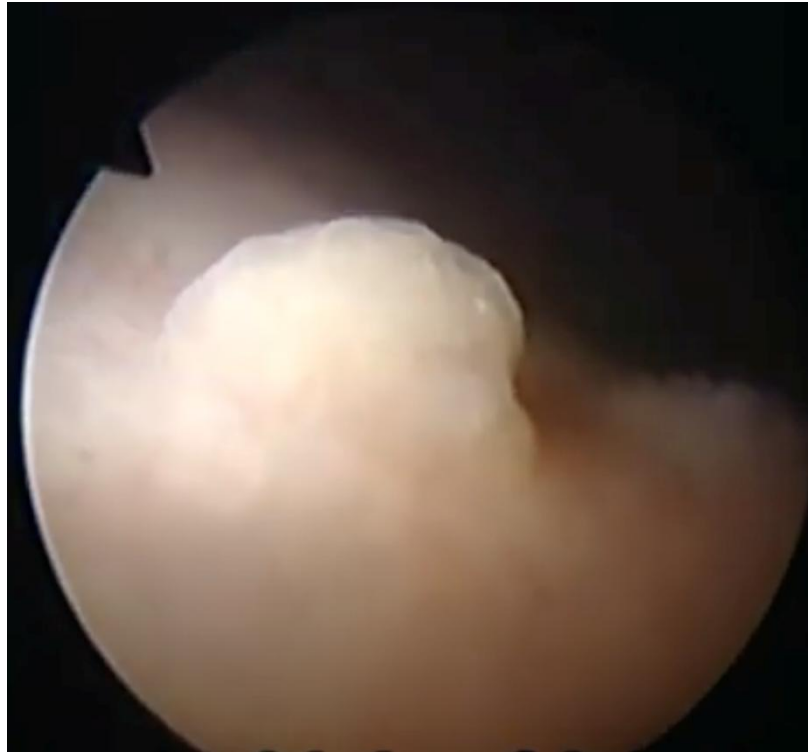


Рис. 3.3. Цистоскопічна картина кератинізуючої сквамозної метаплазії сечового міхура.

У канал цистоскопа вводили біопсійні щипці та виконували щипкову рандомну біопсію зон СМ сечового міхура в ділянках ураження (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Щипкова біопсія зон сквамозної метаплазії сечового міхура.

Біоптати слизової оболонки сечового міхура досліджували за допомогою стандартних методик. Отримані тканини фіксували в 10% розчині формаліну з подальшим заливанням у парафін. З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за Ван Гізоном. Для мікроскопічного аналізу використовували оглядовий світловий мікроскоп. Нижче представлено рис. 3.5-3.7 гістологічних препаратів: забарвлення гематоксиліном і еозином.

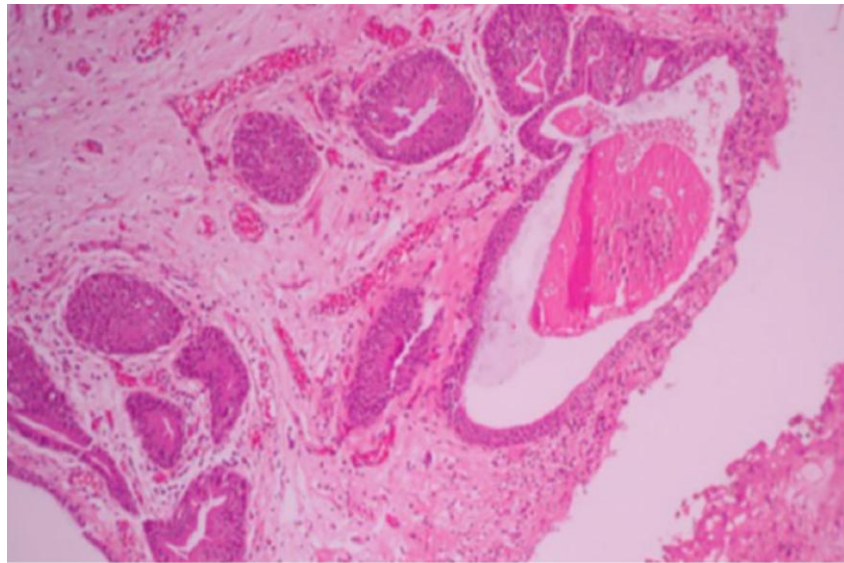


Рис. 3.5. Плоскоклітинна модуляція. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

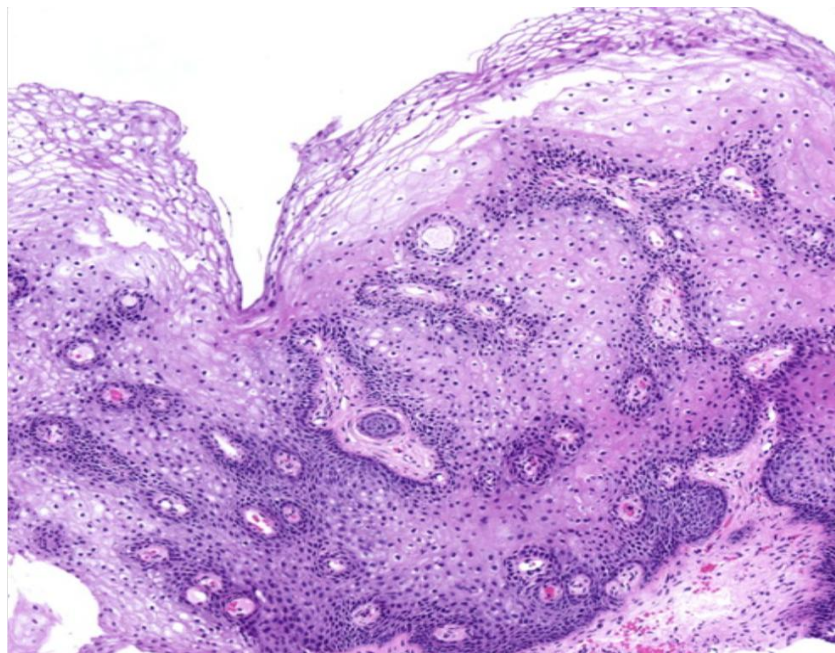


Рис. 3.6. Плоскоклітинна метаплазія. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

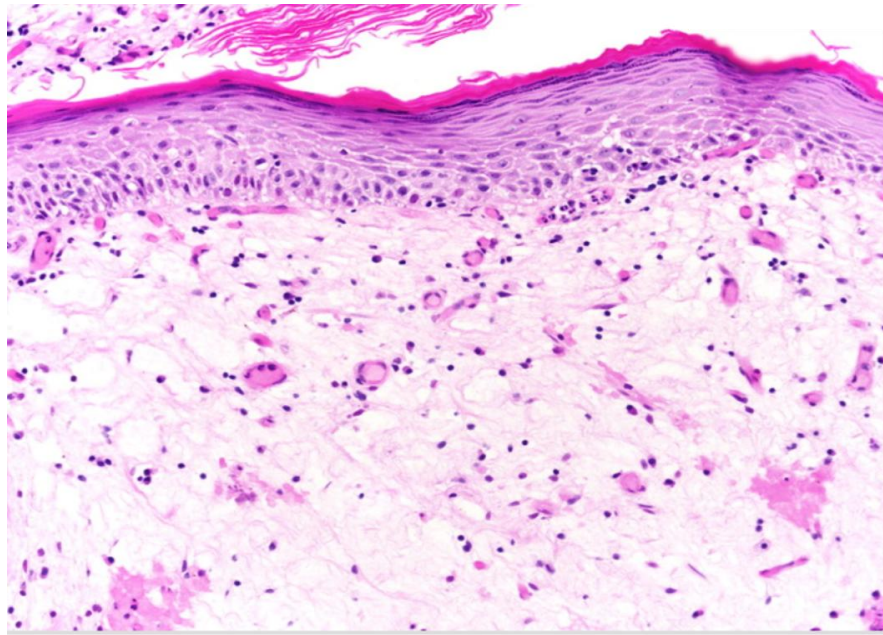


Рис. 3.7. Плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Структурними ознаками СМ сечового міхура були зменшення кількості десмосом, щілинних контактів і гемідесмосом, більш щільне та хаотичне розташування пучків тонофібрил у цитоплазмі парабазальних епітеліоцитів, зниження вмісту глікогену в цитоплазмі проміжних клітин, а також значне накопичення кератогіаліну.

За простої форми СМ (плоскоклітинної модуляції) спостерігалася гіперплазія, що характеризувалася збільшенням кількості шарів ороговілих клітин з овальними або витягнутими ядрами у перехідному епітелії. У шилоподібному шарі виявляли дистрофічні зміни клітин та утворення вакуоль.

Для плоскоклітинної метаплазії було характерним формування папіломатозних виступів (тяжів) у шилоподібному та базальному шарах, які проникали на різну глибину у власну пластинку слизової оболонки сечового міхура.

Для паракератозу характерними були поява ділянок атрофії шилоподібного шару, диспластичні зміни та проліферація клітин базального шару.

3.2. Симптоматика та клінічний перебіг сквамозної метаплазії слизової сечового міхура

Клінічна картина СМ сечового міхура у спостережуваних нами хворих відрізнялася різноманіттям симптомів, які були як загальними, так і місцевими.

Особливості проявів хвороби в кожній хворій та в різний час в одній і тій самій хворій залежали від стадії захворювання та фази активності запального процесу, стану нервової та ендокринної систем, віку хворої та інших чинників

Скарги на болі різної локалізації та інтенсивності пред'являли 84 (96,6%) хворі, які страждали на хронічний рецидивуючий цистит і СМ слизової оболонки сечового міхура. Локалізація болю була досить варіабельною, що нерідко може бути причиною діагностичних помилок.

Інтенсивність болю в спокої була різною: від відчуття тяжкості до вельми сильного, що вимагає приймання анальгетичних препаратів. На інтенсивність його сприйняття впливали не тільки стадія й активність процесу, а й особистісні особливості жінок.

Найчастішою локалізацією у наших хворих виявився біль над зоною сечового міхура. На нього скаржилася 82 (94,3%) хворі, болі в уретрі відзначали 80 (91,9%) хворих, у промежині 76 (87,4%) хворих, тазові болі турбували 64 (73,6%) жінок.

Для багатьох спостережуваних нами хворих на СМ слизової оболонки сечового міхура основними суб'єктивними проявами захворювання були часте сечовипускання, імперативні поклики до сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, збільшення кількості нічних сечовипускань, а також наявність помилкових покликів до сечовипускання. Зазначені порушення могли спостерігатися як окремо, так і в різних поєднаннях між собою, значно погіршуючи повсякденну активність та якість життя пацієнток.

У досліджуваних жінок розлади сечовипускання були виявлені у 97,7% випадків. Найчастішим симптомом була полакіурія, на яку скаржилися 82 пацієнтки, що становило 94,3%. Крім того, значна частина хворих відзначала нічні сечовипускання, ургентні поклики та дискомфорт під час сечовипускання.

Під час оцінки вираженості симптоматики встановлено, що коливання сумарного бала за шкалою оцінки розладів сечовипускання становили від 3 до 34 балів, а середнє значення сумарного бала — $16,3 \pm 3,2$. Помірна симптоматика розладів акту сечовипускання (сума балів від 8 до 19) спостерігалася у більшості пацієток — 74 (85,1%) жінок (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика розладів акту сечовипускання

Сума балів	Кількість хворих	%
0-3	1	1,1%
4-7	7	8,0%
8-11	29	33,3%
12-15	36	41,4%
16-19	9	10,3%
20-25	3	3,4%
26-35	2	2,3%
Усього	87	100,0%

Розлади акту сечовипускання спостерігалися в обох групах пацієток і були одним із провідних клінічних проявів захворювання. Так, у хворих першої групи порушення сечовипускання виявляли у 65 (94,0%) із 67 жінок, тоді як у хворих другої групи вони спостерігалися у всіх 20 (100%) пацієток. Найчастіше розлади проявлялися прискореним сечовипусканням, імперативними покликами, відчуттям неповного випорожнення сечового міхура та ніктурією.

За результатами урофлоуметрії встановлено, що нормальна максимальна об'ємна швидкість сечовипускання відзначалася лише у 12 (13,8%) хворих, тоді як у 75 (86,2%) пацієток виявлено порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів. При цьому легкий ступінь порушення акту сечовипускання мав місце у 19 (21,8%) жінок, а середній ступінь порушення — у 68 (78,2%) пацієток (табл. 3.2). Отримані результати свідчать про високу частоту функціональних порушень нижніх сечових шляхів у хворих на СМ слизової оболонки сечового міхура.

Таблиця 3.2

Характеристика ступеня порушення акту сечовипускання за критерієм максимальної об'ємної швидкості (Q_{\max}) до лікування

Групи обстежених хворих	Число обстежених	Q_{\max} (мл/с)			
		Понад 25 норма	18-23 легкий ступінь	15-17 середня ступінь	Менше 14 важкий ступінь
I група	67 (77,0%)	9 (10,3%)	15 (17,3%)	43 (49,4%)	-
II група	20 (23,0%)	3 (3,5%)	4 (4,5%)	13 (15,0%)	-
Усього	87 (100%)	12 (13,8%)	19 (21,8%)	56 (64,4%)	-

3.3. Комплексне уродинамічне обстеження

У зв'язку з наявністю розладів сечовипускання, що проявлялися дизурією, нічними покликами до сечовипускання та явищами підтікання сечі, більшості пацієток — 72 жінкам — було виконано комплексне уродинамічне дослідження (КУДД). Проведення КУДД дозволило об'єктивно оцінити функціональний стан нижніх сечових шляхів, визначити характер уродинамічних порушень та ступінь їх вираженості.

За результатами проведеного дослідження всі пацієтки були розподілені на три групи залежно від виявлених уродинамічних змін. До

першої групи увійшли 32 (44,4%) пацієнтки, у яких під час КУДД уродинамічних порушень не виявлено. Другу групу склали 26 (36,1%) хворих, у яких при уродинамічному дослідженні визначалося ізольоване підвищення сенсації до наповнення сечового міхура, що свідчило про підвищену чутливість уротелію та функціональні зміни накопичувальної функції сечового міхура. До третьої групи було віднесено 14 (19,5%) пацієнток, у яких часте сечовипускання супроводжувалося гіперактивними скороченнями сечового міхура. У даній категорії хворих відзначалися найбільш виражені симптоми порушення накопичувальної функції нижніх сечових шляхів. Результати дослідження наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Результати комплексного уродинамічного дослідження

Показник	Здорові пацієнтки, n=15	Відсутність порушень УД, n=32	Підвищення сенсації, n=26	ГАСМ, n=14
Цистометричний об'єм, мл	298,21 ± 16,45	281,49 ± 13,21*	157,24 ± 14,32	128,06 ± 9,05
Перше відчуття поклику	102,51 ± 17,32	94,25 ± 13,21*	77,11 ± 9,49	64,18 ± 7,33
Нормальний поклик	191,29 ± 16,74	188,97 ± 17,48*	107,71 ± 16,04	95,79 ± 8,21
Максимальний поклик	284,21 ± 12,70	245,05 ± 18,31*	151,62 ± 18,48	110,79 ± 14,26
Наявність гіперактивних скорочень	Ні	Ні	Ні	Так
Кількість гіперактивних скорочень	0	0	0	1-4
PdetQmax, смН ₂ О	44,21 ± 9,31	43,27 ± 8,04*	41,85 ± 9,05*	45,37 ± 7,94*
Pmax	53,29 ± 6,87	68,04 ± 9,07*	64,21 ± 11,02*	61,74 ± 6,18*
Qmax	25,34 ± 3,02	18,15 ± 2,94	21,78 ± 3,05	26,26 ± 4,63*

Примітки: * відмінності з контрольною групою відсутні, $p > 0,05$, в інших випадках відмінності достовірні, $p < 0,05$

З даних, наведених у таблиці, видно особливості уродинамічних показників у деяких пацієнток з СМ сечового міхура. У контрольній групі цистометричний об'єм склав в середньому $298,21 \pm 16,45$ мл. За відсутності уродинамічних

порушень цей показник становив $94,49 \pm 13,21$ мл, в той час як у пацієнтів з явищами підвищеної сенсації величина цього показника становила $157,24 \pm 14,32$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$). У жінок з явищами ГАСМ цей показник був ще нижчим і становив $128,06 \pm 9,05$ мл ($p > 0,05$).

Перше відчуття поклику, виникало у пацієнтів контрольної групи при об'ємі $102,51 \pm 17,32$ мл. За відсутності порушень сечовипускання цей показник становив $94,25 \pm 13,2$ мл, достовірно не відрізняючись від такого в контрольній групі. При підвищенні сенсації величина цього показника становила в середньому $77,11 \pm 9,49$ мл, а при явищах ГАСМ у пацієток зі СМ сечового міхура була ще меншою – $64,18 \pm 7,33$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$).

Нормальний поклик на сечовипускання в контрольній групі відзначений при наповненні міхура до $191,29 \pm 16,74$ мл. При відсутності уродинамічних порушень на тлі СМ сечового міхура у пацієток, даний показник досягав $188,97 \pm 17,48$ мл (відмінності відсутні, $p > 0,05$). У пацієток з підвищеною сенсацією на тлі СМ, нормальний поклик відзначений при наповненні сечового міхура до $107,71 \pm 16,04$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$), а при наявності ГАСМ нормальний поклик відзначений також при достовірно меншому наповненні – до $95,79 \pm 8,21$ мл ($p < 0,05$).

Максимально сильний поклик у контрольній групі мав місце при наповненні сечового міхура до $284,21 \pm 12,70$ мл. За відсутності уродинамічних порушень величина цього показника склала $245,05 \pm 18,3$ мл, тобто достовірно не відрізнялася від контрольної групи ($p > 0,05$).

При наявності гіперсенсації максимальний поклик відзначений при наповненні міхура до $151,62 \pm 18,48$ мл (відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$), а за наявності гіперактивних скорочень значення показника складало $110,79 \pm 14,26$ мл і було достовірно меншим ($p < 0,05$). Необхідно відзначити, що у пацієток відзначено від 1 до 4 гіперактивних скорочень детрузора при наповненні сечового міхура, з

амплітудою від 15 до 36 см H₂O. У той же час, показники дослідження тиск-потік не виявили суттєвих відхилень від даних контрольної групи. Такі показники, як PdetQmax (детрузорний тиск під час максимального потоку сечі), максимальний тиск під час сечовипускання (Pmax) не відрізнялися від даних у контрольній групі (рис. 3.8).

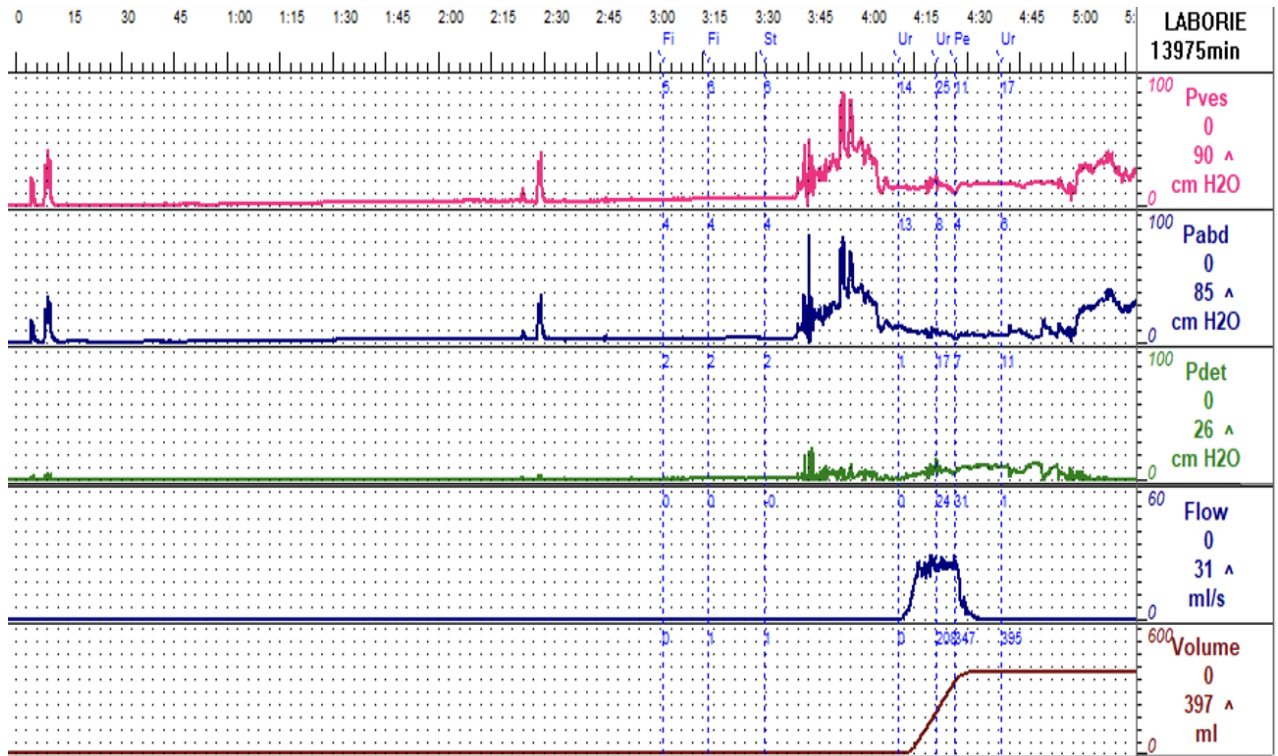


Рис. 3.8. Уродинамічне дослідження у пацієнти 38 років зі СМ слизової облонки сечового міхура.

Під час комплексного уродинамічного дослідження цистометричний об'єм сечового міхура становив 390 мл при швидкості наповнення 50 мл/хв. Перший поклик до сечовипускання виникав при наповненні сечового міхура до 194 мл, нормальний поклик — при 282 мл, сильний поклик — при 290 мл. Отримані показники свідчили про збережену накопичувальну функцію сечового міхура та його достатню адаптаційну здатність під час наповнення.

Сечовий міхур був комплаєнтним, ознак детрузорної гіперактивності під час дослідження не виявлено. Максимальна швидкість сечовипускання (Qmax) становила 31 мл/хв, максимальний детрузорний тиск (Pdetmax) — 17 см H₂O, а детрузорний тиск при максимальній швидкості потоку сечі (PdetQmax) — 7

см Н₂О. Залишкова сеча після сечовипускання була відсутня. Таким чином, уродинамічних ознак порушення акту сечовипускання у даної пацієнтки не виявлено (рис. 3.9).

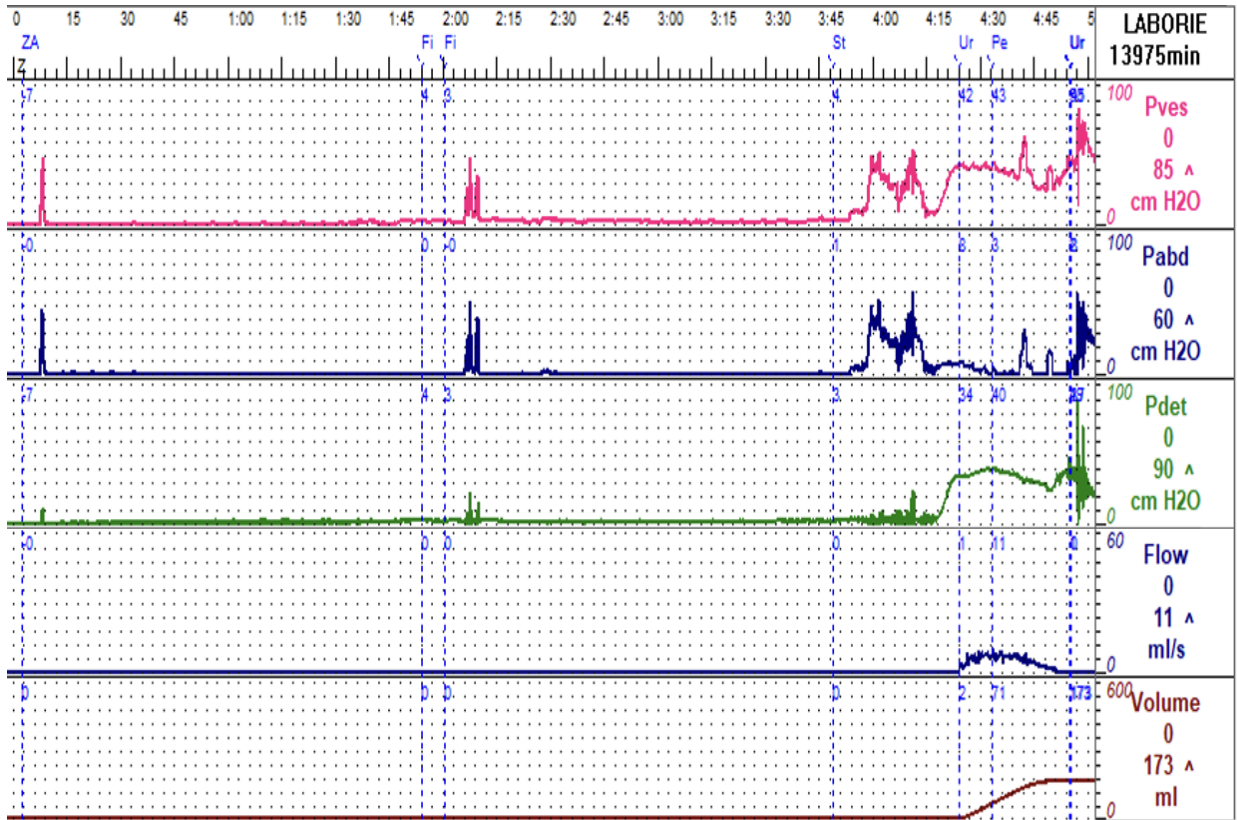


Рис. 3.9. Уродинамічне дослідження у пацієнтки 54 років зі СМ слизової облонки сечового міхура.

Під час комплексного уродинамічного дослідження цистометричний об'єм сечового міхура становив 164 мл при швидкості наповнення 50 мл/хв, що свідчило про зниження резервуарної функції сечового міхура. Перший поклик до сечовипускання виникав уже при наповненні сечового міхура до 84 мл, нормальний поклик — при 102 мл, а сильний поклик — при 164 мл, що вказувало на підвищену чутливість рецепторного апарату сечового міхура та ранню появу покликів до сечовипускання.

Сечовий міхур залишався комплаєнтним, мимовільних скорочень детрузора під час дослідження не відзначалося. Максимальна швидкість

сечовипускання (Q_{\max}) становила 11 мл/хв, що свідчило про зниження ефективності сечовипускання.

Максимальний детрузорний тиск ($P_{\det\max}$) становив 40 см H_2O , а детрузорний тиск при максимальній швидкості потоку сечі ($P_{\det Q_{\max}}$) — 34 см H_2O . Після сечовипускання визначалась залишкова сеча в об'ємі 35 мл (рис. 3.10). Отримані результати уродинамічного дослідження відповідали гіперсенситивній гіперактивності сечового міхура з явищами помірно вираженої інфравезикальної обструкції.

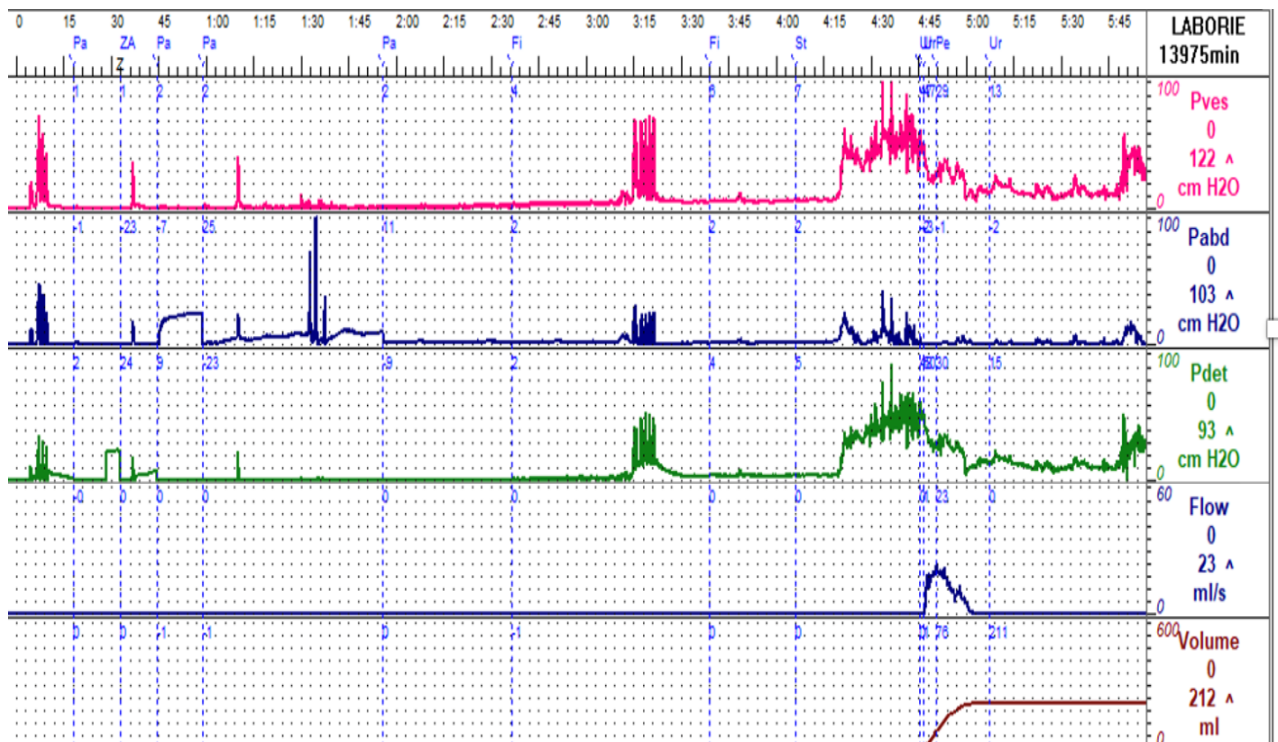


Рис. 3.10. Уродинамічне дослідження у пацієнтки 47 років зі СМ слизової облонки сечового міхура.

Цистометричний об'єм – 170 мл. Швидкість наповнення 50 мл/хв. Перший поклик при наповненні сечового міхура до 74 мл, нормальний поклик при наповненні до 92 мл, сильний поклик при наповненні 170 мл. Мимовільні скорочення детрузора відзначаються як під час наповнення (фазова гіперактивність), так і під час відчуття сильного позову на сечовипускання (термінальна гіперактивність). Q_{\max} 23 мл/хв. $P_{\det\max}$ 30 см H_2O . $P_{\det Q_{\max}}$ 26 см H_2O . Залишкової сечі немає.

Гіперактивний сечовий міхур. Таким чином, проведення комплексного уродинамічного дослідження, яке включає як неінвазивні, так і інвазивні компоненти, дозволяє уточнити як тяжкість, так і природу порушень сечовипускання та призначити, у випадку необхідності, додаткове лікування (див. нижче у відповідному розділі).

3.4. Характеристика збудників інфекцій

Нині загально визнано роль уrogenітальної інфекції (хламідії, мікоплазми, уреapлазми, трихомонадні, гонококи), що передається статевим шляхом, у патогенезі СМ сечового міхура.

За даними нашого дослідження, під час посіву сечі у 38 (43,7%) хворих виявлено ріст кишкової палички до 10^3 КУО/мл, у 5 (5,7%) – ріст епідермального стафілокока до 10^5 КУО/мл, у 9 (10,3%) – одиничний ріст кокової флори, у 6 (6,9%) жінок – клебсієла, у 1 (1,1%) – протей. У 28 (32,2%) жінок мікрофлору виділено не було. Видова характеристика мікрофлори сечі до лікування представлена в табл. 3.4.

Під час дослідження мазків з уретри методом полімеразної ланцюгової реакції ми виявили, що більш ніж у половини хворих виявлено хоча б одну інфекцію, що передається статевим шляхом. Найчастіше бактерії перебували в асоціації одна з одною, найпоширенішим було поєднання двох інфекцій: 20,4% – у першій групі та 20% у другій групі. Поширеність моно- і мікст-інфекції за результатами дослідження зішкрібків з уретри у жінок із СМ сечового міхура представлена в табл. 3.5. Відмінності між групами статистично незначущі: $p = 0,295$ (точний критерій Фішера).

Таблиця 3.4

Видова характеристика мікрофлори сечі до лікування

Мікроорганізми	І група n=67		ІІ група n=20		Порівняння груп, р (точний критерій Фішера)
	Абс.	%	Абс.	%	
Мікрофлора не висівалася	22	32,8	6	30,0	0,848
<i>E.Coli</i>	29	43,3	9	45,0	0,591
<i>Staphylococcus spr.</i>	4	6,0	1	5,0	0,686
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,5	-	-	1,000
<i>Klebsiela spr.</i>	5	7,5	1	5,0	0,402
<i>Streptococcus</i>	6	9,0	3	15,0	0,542
Усього	67	100,0	20	100,0	-

Таблиця 3.5

**Поширеність моно- і мікст-інфекції за результатами дослідження
зіскрібків з уретри до лікування**

Моно-/мікст- інфекція	І група n=67		ІІ група n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
Одна інфекція	25	37,3%	7	35,0%
Дві інфекції	14	20,9%	6	30,0%
Три інфекції	5	7,5%	1	5,0%
Чотири інфекції	1	1,5%	-	-
Усього	45	67,2%	14	70,0%

У табл. 3.6 відображено характеристику аналізу мазків з уретри методом полімеразної ланцюгової реакції до лікування.

Таблиця 3.6

Характеристика аналізу мазків з уретри у обстежених пацієнток до лікування

Мікроорганізми	І група n=67		ІІ група n=20		Порівняння груп, р (точний)
	Абс.	%	Абс.	%	
Не виявлено	22	32,8	10	50,0	0,042*
Mycoplasma genitalium	3	4,5	2	10,0	0,685
Ureaplasma urealiticum	9	13,4	1	5,0	1
Хламідія трахоматіс	2	3,0	-	-	0,576
Candida albicans	1	1,5	1	5,0	1
Простий герпес	1	1,5	-	-	1
ВПЛ	8	11,9	1	5,0	0,572
Trichomonas vaginalis	1	1,5	1	5,0	0,539
Ureaplasma urealiticum+ Chlamidia trachomatis	4	6,0		0,0	0,201
Ureaplasma urealiticum+ ВПЛ	5	7,5	1	5,0	0,363
Ureaplasma urealiticum+ Mycoplasma genitalium	2	3,0	1	5,0	0,657
Ureaplasma urealiticum+ Herpes simplex	1	1,5	1	5,0	0,539
Ureaplasma urealiticum+ Candida albicans	1	1,5	-	-	1
Ureaplasma urealiticum+ Mycoplasma genitalium+ Chlamidia trachomatis	2	3,0	-	-	1
Ureaplasma urealiticum+ Mycoplasma genitalium+ Candida albicans	1	1,5	-	-	1
Ureaplasma urealiticum+ Candida albicans+HPV	2	3,0	1	5,0	0,657
Ureaplasma urealiticum+ Mycoplasma genitalium+ Herpes simplex	1	1,5		0,0	1
Ureaplasma urealiticum+ Mycoplasma genitalium+ Trichomonas vaginalis+ ВПЛ	1	1,5%	-	-	1
Усього	67	100,0	20	100,0	

Примітка. * – статистично значущі відмінності

Під час вивчення даних мікроскопічного аналізу сечі ми отримали, що у 16 (23,9%) жінок першої групи кількість лейкоцитів у сечі не перевищувала 0-3 у полі зору, у 37 (55,2%) жінок цієї ж групи не перевищувала 4-6 у полі зору, у 11 (16,4%) – у межах 7-15 у полі зору, у 2 (3%) – у діапазоні 16-20 у полі зору, а в 1 (1,5%) жінки – понад 21 лейкоцит зі скупченнями. У другій групі результати були такі: у 1 (5%) жінки лейкоцити – 0-3 у полі зору, у 2 (10%) у межах 4-6 у полі зору, у 6 (30%) у діапазоні 7-15 у полі зору, у 8 (40%) жінок лейкоцитурія становила від 16 до 20 у полі зору та у 3 (15%) пацієнток діагностовано велику кількість лейкоцитів [130-133].

У першій групі еритроцитурія виявлена у 14 (20,9%) жінок, а протеїнурія у 7 (10,4%). У другій групі під час обстеження в 6 (30,0%) жінок виявлено еритроцитурію, а в 4 (20,0%) протеїнурію. Ці результати відображено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Оцінка мікроскопічного дослідження сечі до лікування

Характеристика сечового осаду	I група (n=67)	II група (n=20)
Лейкоцитурія		
0-3	16 (23,9%)	1 (5,0%)
4-6	37 (55,2%)	2 (10,0%)
7-15	11 (16,4%)	6 (30,0%)
16-20	2 (3,0%)	8 (40,0%)
Понад 21	1 (1,5%)	3(15,0%)
Еритроцитурія		
Більше 3-х у полі зору	14 (20,9%)	3 (15,0%)
Протеїнурія		
Білок понад 0,033г/л	7 (10,4%)	4 (20,0%)

Примітка. Відмінності між групами статистично не значущі

Під час оцінки цитологічного дослідження сечового осаду – уроцитограми – було отримано, що у 130 (95%) жінок першої групи та у 40

(100%) жінок другої групи було виявлено клітини плоского зроговілого епітелію у великій кількості, що відображено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Оцінка цитологічного аналізу сечового осаду (уроцитограми) до лікування

Дані цитологічного дослідження	I група (n=67)	II група (n=20)
Клітини ороговілого плоского епітелію у великій кількості	62 (92,5%)	20(100%)
Клітини плоского епітелію (од. у полі зору)	5 (7,5%)	-
Усього	67 (100%)	20(100%)

Примітка. Відмінності між групами статистично не значущі: $p=0,352$ (точний критерій Фішера)

3.5. Дані цистоскопічної картини слизової сечового міхура

При проведенні цистоскопії основним завданням було визначення локалізації, кількості та розмірів бляшок СМ. Залежно від розмірів ділянок сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура виділяли п'ять груп: ураження розміром до 0,5 см, від 0,6 до 1,0 см, від 1,1 до 1,5 см, від 1,6 до 2,0 см та понад 2,1 см. Отримані дані наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Розміри бляшок сквамозної метаплазії

Групи хворих		Цитоскопічна картина слизової МП					Усього
		до 0,5 см	0,6-1,0 см	1,1-1,5 см	1,6-2,0 см	більше 2,1 см	
I група	Абс.	16	27	9	8	7	67
	%	23,9%	40,3%	13,4%	11,9%	10,4%	100,0%
II група	Абс.	3	11	5	0	1	20
	%	15,0%	55,0%	25,0%	0,0%	5,0%	100,0%
Усього	Абс.	19	38	14	8	8	87
	%	21,8%	43,7%	16,1%	9,2%	9,2%	100,0%

Примітка. Відмінності між групами статистично значущі: $p=0,00014$

Локалізація бляшок СМ була такою (наведена у таблиці нижче).

Таблиця 3.10

Локалізація бляшок сквамозної метаплазії

Групи хворих		Локалізація бляшок				Усього
		Шийка сечового міхура	Область трикутника льєто	Область вічок сечоводів	Шийка сечового міхура і трикутник Льєто	
І група	Абс.	34	16	3	14	67
	%	50,7	23,9	4,5	20,9	100,0
ІІ група	Абс.	11	7	1	1	20
	%	55	35	5	5	100,0
Усього	Абс.	45	23	4	15	87
	%	51,7%	26,4%	4,6%	17,2%	100,0%

Примітка. Відмінності статистично не достовірні: $p=0,034$)

Також оцінювали кількість бляшок зон СМ сечового міхура (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Кількість бляшок сквамозної метаплазії

Групи хворих		Кількість бляшок			Усього
		Одна	Дві	Більше двох	
І група	Абс.	41	17	9	67
	%	61%	25%	13%	100%
ІІ група	Абс.	8	7	5	20
	%	40,0%	35,0%	25,0%	100,0%
Усього	Абс.	49	24	14	87
	%	56,3%	27,6%	16,1%	100,0%

Примітка. Відмінності між групами відсутні: $p=0,607$ (точний критерій Фішера)

Так, одна бляшка діагностована у 41 (61%) жінок першої групи і у 8 (40 другої групи. Два вогнища ураження виявлено у 17 (25%) і 7 (35,0%), більше двох вогнищ у 9 (13%) і 5 (25%) жінок обстежуваних нами груп.

При гістологічному аналізі відмічено: метаплазію уротелію в багатошаровий плоский ороговільний епітелій, дисплазію епітелію та акантоз (у мальпігієвому шарі утворюються потовщення у вигляді відростків, які проникають у власну пластинкусечового міхура на різну глибину) (табл 3.12).

Таблиця 3.12

Зміни слизової оболонки при сквамозній метаплазії

Групи хворих		Морфологічні зміни слизової оболонки МП			
		1 стадія	2 стадія	3 стадія	Усього
		СМ	СМ	СМ	
І група	Кількість хворих	15	31	21	67
	%	22,4%	46,3%	31,3%	100,0%
ІІ група	Кількість хворих	2	11	7	20
	%	10,0%	55,0%	35,0%	100,0%
Усього	Кількість хворих	17	42	28	87
	%	19,5%	48,3%	32,2%	100,0%

Примітка. Відмінності між групами статистично не значущі: $p=0,226$ (точний критерій Фішера)

У хворих першої групи 1 стадію СМ виявлено у 15 (22,4%) жінок, 2 стадію – у 31 (46,3%), 3 стадію – у 21 (31,3%). У хворих другої групи 1 стадія СМ – у 2 (10%), 2 стадія – у 11 (55,0%), а 3 стадія – у 7 (35,0%). Таким чином, у обстежених нами жінок переважали друга і третя стадії СМ. Структура і ступінь вираженості гістологічних ознак також залежала від давності захворювання (табл. 3.13 та табл. 3.14).

Таблиця 3.13

Результати гістологічного дослідження: основна група (n=67)

Тривалість захворювання	Плоскоклітинна модуляція		Плоскоклітинна метаплазія		Плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Від 6 міс. до 12 міс.	9	13,4:	-		_*	
Від 13 міс. до 24 міс.	5	7,5:	11	16,4%		
Від 25 міс. до 36 міс.	-		15	22,4%	17	25,4%
Від 37 міс. до 48 міс.			3	4,5%	2	3,0%
Від 49 міс. до 60 міс.	-		2	3,0%	2	3,0%
Від 61 міс. до 72 міс.	-		-		1	1,5%
Усього	14	20,9%	31	46,3%	22	32,8%

Таблиця 3.14

Результати гістологічного дослідження: група порівняння (n=20)

Тривалість захворювання	Плоскоклітинна модуляція		Плоскоклітинна метаплазія		Плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Від 6 міс. до 12 міс.	2	10,0%	-		-	
Від 13 міс. до 24 міс.	1	5,0%	5	25,0%	-	
Від 25 міс. до 36 міс.	-		4	20,0%	4	20,0%
Від 37 міс. до 48 міс.	-		1	5,0%	2	10,0%
Від 49 міс. до 60 міс.	-		-		1	5,0%
Від 61 міс. до 72 міс.	-		-		0	
Усього	3	15,0%	10		9	

Плоскоклітинна модуляція переважала у пацієток із тривалістю захворювання не більше 2 років. У хворих першої групи плоскоклітинна модуляція була виявлена у 14 (20,9%) жінок, а в другій групі у 3 (15%) жінок.

За тривалості захворювання від 2 до 5 років найчастіше спостерігалася плоскоклітинна метаплазія. У нашому дослідженні вона діагностована у 22 (32,8%) хворих першої групи і 10 (50%) хворих другої групи. У хворих із тривалістю захворювання понад 5 років переважала плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією. У першій групі вона зустрічалася у 43 (31,4%) жінок, а другій групі у 9 (35%) жінок.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [130] Бойко АІ, Щирін ОЛ. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. Здоров'я Чоловіка. 2025;(3):79-84. doi: 10.30841/2786-7323.3.2025.344495.
2. [131] Бойко АІ, Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Вісник Морської Мед. 2024;(3):52-9. doi: 10.5281/zenodo.13889140.
3. [132] Щирін ОЛ, Бойко АІ. Клініко-лабораторна діагностика сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Актуальні Пробл Транспортної Мед. 2024;3(77):98-104. doi: 10.5281/zenodo.13820894.
4. [133] Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. В: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету. 2025 Квіт 04; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 68-70.

РОЗДІЛ 4

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СКВАМОЗНУ МЕТАПЛАЗІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА. ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПОЛЯРНОЇ АБЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СКВАМОЗНУ МЕТАПЛАЗІЮ СЛИЗОВОЇ СЕЧОВОГО МІХУРА

4.1. Принципи консервативного лікування

Лікування хворих на СМ сечового міхура із явищами хронічного рецидивуючого циститу було комплексним і обов'язково передбачало вплив на всі ланки етіології та патогенезу хвороби. Воно має свої особливості залежно від наявності та характеру клінічних проявів і особливостей перебігу хвороби, стадії та фази активності запального процесу в сечовому міхурі, стану імунітету, гормонального балансу, віку пацієнта та інших чинників.

Загальна схема засобів і методів лікування спостережуваних нами хворих першої групи, а також хворих другої групи (вони не піддавалися оперативному лікуванню) була такою:

- Дотримання загального режиму та гігієни статевого життя.
- Антибіотикотерапія 5-7 днів на підставі посіву сечі. Антибактеріальну терапію було призначено 29 (67,8%) пацієнткам.
- Нестероїдні протизапальні препарати, що чинять виражену протизапальну та анальгетичну дію, протягом 21 доби отримували 6 (6,9%) із включених у наше дослідження жінок.
- Протигрибкову терапію препаратом флюканазол 150 мг/добу (за схемою – на 1, 7, 14, 21 день) проводили у 5 (5,7%) пацієнток.
- Альфа-адреноблокатори (тамсулозин 0,4 мг 1 раз на добу, 30 днів), для корекції уродинамічних порушень отримували 24 (27,6%) жінок. При наявності уродинамічно доведеної гіперактивності сечового міхура призначали М-3-блокатори або бета-агоністи нейрорецепторів сечового міхура – 17 (19,5%) жінок.

18 (20,7%) жінок у постменопаузальному періоді з метою корекції гормональних порушень отримували місцеву гормонозамісну терапію.

Усі препарати, що застосовувалися в нашому дослідженні, були спрямовані на відновлення нормального уротелію, поліпшення показників сечовипускання та якості життя пацієнок, а також підвищення ефективності лікування хворих зі сквамозною метаплазією сечового міхура.

Для місцевого лікування у групі порівняння (n=20) проводили інстиляції сечового міхура. Лікувальний розчин вводили в порожнину сечового міхура після його спорожнення через одноразовий катетер. Як лікувальні засоби використовували 1–2% антисептичний розчин коларголу в об'ємі 40 мл, а також комбіновані суміші, що містили антибактеріальний препарат, глюкокортикостероїд та анестетик, загальним об'ємом до 30 мл. Курс лікування становив 10–15 процедур, які проводили через день. Пацієнткам рекомендували утримувати введений розчин у порожнині сечового міхура до 60 хвилин.

4.2. Біполярна абляція сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура

Одним із перспективних напрямів у лікуванні СМ сечового міхура є використання біполярної абляції, яку було застосовано у всіх 67 жінок основної групи. Втручання виконувалися хірургами, які мали великий досвід у техніці трансуретральної резекції. Операцію виконували під внутрішньовенною анестезією. При виконанні операції використовували резектоскоп із постійним потоком промивної рідини виробництва K. Storz із зовнішнім діаметром 26 Fr та біполярним робочим елементом. Хірургічне втручання виконували в режимі біполярної резекції за допомогою електрохірургічних генераторів декількох виробників із потужністю 100 Вт для розрізу та 80 Вт для коагуляції. Для іригації використовували розчин NaCl 0,9% («фізіологічний розчин»).

Після введення резектоскопа до порожнини сечового міхура виконували ініціальний огляд слизової оболонки для ідентифікації уражень, їх розмірів, країв, також отворів сечоводів і шийки сечового міхура (рис. 4.1). Необхідно зауважити, що хірургічному втручанню завжди передувала за 7-10 днів цистоскопія із верифікацією ураження сечового міхура, щипковою біопсією та встановлення морфологічного діагнозу.



Рис. 4.1. Огляд патологічно зміненої слизової оболонки.

У разі наявності вогнищ СМ без кератинізації та розмірів їх до 1 см виконували коагуляцію бляшок без резекції слизової оболонки. Такий метод хірургічного лікування застосовано у 31 хворій першої групи (рис. 4.2).

У разі наявності кератинізуючої сквамозної метаплазії або розмірів ураження більше 1,5 см виконували резекцію патологічно змінених шарів слизової оболонки, іноді комбінуючи із коагуляцією окремих ділянок метаплазії слизової оболонки (рис. 4.3 та рис. 4.4).

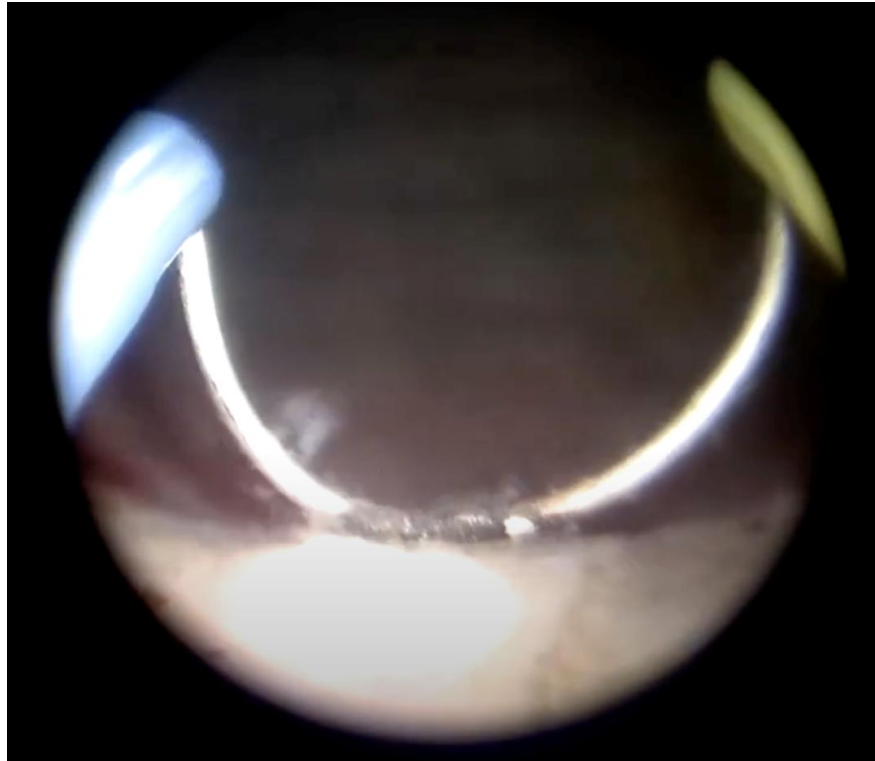


Рис. 4.2. Коагуляція бляшок сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура.

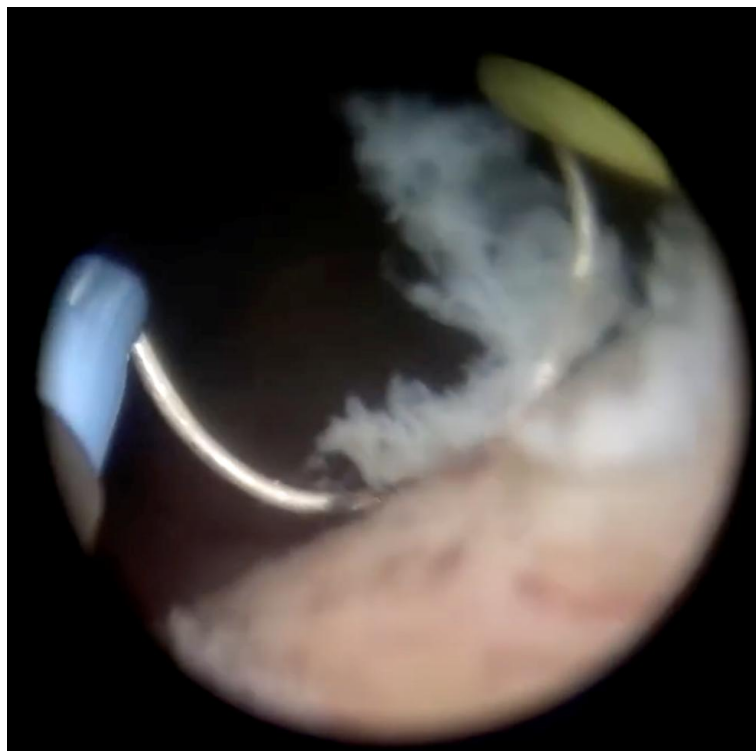


Рис. 4.3. Етап трансуретральної резекції. Коагуляція бляшок сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура.

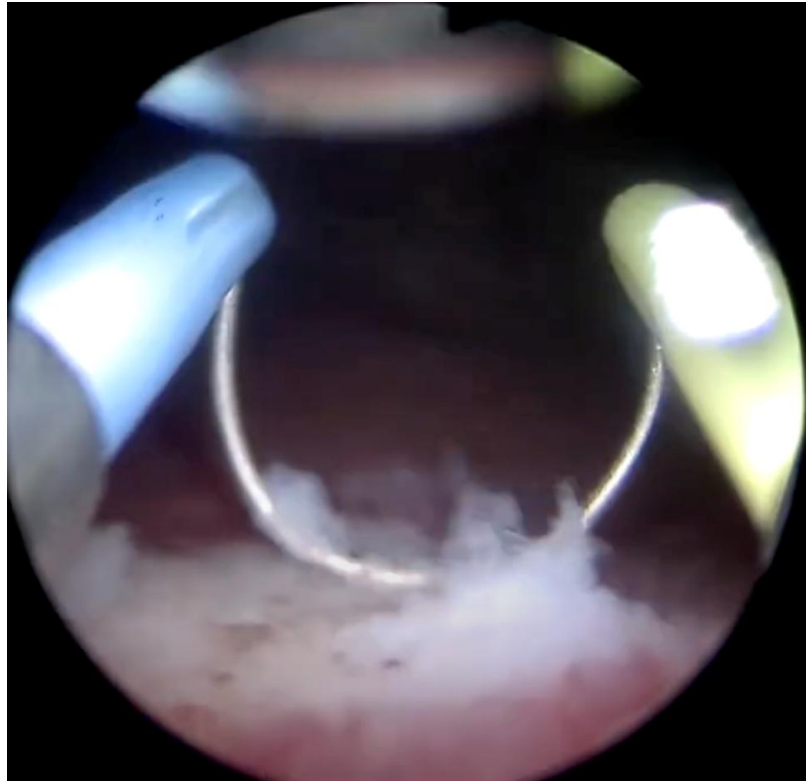


Рис. 4.4. Етап трансуретральної резекції. Коагуляція бляшок сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура.

У разі резекції починали її з латерального краю ураження. Глибина резекції була такою, що дозволяла досягти здорових тканин, загалом не більше 1,5–2 мм. Наприкінці процедури вводили катетер Фолея, який видаляли через 6–8 годин. Знеболювальні препарати призначали на 2–3 доби. Хвору виписували в день процедури.

4.3. Безпосередні результати лікування

У хворих першої групи (n=67) на тлі «стандартної» консервативної терапії використовували оперативне лікування – біполярну трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ-оболонки сечового міхура. У хворих другої групи (n=20) проводили тільки консервативне лікування хронічного циститу без виконання оперативного втручання. У табл. 4.1 наведено строки регресії клінічних проявів дизурії на тлі СМ сечового міхура у хворих першої та другої груп.

Таблиця 4.1

Терміни регресу клінічних проявів під час лікування, доба

Клінічні прояви захворювання	I група (n=67)	II група (n=20)	Порівняння груп, p (критерій Манна-Вітні)
Зникнення болю та печіння в уретрі	4,14 ± 0,7	12,1 ± 0,4	<0,05*
Зникнення дизуричного синдрому	7,24 ± 0,9	15,74 ± 4,3	<0,05*
Зникнення болю над лобком і попереку	6,14 ± 0,1	11,24 ± 0,4	<0,05*
Ліквідація порушення сну	8,94 ± 0,3	17,34 ± 0,2	<0,05*
Зникнення сексуальних розладів	28,34 ± 0,4	57,14 ± 0,3	<0,05*

Виявилось, що біль і печіння в сечовипускальному каналі в більшості хворих першої групи почали зменшуватися з третьої доби і зникали в середньому до $4,1 \pm 0,7$ доби, тоді як у жінок другої групи, які отримували традиційне консервативне лікування без застосування оперативного втручання, біль і печіння в уретрі зникали лише в середньому до $12,1 \pm 0,4$ доби ($p < 0,05$).

Зникнення болю над лобком і попереку у хворих першої групи спостерігалось в середньому на $6,1 \pm 0,1$ добу, а в другій групі – на $11,24 \pm 0,4$ добу ($p < 0,05$). Ліквідація порушення сну у хворих першої групи відзначена на $8,94 \pm 0,3$ добу, а у хворих другої групи – на $17,34 \pm 0,2$ добу ($p < 0,05$).

Поліпшення за основними показниками копулятивної дисфункції (лібідо, диспареунія, оргазм) зафіксоване в першій групі серед тих, хто пред'являв подібні скарги, хворих на $28,3 \pm 0,4$ доби ($p < 0,05$), у другій групі – на $57,1 \pm 0,3$ доби ($p < 0,05$).

4.4. Вплив біполярної трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура на розлади сечовипускання

У спостережуваних нами хворих із СМ сечового міхура до лікування розлади сечовипускання мали місце у 85 (97,7%) зі 87 пацієнтів. У хворих першої групи (67 осіб) припинення або полегшення дизуричних явищ після абляції відмічено у 61 (91%) хворої вже до до $7,2 \pm 0,9$ доби, тоді як у другій групі (20 осіб) під час проведення стандартної консервативної терапії дизуричний синдром зникав лише у 11 (55%) пацієнтів до $15,7 \pm 4,3$ доби ($p < 0,001$).

Якщо до проведеного лікування дизуричний синдром спостерігався у 65 (97%) із 67 хворих першої групи, то після лікування його прояви зберігалися лише у 6 (9%) пацієток ($p < 0,001$). У хворих другої групи дизуричний синдром до лікування був виявлений у 20 (100%) пацієток, тоді як після проведеної терапії — у 9 (45%) хворих ($p < 0,001$).

Отримані результати свідчать про позитивну динаміку клінічних проявів захворювання в обох групах спостереження, однак більш виражений регрес дизуричних симптомів був відзначений саме у пацієток першої групи. При порівнянні результатів лікування встановлено, що частка хворих із збереженням дизуричного синдрому після лікування у першій групі була статистично значуще нижчою, ніж у другій групі ($p < 0,001$, точний критерій Фішера), що свідчить про вищу ефективність застосованого комплексного лікування у пацієток першої групи. Отримані дані наведені в таблиці 4.2.

Час зникнення дизурії у хворих першої групи був у 2 рази меншим ($7,2 \pm 0,9$ доби), ніж у хворих другої групи ($15,7 \pm 4,3$ доби), $p < 0,001$ (критерій Манна-Вітні). Контрольне обстеження хворих для вивчення результатів проводили через 3, 6 і 12 місяців. Результати контрольного обстеження наведено в табл. 4.3

Таблиця 4.2

**Результати впливу трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної
метаплазії слизової оболонки сечового міхура на розлади
сечовипускання**

Групи хворих		Наявність дизуричного синдрому (після лікування)		Усього
		Відсутній	Наявний	
I група	Кількість хворих	61	6	67
	%	91%	9%	100%
II група	Кількість хворих	11	9	40
	%	55%	45%	100%
Усього	Кількість хворих	72	15	87
	%	82,8%	17,2%	100%

Звертають на себе увагу істотне поліпшення акта сечовипускання, зростання максимальної швидкості потоку сечі, збільшення ефективного об'єму сечового міхура, поліпшення якості життя пацієнтів. Так, якщо до лікування сума балів захворювання за Шкалою симптомів тазового болю, імперативного та прискороного сечовипускання (Pelvic pain and urgency/frequency patient symptom score) у хворих першої групи становила $19,3 \pm 3,8$, то після лікування знизилася у 2,1 раза та становила $9,1 \pm 4,9$ бала, а у хворих другої групи знизилася незначною мірою та становила $19,1 \pm 1,7$ балів, тоді як до лікування була $21,4 \pm 3,2$ бала. Різниця статистично значуща ($p < 0,001$), критерій Манна-Вітні.

Також у хворих першої групи після лікування було відзначено суттєве збільшення об'єму сечового міхура. Якщо до лікування максимальний об'єм сечового міхура у хворих цієї групи дорівнював $128,24 \pm 21,2$ мл, то після лікування – $182,1 \pm 25,3$ мл. У хворих другої групи цей показник становив $126,4 \pm 18,4$ мл і $138,3 \pm 21,2$ мл. Різниця статистично значуща ($p < 0,001$, критерій Манна-Вітні). Для порівняння значень показників протягом періодів

спостереження після лікування зі значеннями після лікування всередині кожної групи використовували критерій Вілкоксона.

Таблиця 4.3

Віддалені результати лікування сквамозн

Групи хворих	Терміни обстеження			
	До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Кількість сечовипускань за добу				
I група	10,8 ± 3,5	5,9 ± 1,2* ^д	6,44 ± 2,3 * ^д	7,1 ± 2,6* ^д
II група	11,5 ± 2,1	9,44 ± 1,6* ^д	9,74 ± 2,6* ^д	10,14 ± 1,2* ^д
Кількість нічних сечовипускань				
I група	1,84 ± 1,4	1,14 ± 0,7* ^д	1,34 ± 0,8* ^д	1,24 ± 0,9* ^д
II група	2,74 ± 1,1	1,94 ± 0,9* ^д	2,14 ± 0,7* ^д	2,34 ± 1,1 ^д
Функціональний об'єм сечового міхура (мл)				
I група	192,24 ± 21,2	231,44 ± 19,6* ^д	246,44 ± 23,7* ^д	22,14 ± 25,3* ^д
II група	156,44 ± 18,4	184,34 ± 20,1* ^д	150,34 ± 15,3* ^д	138,34 ± 21,2* ^д
Максимальна швидкість потоку сечі ((Q _{макс} , мл/сек)				
II група	17,44 ± 1,8	25,64 ± 5,8* ^д	23,14 ± 3,9* ^д	24,64 ± 4,2* ^д
II група	18,24 ± 1,3	20,34 ± 0,9* ^д	19,14 ± 1,1* ^д	19,04 ± 0,7* ^д

Примітки. * – статистично значущі відмінності стосовно значень до лікування ($p < 0,05$, критерій Вілкоксона). ^д – статистично значущі відмінності між групами на момент вимірювання ($p < 0,05$, критерій Манна-Вітні)

Для порівняння груп між собою за кожним показником на кожен момент часу застосовували критерій Манна-Вітні. В обох групах значення всіх показників на кожному вимірі після лікування статистично значуще відрізняються від значень до лікування ($p < 0,05$), за винятком кількості нічних сечовипускань через 12 місяців у групі порівняння, де відмінності статистично не значущі ($p > 0,1$). Під час порівняння груп між собою відмінності були статистично значущими за всіма показниками на кожному вимірі ($p < 0,05$), за

винятком кількості сечовипускань за добу і середньоефективного об'єму сечового міхура на вимірі до лікування ($p > 0,1$) [130-133].

4.5. Вплив біполярної трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура на больовий синдром

На болі різної локалізації та інтенсивності скаржилися до лікування 84 (94,3%) жінки, які страждали на СМ сечового міхура – 64 (95,5%) жінки в першій групі і 20 (100%) хворих у другій групі. На третю – п'яту добу після оперативного лікування (у середньому до $4,14 \pm 0,7$ доби) у 63 (94%) жінок першої групи відзначено зникнення або значне зменшення больового синдрому. Під час видалення неповноцінної зони СМ-оболонки сечового міхура відбувається зниження подразнювальної дії компонентів сечі і тим самим настає зниження больових відчуттів. Так, болі в надлобковій ділянці до лікування турбували 56 (83,6%) хворих першої групи, а після біполярного трансуретрального втручання зон СМ сечового міхура тільки – 2 (2,9%), тазові болі – 51 (76,1%) пацієнтку та 2 (2,9%) після операції, болі під час статевого акту – 49 (84%) осіб та 4 (5,9%), болі в поперековій ділянці – 31 (46,3%) пацієнтка та 5 (7,5%), болі та різі в сечовипускальному каналі відзначали 65 (95,1%) жінок, а після проведеного оперативного лікування тільки 3 (4,5%) хворих відповідно. Різниця статистично високо достовірна ($p < 0,001$). Дані відображені в табл. 4.4. У хворих другої групи, які отримували стандартну консервативну терапію, до початку лікування больовий синдром відзначався у всіх пацієнток.

Таблиця 4.4

Результати впливу абляції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура на больовий синдром

Симптоми	Групи хворих	До лікування	Через 3 міс. після лікування	Порівняння, р (точний критерій Фішера)		
				Між групами, до лікування	Між групами, через 3 міс. після лікування	Усередині груп, до і після лікування
Болі в надлобковій ділянці	I група (N=67)	56 (83,6%)	2 (2,9%)	0,339	<0,001*	<0,001*
	II група (N=20)	40 (100%)	31 (77,5%)			0,002*
Тазові болі	I група (N=67)	51 (76,1)	2 (2,9%)	0,43	<0,001*	<0,001*
	II група (N=20)	27 (67,5%)	16 (40%)			0,024*
Болі під час статевого акту	I група (N=67)	49 (84%)	4 (5,0%)	0,803	<0,001*	<0,001*
	II група (N=20)	35 (87,5%)	12 (30%)			<0,001*
Болі в поперековій ділянці	I група (N=67)	31 (46,3%)	5 (7,5%)	1	0,001*	<0,001*
	II група (N=20)	18 (45%)	11 (27,5%)			0,162
Болі та різі в уретрі	I група (N=67)	65 (95,1%)	3 (2,1%)	0,128	<0,001*	<0,001*
	II група (N=20)	35 (87,5%)	9 (22,5%)			<0,001*

Такі болі над лобком до лікування турбували 4 (25%) хворих жінок, а після лікування – 3 (5%) осіб, тазові болі – 14 (70%) хворих та 4 (35%) жінок, болі під час статевого акта – 15 (85%) жінок та 6 (30%) осіб, болі в поперековій ділянці – 9 (45%) жінок та 5 (25%) осіб. Дані статистичного аналізу (для порівняння значень показників на моментах часу після лікування зі значеннями після лікування всередині кожної групи використовували критерій Вілкоксона; для порівняння груп між собою за кожним показником на кожному момент часу застосовували критерій Манна-Уїтні) показали, що значно кращі результати лікування отримано в пацієток першої групи, яким проводили абляцію зон СМ оболонки сечового міхура з подальшою консервативною терапією. Під час порівняння груп між собою відмінності були статистично значущими за всіма показниками на кожному вимірі ($p < 0,05$).

4.6. Результати дослідження сечі після проведеного лікування

Через 3 місяці після проведеного лікування всім пацієткам виконували контрольне лабораторне обстеження сечі та мазків з уретри. Комплекс обстеження включав загальний аналіз сечі, триразовий посів сечі на флору, цитологічне дослідження сечового осаду (уроцитограму), а також аналіз мазків з уретри методом ПЛР. Під час аналізу результатів контрольного обстеження встановлено, що у 121 (88,3%) жінок першої групи кількість лейкоцитів у сечі становила 0–3 у полі зору, тоді як у 16 (11,7%) пацієток цієї ж групи кількість лейкоцитів не перевищувала 4–6 у полі зору. У хворих другої групи результати були такі: після лікування у 5 (12,5%) жінок лейкоцити – 0-3 у полі зору, у 14 (35%) у межах 4-6 у полі зору, у 19 (47,5%) в діапазоні 7-15 у полі зору, в 1 (2,5%) жінки лейкоцитурія становила 16-20 у полі зору та в 1 (2,5%) пацієтки діагностована велика кількість лейкоцитів, що вкривали всі поля зору. У хворих другої групи під час обстеження після лікування у 5 (12,5%) жінок виявлено еритроцитурію, а у 4 (10%) – протеїнурію. У хворих першої групи еритроцитурія і протеїнурія не були

виявлені в жодному контрольному аналізі. Ці результати відображені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

**Оцінка мікроскопічного дослідження сечі через 3 місяці після
проведеного лікування**

Характеристика сечового осадку	I група (n=67)	II група (n=20)
Лейкоцитурія		
0-3	59 (88,1)	3 (15%)
4-6	8 (11,9%)	7 (35%)
7-15	-	8 (40%)
16-20	-	1 (5%)
Понад 20	-	1 (5%)
Еритроцитурія		
Більше 3-х у полі зору	-	2 (10%)
Протеїнурія		
Білок понад 0,033г/л	-	4 (20%)

Примітка. Відмінності між групами статистично значущі: $p < 0,001$ (точний критерій Фішера)

Усім жінкам після проведеного лікування виконували посів сечі на флору. Отримані результати засвідчили, що у 63 (94%) жінок першої групи та у 15 (75%) жінок другої групи після лікування мікрофлора не була висіяна. Видова характеристика мікрофлори сечі у жінок із СМ слизової сечового міхура після проведеного лікування наведена в таблиці 4.6.

4.7. Оцінка аналізу мазків з уретри методом полімеразної ланцюгової реакції після лікування

За даними контрольного дослідження, через 3 місяці після проведеного лікування у 59 (88,1%) жінок першої групи і 14 (70%) жінок другої групи при виконанні мазка з уретри методом ПЛР мікроорганізми не виявлено.

Таблиця 4.6

**Видова характеристика мікрофлори сечі через 3 місяці після
проведеного лікування**

Мікроорганізми	I група (n=67)	II група (n=20)	P (точний критерій Фішера)
Мікрофлору не було висіяно	63 (94%)	15 (75%)	<0,001*
<i>E.Coli</i>	3 (4,5%)	3 (15,0%)	<0,001*
<i>Streptococcus</i>	1 (1,5%)	2 (10%)	0,077
Усього	67 (100%)	20 (100%)	-

Примітка. * – статистично значущі відмінності

Видова характеристика збудників, виявлена в контрольних аналізах представлена в таблиці 4.7. Під час обробки даних отримано статистично значущі відмінності (точний критерій Фішера).

Таблиця 4.7

**Характеристика аналізу мазків з уретри на видову характеристику
збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, через 3
місяці після лікування**

Мікроорганізми	I група (n=67)	II група (n=20)	P (точний критерій Фішера)
Не виявлено	59 (88,1%)	14 (70%)	0,016*
<i>Mycoplasma genitalium</i>	-	1 (5%)	0,226
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	2 (2,3%)	1 (5%)	0,619
Простий герпес	2(2,3%)	-	1
ВПЛ	1 (1,2%)	1 (5%)	1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	1 (5%)	0,226
<i>Ureaplasma urealiticum</i> + ВПЛ	2(2,3%)	1 (5%)	0,22
<i>Ureaplasma ur.</i> + <i>Mycoplasma gen.</i>	-	1 (5,0%)	0,226
<i>Ureaplasma urealiticum</i> + <i>Herpes simplex</i>	1 (1,2%)	-	0,539
Усього	67 (100%)	20 (100%)	-

Примітка. * – статистично значущі відмінності

Під час оцінки даних уроцітограм через 3 місяці після проведеного лікування було отримано, що у 65 (97%) жінок першої групи і в 7 (35%) жінок другої групи клітини ороговілого плоского епітелію виявлено не було, що відображено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Оцінка цитологічного дослідження осаду сечі (уроцітограма) через 3 місяці після лікування

Результати цитологічного дослідження	I група (n=67)	II група (n=20)
Клітини ороговілого плоского епітелію у великій кількості	2 (3%)	13 (65%)
Клітини плоского епітелію (од. у полі зору)	65(97%)	7 (35%)
Усього	67 (100%)	20(100%)

Примітка. Відмінності між групами статистично значущі: $p < 0,001$ (точний критерій Фішера)

4.8. Віддалені результати лікування

Протягом перших 6 місяців після проведеного оперативного втручання та завершення комплексного лікування у 62 (92,5%) із 67 спостережуваних нами хворих першої групи, які страждали на сквамозну метаплазію слизової оболонки сечового міхура, відзначалася виражена позитивна клінічна динаміка. Вона проявлялася зникненням або значним зменшенням больового синдрому, нормалізацією акту сечовипускання, поліпшенням психоемоційного стану пацієнок, а також відсутністю характерної для СМ сечового міхура цистоскопічної картини під час контрольного обстеження.

У той же час у пацієнок другої групи, які отримували лише консервативне лікування, повне зникнення зазначених симптомів після лікування було відзначене лише у 5 (25%) жінок ($p < 0,001$).

Під час подальшого динамічного спостереження за хворими протягом 2 років рецидиви захворювання були виявлені у 6 (9%) жінок першої групи та у 14 (70%) пацієнок другої групи ($p < 0,001$), що свідчило про значно вищу ефективність комплексного лікування із застосуванням оперативного

втручання. Отримані результати залежно від виду проведеного лікування наведені в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Віддалені результати комплексного лікування

Групи хворих	Кількість хворих	Фаза стійкої ремісії хвороби			Порівняння груп, р (точний критерій Фішера)
		Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці	
I група	67	62 (92,5%)	63 (94%)	61 (91%)	p>0,001*
II група	20	5 (25%)	6 (30%)	6 (30%)	

Примітка. * – статистично значущі відмінності

Дані цистоскопічної картини після проведеного лікування наведені в таблиці 4.10. Під час аналізу результатів контрольного цистоскопічного дослідження оцінювали стан слизової оболонки сечового міхура, наявність або відсутність характерних для сквамозної метаплазії бляшок, вираженість запальних змін, а також ознаки рецидиву захворювання. При порівнянні результатів усередині кожної групи через 6 місяців та через 3 роки після лікування було встановлено статистично значущі відмінності у пацієток першої групи ($p=0,021$, точний критерій Фішера), що свідчило про стійкий позитивний ефект проведеного лікування та збереження задовільної цистоскопічної картини у більшості хворих. У другій групі статистично значущих відмінностей між результатами контрольних обстежень не виявлено ($p=1,000$, точний критерій Фішера), що може свідчити про недостатню ефективність консервативного лікування та вищу частоту рецидивування патологічного процесу. У таблиці 4.11 наведені віддалені результати лікування, які базувалися на даних контрольного цистоскопічного дослідження залежно від тривалості захворювання до початку проведеного лікування.

Таблиця 4.10

Дані цистоскопічної картини після проведеного лікування

Дані цистоскопії	І група (n=67)			ІІ група (n=20)		
	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 36 місяців	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 36 місяців
Нормальна слизова оболонка сечового міхура	62 (92,5%)	63 (94%)	59 (88,1%)	5 (25%)	4(20%)	3 (15%)
Наявність вогнищ зон СМ оболонки сечового міхура	5 (7,5%)	4 (6%)	8 (11,9%)	15 (75%)	16 (80%)	17 (85%)
Усього	67 (100%)	67 (100%)	67 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Таблиця 4.11

Віддалені результати залежно від тривалості хвороби до проведеного лікування

Тривалість захворювання	Відновлення нормальної слизової сечового міхура		Рецидив захворювання		p (точний критерій Фішера)
	І група (n=67)	ІІ група (n=20)	І група (n=67)	ІІ група (n=20)	
Від 6 міс. до 12 міс.	9	2	-	-	-
Від 13 міс. до 24 міс.	17	-	1	5	<0,001*
Від 25 міс. до 36 міс.	27	1	2	8	<0,001*
Від 37 міс. до 48 міс.	3	1	3	2	1
Від 49 міс. до 60 міс.	2	-	1	1	0,167
Від 61 міс. до 72 міс.	1	-	1	-	-
Усього	59	4	8	16	-

Примітка. * – статистично значущі відмінності

Усе це свідчить про необхідність комплексного лікування хворих на сквамозну метаплазію сечового міхура. Це лікування повинно включати етіологічний вплив (антибіотики і хіміопрепарати), симптоматичне лікування і патогенетично обґрунтований вплив на патологічний процес, зокрема і трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ сечового міхура.

Ґрунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що для отримання максимального ефекту в терапії СМ слизової сечового міхура (II–III стадії) необхідно використовувати як метод вибору трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ сечового міхура. При видаленні функціонально неповноцінного метаплазованого епітелію проводять терапію, спрямовану на відновлення уротелію, при цьому відбувається поліпшення показників якості сечовипускання і якості життя жінок, підвищується рівень ефективності лікування хворих на СМ сечового міхура. Поєднання трансуретральної резекції/коагуляції зон СМ сечового міхура з традиційною консервативною терапією дозволяє скоротити терміни лікування і зменшити частоту СМ сечового міхура.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [130] Бойко АІ, Щирін ОЛ. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. *Здоров'я Чоловіка*. 2025;(3):79-84. doi: 10.30841/2786-7323.3.2025.344495.
2. [131] Бойко АІ, Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. *Вісник Морської Мед*. 2024;(3):52-9. doi: 10.5281/zenodo.13889140.
3. [132] Щирін ОЛ, Бойко АІ. Клініко-лабораторна діагностика сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. *Актуальні Пробл Транспортної Мед*. 2024;3(77):98-104. doi: 10.5281/zenodo.13820894.

4. [133] Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. В: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету. 2025 Квіт 04; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 68-70.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сквамозна метаплазія – це стан, що характеризується перетворенням нормальної епітеліальної оболонки сечового міхура на плоский епітелій. Слизова оболонка сечового міхура зазвичай складається з перехідного епітелію – типу тканини, яка здатна розтягуватися і скорочуватися. Однак у відповідь на хронічне подразнення або запалення перехідні клітини можуть зазнавати змін у диференціюванні, перетворюючись на плоскоклітинні.

Ця метапластична трансформація вважається адаптивною відповіддю на тривале подразнення або травму. Плоскоклітинні клітини є більш стійкими і можуть витримувати суворі умови краще ніж перехідні клітини. Процес плоскоклітинної метаплазії часто пов'язаний з різними факторами, такими як хронічні інфекції, запалення, інфекції сечовивідних шляхів або вплив подразників, таких як хімічні речовини або радіація.

Хоча плоскоклітинна метаплазія сама по собі може не викликати значних симптомів, вона часто пов'язана з основними захворюваннями, які призводять до хронічного подразнення сечового міхура. Виявлення та лікування основної причини, наприклад, інфекції або запалення, мають вирішальне значення в лікуванні плоскоклітинної метаплазії. Для вирішення будь-яких супутніх проблем і запобігання ускладненням можуть бути рекомендовані регулярний моніторинг і спостереження у лікаря [125, 127].

У період з 2018 по 2023 рр. у відділеннях урології ЦМКЛ №2 м. Краматорська і КМКЛ №4 м. Києва перебували під наглядом 87 жінок, які страждали на сквамозну метаплазію слизової сечового міхура.

Для всіх груп хворих були визначені критерії включення та виключення з дослідження. До критеріїв включення належали: жіноча стать, вік пацієнток від 18 до 84 років, рецидивний перебіг розладів сечовипускання на тлі сквамозної метаплазії з типовою клінічною картиною (дизурія, періодична гематурія, больовий синдром), а також наявність під час цистоскопії

характерного для сквамозної метаплазії сечового міхура білуватого нальоту у вигляді однієї або декількох бляшок.

Як при первинному, так і при контрольному дослідженнях ретельно збирали анамнез. Жінки були розділені на дві групи. У лікуванні хворих першої групи, що становила 67 осіб, окрім традиційної терапії, проводили трансуретральну біполярну коагуляцію, або резекцію зон СМ сечового міхура. 20 жінок, що відмовилися від хірургічного лікування та дали згоду тільки на консервативну терапію, склали групу порівняння. Усі хворі були багаторазово обстежені. Мінімальний термін спостереження за хворими становив 12 місяців, максимальний 36 місяців. Вік хворих коливався від 18 до 84 років. Середній вік спостережуваних нами хворих становив $32,6 \pm 3,3$ року.

Особливого значення надавали оцінці супутніх захворювань, попередніх хірургічних втручань і супутньої терапії для виявлення критеріїв виключення з цього дослідження. Супутні захворювання були діагностовані у 32 хворих, мали хронічний характер перебігу і на момент дослідження були поза стадією загострення.

У 2 (2,9%) пацієток першої групи і в 5 (25%) хворих другої групи була виявлена міома матки. У 3 (4,4%) хворих першої групи і 1 (5%) хворих другої групи матка була видалена раніше.

Тільки 16 (18%) жінкам до виконаного нами обстеження було надано спеціалізовану урологічну допомогу як амбулаторну, так і стаціонарну, проведено неодноразові курси комплексного консервативного лікування.

Клінічна картина захворювання у спостережуваних нами хворих відрізнялася різноманіттям симптомів, які були як місцевими, так і загальними.

У більшості жінок переважали скарги на часте болісне сечовипускання; різі та печіння в сечовипускальному каналі під час сечовипускання, що загострюються після статевого акту; імперативні поклики до мікцій, що часто

зберігаються після акту сечовипускання, сечовипускання малими порціями, збільшення кількості нічних мікцій, болі в попереку, болі над лобком, постійний тягнучий біль різної інтенсивності в ділянці сечового міхура, уретри, що посилюється під час наповнення сечового міхура і перед настанням менструації.

До числа найчастіших і найбільш значущих скарг, що їх пред'являють хворі із розладами сечовипускання, пов'язаними із СМ сечового міхура, належать: болі над лоном, у промежині, в уретрі в спокої та під час статевого акта, дизурія, термінальна гематурія, що періодично з'являється.

Для отримання об'єктивної інформації про кількість сечовипускань і об'єм виділеної сечі ми використовували щоденник сечовипускання. Одним з основних об'єктивних критеріїв стану акта сечовипускання у хворих на хронічний цистит у поєднанні з СМ сечового міхура були показники урофлоуметрії, особливо – максимальна швидкість сечовипускання (Q_{max}). 72 (83,7%) жінкам виконане комплексне уродинамічне дослідження. Дослідження виявили зв'язок з розладами сечовипускання, що проявлялися дизурією, нічними покликами, явищами підтікання сечі.

Всі дослідження виконували за стандартною процедурою за допомогою уродинамічного комплексу Aquarius фірми Laborie.

До початку лікування загострення хронічного циститу було діагностовано у 14 (20,9%) хворих першої групи та у 4 (20%) хворих другої групи, а відсутність запальних змін у сечовому міхурі – у 53 (79,1%) і у 16 (80%) хворих відповідно.

Для аналізу клінічного, інструментального та лабораторного обстеження, анкетування хворих, а також зміни цих параметрів під час лікування та опрацювання даних використовували статистичні методи Excel 2013.

Як описові статистики для кількісних показників було використано середнє і середньоквадратичне відхилення (у вигляді $M \pm t$), для порядкових

і номінальних змінних наведено частоти і процентні співвідношення. Для порівняння груп між собою за кількісними і порядковими ознаками застосовували критерій Манна-Вітні, для порівняння різних вимірювань для однієї групи використовували критерій Вілкоксона.

Для номінальних змінних було побудовано таблиці спряженості та застосовано точний критерій Фішера.

Під час піхвового огляду у всіх жінок проводили забір матеріалу з цервікального каналу та уретри для мікроскопічного дослідження та дослідження методом ПЛР.

Для дослідження методом ПЛР робочу частину зонда, що містить досліджуваний матеріал, відрізали або обламували і поміщали в одноразову пробірку з консервувальним розчином. Якщо забір проводили ложкою Фолькмана, робочу частину інструмента споліскували в консервувальному розчині, що містився в одноразовій пробірці.

За допомогою цієї методики ми виявляли наявність у пацієток HPV, Herpes simplex virus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum.

Кожній пацієнтці, включеній у наше дослідження, проводили цитологічний аналіз осаду сечі до і після лікування. Для нашого дослідження найбільше значення мала наявність або відсутність в осаді сечі клітин ороговілого плоского епітелію.

Основним методом діагностики СМ сечового міхура є уретроцистоскопія. Ендоскопічне дослідження виконували під місцевою або внутрішньовенною анестезією. Використовували операційний

У канал цистоскопа вводили біопсійні щипці та виконували щипкову рандомну біопсію зон СМ сечового міхура в ділянках ураження.

Біоптати слизової оболонки сечового міхура досліджували за допомогою стандартних методик.

До структурних ознак сквамозної метаплазії сечового міхура належали зменшення кількості десмосом, щілинних контактів і гемідесмосом, ущільнення та хаотичне розташування пучків тонофібрил у цитоплазмі парабазальних епітеліоцитів, зниження вмісту глікогену в цитоплазмі проміжних клітин, а також значне скупчення кератогіаліну.

Клінічна картина сквамозної метаплазії сечового міхура у спостережуваних нами хворих характеризувалася різноманіттям симптомів, які мали як місцевий, так і загальний характер.

Особливості проявів хвороби в кожній хворій та в різний час в однієї й тієї самої хворій залежали від стадії захворювання та фази активності запального процесу, стану нервової та ендокринної системи, віку хворої та інших чинників. Симптоматика захворювання у спостережуваних нами пацієнтів, які страждали на хронічний цистит із СМ слизової сечового міхура, була вельми різноманітною. У них переважали скарги на розлади сечовипускання (частий і утруднений акт сечовипускання, імперативні поклики до сечовипускання, збільшення кількості нічних сечовипускань, відчуття неповного спорожнення сечового міхура та ін.). Різні розлади акта сечовипускання мали місце у 86 (98,9%) зі 87 спостережуваних нами хворих.

Інтенсивність болю в спокої була різною: від відчуття тяжкості до вельми сильного, що вимагає приймання анальгетичних препаратів. На інтенсивність його сприйняття впливали не тільки стадія й активність процесу, а й особистісні особливості жінок.

Біль у спокої за СМ сечового міхура мав різноманітну локалізацію, зокрема в однієї й тієї самої хворій. Найчастішою локалізацією у наших хворих виявився біль над лоном. На нього скаржилася 82 (94,3%) хворі, болі в уретрі відзначали 80 (92,0%) хворих, у промежині 76 (87,4%) хворих, тазові болі турбували 64 (73,6%) жінок.

У спостережуваних нами жінок розлади сечовипускання були виявлені у 97,7% хворих. Найчастішим симптомом було прискорене сечовипускання,

на яке скаржилися 82 хворих, що становило 94,3%. Імперативні поклики на сечовипускання відзначали 79 (90,8%) хворих. На збільшення кількості нічних мікцій скаржилися 65 (74,7%) жінок.

Об'єктивним критерієм якості сечовипускання у хворих на СМ сечового міхура були показники урофлоуметрії (Q_{max}).

Виявилося, що нормальною максимальна об'ємна швидкість сечовипускання була у 12 (13,8%) хворих, а порушеною у 75 (86,2%). При цьому мав місце легкий ступінь порушення сечовипускання у 19 (21,8%), а у 68 (78,2%) – середній ступінь порушення сечовипускання. При використанні точного критерію Фішера відмінності статистично незначущі ($p = 0,648$).

Максимальна об'ємна швидкість потоку сечі у обстежених нами хворих коливалася від 14,5 мл/с до 25,3 мл/с і в середньому становила $16,9 \pm 0,7$ мл/с. У зв'язку з розладами сечовипускання, що проявлялися дизурією, нічними покликами, явищами підтікання сечі, у більшості пацієток (72) нами було виконано комплексне уродинамічне дослідження (КУДД). В результаті даного дослідження, з урахуванням його результатів, нами було визначено 3 групи хворих. У першій групі її склали 32 (44,4%) пацієтки. Уродинамічних порушень не виявлено. Наступну групу склали 26 (36,1%) хворих. У них при уродинамічному дослідженні виявлено ізольоване підвищення сенсації до наповнення сечового міхура. У 14 (19,5%) пацієток останньої групи сечовипускань супроводжувалося гіперактивними скороченнями сечового міхура.

У контрольній групі цистометричний об'єм склав в середньому $298,21 \pm 16,45$ мл. За відсутності уродинамічних порушень цей показник становив $94,49 \pm 13,21$ мл, в той час як у пацієтів з явищами підвищеної сенсації величина цього показника становила $157,24 \pm 14,32$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$). У жінок з явищами ГАСМ цей показник був ще нижчим і становив $128,06 \pm 9,05$ мл ($p > 0,05$).

Перше відчуття поклику, виникало у пацієнтів контрольної групи при об'ємі $102,51 \pm 17,32$ мл. За відсутності порушень сечовипускання цей показник становив $94,25 \pm 13,2$ мл, достовірно не відрізняючись від такого в контрольній групі. При підвищенні сенсації величина цього показника становила в середньому $77,11 \pm 9,49$ мл, а при явищах ГАСМ у пацієток зі СМ сечового міхура була ще меншою – $64,18 \pm 7,33$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$).

Нормальний поклик на сечовипускання в контрольній групі відзначений при наповненні міхура до $191,29 \pm 16,74$ мл. При відсутності уродинамічних порушень на тлі СМ сечового міхура у пацієток, даний показник досягав $188,97 \pm 17,48$ мл (відмінності відсутні, $p > 0,05$). У пацієток з підвищеною сенсацією на тлі СМ, нормальний поклик відзначений при наповненні сечового міхура до $107,71 \pm 16,04$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$), а при наявності ГАСМ нормальний поклик відзначений також при достовірно меншому наповненні – до $95,79 \pm 8,21$ мл ($p < 0,05$).

Максимально сильний поклик у контрольній групі мав місце при наповненні сечового міхура до $284,21 \pm 12,70$ мл. За відсутності уродинамічних порушень величина цього показника склала $245,05 \pm 18,3$ мл, тобто достовірно не відрізнялася від контрольної групи ($p > 0,05$). При наявності гіперсенсації максимальний поклик відзначений при наповненні міхура до $151,62 \pm 18,48$ мл (відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$), а за наявності гіперактивних скорочень значення показника складало $110,79 \pm 14,26$ мл і було достовірно меншим ($p < 0,05$).

Необхідно відзначити, що у пацієток відзначено від 1 до 4 гіперактивних скорочень детрузора при наповненні сечового міхура, з амплітудою від 15 до 36 см Н2О.

У той же час, показники дослідження тиск-потік не виявили суттєвих відхилень від даних контрольної групи.

Таким чином, всі пацієнти даних підгруп демонстрували серйозні порушення сечовипускання під час дослідження тиск-потік, що проявлялися зниженням максимальної швидкості сечовипускання, різким підвищенням індексу інфравезикальної обструкції, підвищеним детрузорним тиском при максимальній швидкості сечовипускання, наявністю залишкової сечі. При цьому у пацієнтів мали місце характерні особливості уродинамічних кривих.

За даними нашого дослідження, під час посіву сечі у 38 (43,7%) хворих виявлено ріст кишкової палички до 103 КУО/мл, у 5 (5,7%) – ріст епідермального стафілокока до 105 КУО/мл, у 9 (10,3%) – одиничний ріст кокової флори, у 6 (6,9%) жінок – клебсієла, у 1 (1,1%) – протей. У 28 (32,2%) жінок мікрофлору виділено не було.

Під час дослідження мазків з уретри методом полімеразної ланцюгової реакції ми виявили, що більш ніж у половини хворих виявлено хоча б одну інфекцію, що передається статевим шляхом.

Найчастіше бактерії перебували в асоціації одна з одною, найпоширенішим було поєднання двох інфекцій: 20,4% – у першій групі та 20% у другій групі.

Під час вивчення даних мікроскопічного аналізу сечі ми отримали, що у 16 (23,9%) жінок першої групи кількість лейкоцитів у сечі не перевищувала 0-3 у полі зору, у 37 (55,2%) жінок цієї ж групи не перевищувала 4-6 у полі зору, у 11 (16,4%) – у межах 7-15 у полі зору, у 2 (3%) – у діапазоні 16-20 у полі зору, а в 1 (1,5%) жінки – понад 21 лейкоцит зі скупченнями. У другій групі результати були такі: у 1 (5%) жінки лейкоцити – 0-3 у полі зору, у 2 (10%) у межах 4-6 у полі зору, у 6 (30%) у діапазоні 7-15 у полі зору, у 8 (40%) жінок лейкоцитурія становила від 16 до 20 у полі зору та у 3 (15%) пацієнток діагностовано велику кількість лейкоцитів.

У першій групі еритроцитурія виявлена у 14 (20,9%) жінок, а протеїнурія у 7 (10,4%). У другій групі під час обстеження в 6 (30,0%) жінок виявлено еритроцитурію, а в 4 (20,0%) протеїнурію.

Під час оцінки цитологічного дослідження сечового осаду – уроцитограми – було отримано, що у 75 (95%) жінок першої групи та у 20 (100%) жінок другої групи було виявлено клітини плоского зроговілого епітелію у великій кількості, що відображено в таблиці 20.

При проведенні цистоскопії основним завданням було визначення локалізації, кількості та розмірів бляшок сквамозної метаплазії. Залежно від розмірів зон ураження слизової оболонки сечового міхура виділяли ділянки до 0,5 см, від 0,6 до 1,0 см, від 1,1 до 1,5 см, від 1,6 до 2,0 см та понад 2,1 см.

Під час морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки сечового міхура у всіх обстежених хворих були виявлені гістологічні ознаки, характерні для сквамозної метаплазії сечового міхура.

На тлі запальної реакції виявлялися метаплазія уротелію в багатошаровий плоский ороговільний епітелій, дисплазія епітелію та акантоз, при якому у мальпігієвому шарі формувалися потовщення у вигляді епітеліальних відростків, що проникали у власну пластинку слизової оболонки сечового міхура на різну глибину.

Залежно від отриманих гістологічних результатів нами було виділено три стадії сквамозної метаплазії сечового міхура: I стадія – сквамозна модуляція, II стадія – сквамозна метаплазія, III стадія – сквамозна метаплазія з кератинізацією. У пацієток першої групи I стадія СМ була виявлена у 15 (22,4%) жінок, II стадія – у 31 (46,3%), а III стадія – у 21 (31,3%) хворої.

У хворих другої групи I стадія СМ – у 2 (10%), II стадія – у 11 (55,0%), а III стадія – у 7 (35,0%). Таким чином, у обстежених нами жінок переважали друга і третя стадії СМ.

Плоскоклітинна модуляція переважала у пацієток із тривалістю захворювання не більше 2 років. У хворих першої групи плоскоклітинна

модуляція була виявлена у 14 (20,9%) жінок, а в другій групі у 3 (15%) жінок. За тривалості захворювання від 2 до 5 років найчастіше спостерігалася плоскоклітинна метаплазія. У нашому дослідженні вона діагностована у 22 (32,8%) хворих першої групи і 10 (50%) хворих другої групи. У хворих із тривалістю захворювання понад 5 років переважала плоскоклітинна метаплазія з кератинізацією. У першій групі вона зустрічалася у 43 (31,4%) жінок, а другій групі у 9 (35%) жінок.

Лікування хворих на СМ сечового міхура із явищами хронічного рецидивуючого циститу було комплексним і обов'язково передбачало вплив на всі ланки етіології та патогенезу хвороби. Воно має свої особливості залежно від наявності та характеру клінічних проявів і особливостей перебігу хвороби, стадії та фази активності запального процесу в сечовому міхурі, стану імунітету, гормонального балансу, віку пацієнта та інших чинників.

Загальна схема лікування хворих першої групи, а також пацієнок другої групи, які не підлягали оперативному лікуванню, включала комплексну консервативну терапію. Антибактеріальні препарати, відповідно до результатів бактеріологічного посіву сечі та визначення чутливості мікрофлори, отримували 29 (67,8%) пацієнок. Нестероїдні протизапальні препарати, які мали виражену протизапальну та анальгетичну дію, протягом 21 доби застосовували у 6 (6,9%) жінок. Протигрибкову терапію флуконазолом у дозі 150 мг/добу (на 1-й, 7-й, 14-й та 21-й день лікування) проводили 5 (5,7%) пацієнткам.

Для корекції уродинамічних порушень 24 (27,6%) жінки отримували альфа-адреноблокатори (тамсулозин у дозі 0,4 мг 1 раз на добу протягом 30 днів). За наявності уродинамічно підтвердженої гіперактивності сечового міхура 17 (19,5%) пацієнткам призначали М3-холіноблокатори або β -агоністи нейрорецепторів сечового міхура.

Усі препарати, які використовували в нашому дослідженні, були спрямовані на відновлення нормального уротелію, водночас відбувалося

поліпшення показників сечовипускання і якості життя жінок, а також підвищувалася ефективність лікування хворих із СМ сечового міхура.

Для місцевого лікування в групі порівняння (n=20) проводили інстиляції сечового міхура, розчин вводили в порожнину сечового міхура після його спорожнення через одноразовий катетер. Як лікувальні розчини використовували 1–2% асептичний розчин колларголу в об'ємі 40 мл, а також різні складні суміші (антибактеріальний препарат + глюкокортикоїдний препарат + анестетик) об'ємом до 30 мл, курсом 10–15 процедур через день. Пацієнткам рекомендували утримувати розчин у сечовому міхурі до 60 хвилин. Одним із перспективних напрямів у лікуванні СМ сечового міхура є використання біполярної абляції, яку було застосовано у всіх 67 жінок основної групи.

Втручання виконувалися хірургами, які мали великий досвід у техніці трансуретральної резекції. Операцію виконували під внутрішньовенною анестезією. Після введення резектоскопа до порожнини сечового міхура виконували ініціальний огляд слизової оболонки для ідентифікації уражень, їх розмірів, країв, а також отворів сечоводів і шийки сечового міхура. Необхідно зауважити, що хірургічному втручанню завжди передувала за 7–10 днів цистоскопія із верифікацією ураження сечового міхура, щипковою біопсією та встановленням морфологічного діагнозу.

У разі наявності вогнищ СМ без кератинізації та розмірів їх до 1 см виконували коагуляцію бляшок без резекції слизової оболонки. Такий метод хірургічного лікування застосовано у 31 хворі першої групи

У разі наявності кератинізуючої сквамозної метаплазії, або розмірів ураження більше 1,5 см виконували резекцію патологічно змінених шарів слизової оболонки, іноді комбінуючи із коагуляцією окремих ділянок метаплазії слизової оболонки

Наприкінці процедури вводили катетер Фолея, який видаляли через 6–8 годин. Знеболювальні препарати призначали на 2–3 доби. Хвору виписували в день процедури.

Виявилося, що біль і печіння в сечовипускальному каналі в більшості хворих першої групи почали зменшуватися з третьої доби і зникали в середньому до $4,1 \pm 0,7$ доби, тоді як у жінок другої групи, які отримували традиційне консервативне лікування без застосування оперативного втручання, біль і печіння в уретрі зникали лише в середньому до $12,1 \pm 0,4$ доби ($p < 0,05$).

Зникнення болю над лобком і попереку у хворих першої групи спостерігалось в середньому на $6,1 \pm 40,1$ добу, а в другій групі – на $11,24 \pm 0,4$ добу ($p < 0,05$). Ліквідація порушення сну у хворих першої групи відзначена на $8,94 \pm 0,3$ добу, а у хворих другої групи – на $17,34 \pm 0,2$ добу ($p < 0,05$).

Поліпшення за основними показниками копулятивної дисфункції (лібідо, диспареунія, оргазм) зафіксоване в першій групі серед тих, хто пред'являв подібні скарги, хворих на $28,3 \pm 0,4$ доби ($p < 0,05$), у другій групі – на $57,1 \pm 0,3$ доби ($p < 0,05$). У спостережуваних нами хворих із СМ сечового міхура до лікування розлади сечовипускання мали місце у 85 (97,7%) зі 87 пацієнтів.

У хворих першої групи (67 осіб) припинення або полегшення дизуричних явищ після лазерної абляції відмічено у 61 (91%) хворої вже до $7,2 \pm 0,9$ доби, тоді як у другій групі (20 осіб) під час проведення стандартної консервативної терапії дизуричний синдром зникав лише у 11 (55%) пацієнтів до $15,7 \pm 4,3$ доби ($p < 0,001$). Час зникнення дизурії у хворих першої групи був у 2 рази меншим ($7,2 \pm 0,9$ доби), ніж у хворих другої групи ($15,7 \pm 4,3$ доби), $p < 0,001$ (критерій Манна-Вітні).

Також у хворих першої групи після лікування було відзначено суттєве збільшення об'єму сечового міхура. Якщо до лікування максимальний об'єм сечового міхура у хворих цієї групи дорівнював $128,24 \pm 21,2$ мл, то після

лікування – $182,1 \pm 25,3$ мл. У хворих другої групи цей показник становив $126,4 \pm 18,4$ мл і $138,3 \pm 21,2$ мл. Різниця статистично значуща ($p < 0,001$, критерій Манна-Вітні).

На болі різної локалізації та інтенсивності скаржилися до лікування 84 (94,3%) жінки, які страждали на СМ сечового міхура – 64 (95,5%) жінки в першій групі і 20 (100%) хворих у другій групі. На третю – п'яту добу після оперативного лікування (у середньому до $4,14 \pm 0,7$ доби) у 63 (94%) жінок першої групи відзначено зникнення або значне зменшення больового синдрому. Під час видалення неповноцінної зони СМ-оболонки сечового міхура відбувається зниження подразнювальної дії компонентів сечі і тим самим настає зниження больових відчуттів.

Так, болі в надлобковій ділянці до лікування турбували 56 (83,6%) хворих першої групи, а після біполярного трансуретрального втручання зон СМ сечового міхура тільки – 2 (2,9%), тазові болі – 51 (76,1%) пацієнтку та 2 (2,9%) після операції, болі під час статевого акту – 49 (84%) осіб та 4 (5,9%), болі в поперековій ділянці – 31 (46,3%) пацієнтка та 5 (7,5%), болі та різі в сечовипускальному каналі відзначали 65 (95,1%) жінок, а після проведеного оперативного лікування тільки 3 (4,5%) хворих відповідно.

Різниця статистично високо достовірна ($p < 0,001$). У хворих другої групи, які отримували стандартну консервативну терапію, до початку лікування больовий синдром відзначався у всіх пацієнток.

Такі болі над лобком до лікування турбували 4 (25%) хворих жінок, а після лікування – 3 (5%) осіб, тазові болі – 14 (70%) хворих та 4 (35%) жінок, болі під час статевого акта – 15 (85%) жінок та 6 (30%) осіб, болі в поперековій ділянці – 9 (45%) жінок та 5 (25%) осіб.

Через 3 місяці після проведеного лікування всім пацієнткам виконували контрольне лабораторне обстеження, яке включало загальний аналіз сечі, триразовий посів сечі на флору, цитологічне дослідження сечового осаду (уроцитогаму), а також аналіз мазків з уретри методом ПЛР. Під час оцінки

результатів контрольного аналізу сечі було встановлено, що у 121 (88,3%) жінки першої групи кількість лейкоцитів у сечі становила 0–3 у полі зору, тоді як у 16 (11,7%) пацієнток цієї ж групи кількість лейкоцитів не перевищувала 4–6 у полі зору.

У хворих другої групи результати були такі: після лікування у 5 (12,5%) жінок лейкоцити – 0-3 у полі зору, у 14 (35%) у межах 4-6 у полі зору, у 19 (47,5%) в діапазоні 7-15 у полі зору, в 1 (2,5%) жінки лейкоцитурія становила 16-20 у полі зору та в 1 (2,5%) пацієнтки діагностована велика кількість лейкоцитів, що вкривали всі поля зору. У хворих другої групи під час обстеження після лікування у 5 (12,5%) жінок виявлено еритроцитурію, а у 4 (10%) – протеїнурію. У хворих першої групи еритроцитурія і протеїнурія не були виявлені в жодному контрольному аналізі.

Усім жінкам після проведеного лікування виконували посів сечі на флору. Отримані результати засвідчили, що у 63 (94%) жінок першої групи та у 15 (75%) жінок другої групи після лікування мікрофлора не була висіяна.

За даними контрольного дослідження, через 3 місяці після проведеного лікування у 59 (88,1%) жінок першої групи і 14 (70%) жінок другої групи при виконанні мазка з уретри методом ПЛР мікроорганізми не виявлено.

Під час оцінки даних уроцитогам через 3 місяці після проведеного лікування було отримано, що у 134 (98%) жінок першої групи і в 27 (67,5%) жінок другої групи клітини ороговілого плоского епітелію виявлено не було.

Протягом перших 6 місяців після проведеного оперативного лікування і завершення комплексного лікування у 62 (92,5%) зі 67 спостережуваних нами хворих першої групи, які страждали на СМ слизової оболонки сечового міхура, були відмічені такі ознаки поліпшення стану – зникнення больового синдрому, нормалізація акту сечовипускання, поліпшення психоемоційного стану, відсутність характерної для СМ сечового міхура цистоскопічної картини. Однак зникнення цих симптомів після консервативного лікування було відзначено тільки в 5 (25%) жінок другої групи ($p < 0,001$).

При подальшому спостереженні за хворими протягом 2 років у 6 (9%) жінок першої групи і у 14 (70%) хворих другої групи було виявлено рецидиви захворювання ($p < 0,001$).

Усе це свідчить про необхідність комплексного лікування хворих на сквамозну метаплазію сечового міхура. Це лікування повинно включати етіологічний вплив (антибіотики і хіміопрепарати), симптоматичне лікування і патогенетично обґрунтований вплив на патологічний процес, зокрема і трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ сечового міхура.

Ґрунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що для отримання максимального ефекту в терапії СМ слизової сечового міхура (II-III стадія) необхідно використовувати як метод вибору трансуретральну резекцію/коагуляцію зон СМ сечового міхура. При видаленні функціонально неповноцінного метаплазованого епітелію проводять терапію, спрямовану на відновлення уротелію, при цьому відбувається поліпшення показників якості сечовипускання і якості життя жінок, підвищується рівень ефективності лікування хворих на СМ сечового міхура.

Поєднання трансуретральної резекції/коагуляції зон СМ сечового міхура з традиційною консервативною терапією дає виражений клінічний ефект, що дає змогу скоротити терміни лікування і зменшити частоту СМ сечового міхура.

ВИСНОВКИ

1. Особливістю клінічного перебігу СМ слизової сечового міхура є наявність стійкого больового симптому різноманітної локалізації, зокрема біль над лоном (94,3%), в уретрі (92,0%), у промежині (87,4%), тазові болі (73,6%); а також прояви розладів сечовипускання – часте сечовипускання, імперативні поклики, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, збільшення кількості нічних сечовипускань, наявність помилкових покликів до сечовипускання, що турбували 97,7% хворих.
2. Формування СМ слизової оболонки сечового міхура відбувається на тлі рецидивуючих захворювань нижніх сечових шляхів, викликаних як мікроорганізмами, що передаються статевим шляхом (моно-інфекції – до 37,3%; мікст-інфекцій – до 30%), так і неспецифічною бактеріальною флорою. Під час посіву сечі у 43,7% хворих виявлено збільшення вмісту *E.Coli* до 10^4 КУО/мл, *Staphylococcus spp.* до 10^5 КУО/мл – у 5,7%, *Streptococcus* до 10^5 КУО/мл – у 10,3%, *Klebsiella spp.* До 10^5 КУО/мл – у 6,9% жінок.
3. Комплексне уродинамічне дослідження дозволяє об'єктивізувати ступінь порушень сечовипускання у пацієток зі СМ, виявити гіперактивність сечового міхура у 19,5% пацієток та його підвищену чутливість – у 36,1%.
4. Показаннями для біполярної трансуретральної резекції/коагуляції є цистоскопічна картина СМ сечового міхура із гістологічно верифікованою II–III стадією (сквамозна метаплазія без або з кератинізацією) на тлі клінічних ознак розладів сечовипускання.
5. Застосування біполярної трансуретральної резекції/коагуляції в комплексі з консервативною терапією у порівнянні з проведенням тільки консервативної терапії характеризується ефективнішим

і швидшим купуванням основних симптомів СМ слизової оболонки сечового міхура: полегшення дизуричних явищ (91%), зниження суми балів за Шкалою симптомів тазового болю у 2,1 раза, збільшення об'єму сечового міхура на 50%, відсутність клітин ороговілого плоского епітелію – у 97%.

6. Після проведення біполярної трансуретральної резекції/коагуляції стійка ремісія відмічається у 92,5% хворих через 6 міс, у 94% – через 12 міс, тоді як без хірургічного втручання – в 25% та 30%, відповідно ($p < 0,01$). Наявність вогнищ зон СМ оболонки сечового міхура в 7,5% та 6% через 6 та 12 міс після ТУР та в 75% та 80% у групі без хірургічного лікування, відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність стійкої дизурії, хронічного тазового болю та рецидивуючих розладів сечовипускання є показанням до проведення цистоскопії з виконанням біопсії зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура.
2. Трансуретральну резекцію/коагуляцію зон сквамозної метаплазії сечового міхура доцільно проводити пацієнткам із гістологічно підтвердженими змінами слизової оболонки сечового міхура як без ознак кератинізації, так і за наявності кератинізації.
3. Застосування трансуретральної резекції/коагуляції зон сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура у поєднанні з традиційною консервативною терапією сприяє більш швидкому купуванню симптомів хронічного циститу, поліпшенню показників сечовипускання та зменшенню частоти рецидивів захворювання.
4. Комплексне контрольне обстеження хворих зі сквамозною метаплазією сечового міхура після оперативного лікування доцільно проводити через 3, 6 та 12 місяців, а в подальшому – 1 раз на рік.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Biçgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 1999;31:457-61. doi: 10.1023/a:1007107110222.
2. Zachwiej J, Witeska A, Piaszczyński J. Tumour of the urinary bladder preceded by vesical leukoplakia. *Int Urol Nephrol*. 1981;13(2):147-52. doi: 10.1007/BF02082057.
3. 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. doi: 10.1097/01.pas.0000213283.20166.5a.
4. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol*. 1999;161(4):1106-08. doi: 10.1016/s0022-5347(01)61601-x.
5. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol In*. 2008;81:247-51.
6. Al S, 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;13:1092-97. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01503.x.
7. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2019;74:68-76. doi: 10.1111/his.13762.
8. 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 54 years experience. *Eur Urol*. 2002;42:469-74. doi: 10.1016/S0302-2838(02)00358-5.
9. Steven PP, Pinkstaff DM, Kevin JW, Kenneth JB. Leukoplakia of the bladder. *Infect Urol*. 2003;16:95-102.

10. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int*. 2006;76(2):134-8. doi: 10.1159/000090876.
11. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol*. 2001;166(1):134-6. doi: 10.1016/S0022-5347(05)66093-4.
12. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57. doi: 10.1016/S0022-5347(17)36966-5.
13. Connery DB. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol*. 1953;69(1):121-7. doi: 10.1016/S0022-5347(17)68038-8.
14. Tang X, Ye Z, Tang M. The clinical features and diagnosis of vesical leukoplakia. *J Clin Surg*. 2005;13:734-35.
15. Xiuying T, Zhangqun Y, Min T. Clinical diagnosis of vesical leukoplakia. *J Clin Urol*. 2006;21:353-4.
16. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch*. 2002;440(1):3-11. doi: 10.1007/s00428-001-0577-6.
17. Quaghebeur J, Wyndaele JJ. Prevalence of lower urinary tract symptoms and level of quality of life in men and women with chronic pelvic pain. *Scand J Urol*. 2015;49(3):242-9. doi: 10.3109/21681805.2014.984325.
18. Lee KS, Yoo TK, Liao L, Wang J, Chuang YC, Liu SP, et al. Association of lower urinary tract symptoms and OAB severity with quality of life and mental health in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study. *BMC Urol*. 2017;17(1):108. doi: 10.1186/s12894-017-0294-3.

19. Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, Bolodeoku J. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2007;100(4):840-5. doi: 10.1111/j.1464-410x.2007.07162.x.
20. Ablove T, Bell LN, Liang H, Chappell RJ, Toklu HZ, Yale SH. The effect of solifenacin on postvoid dribbling in women: results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2018;29:1051-60. doi: 10.1007/s00192-018-3594-6.
21. 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. *Urologia.* 2018;87(2):391560318810197. doi: 10.1177/039156031881019.
22. Hussain SA, Alhalabi F, Zimmern PE. Long-term efficacy of fulguration of trigonitis for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Sci.* 2015;26(3):197-201. doi: 10.1016/j.urols.2015.08.005.
23. Mierzwiak J, Murray S, Sperandio V, Alhalabi F, Zimmern PE. Efficacy of trigone fulguration in the management of recurrent urinary tract infections in women. *Eur Urol Suppl.* 2012;11(1):e193.
24. Grzech-Lesniak K, Sculean A, Gašpiric B. Laser reduction of specific microorganisms in the periodontal pocket using Er:YAG and Nd:YAG lasers: a randomized controlled clinical study. *Lasers Med Sci.* 2018;33:1461-70. doi: 10.1007/s10103-018-2491-z.
25. Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2014;41(11):1069-79. doi: 10.1111/jcpe.12304.
26. Clouston D, Lawrentschuk N. Metaplastic conditions of the bladder. *BJU Int.* 2013;112(2):27-31. doi: 10.1111/bju.12378.

27. French LM, Bhambore N. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Am Fam Physician*. 2011;83:1175-81.
28. Garcia MA, Nelson WJ, Chavez N. Cell – Cell Junctions Organize Structural. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;10:1-28. doi: 10.1101/cshperspect.a029181.
29. Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:a029314. doi: 10.1101/cshperspect.a029314.
30. Shashikanth N, Yeruva Sunil, Drizella M. Ong ML, Odenwald MA, Pavlyuk R, Turner JR. Epithelial organization: the gut and beyond. *Compr Physiol*. 2017;7:1497-518. doi: 10.1002/j.2040-4603.2017.tb00785.x.
31. Winder M, Tobin G, Zupančič D, Romih R. Signalling molecules in the urothelium. *Biomed Res Int*. 2014;2014:297295. doi: 10.1155/2014/297295.
32. Hicks RM. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1975;50:215-46. doi: 10.1111/j.1469-185X.1975.tb01057.x.
33. Yu W, Hill WG. Defining protein expression in the urothelium: a problem of more than transitional interest. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2011;301:932–42. doi: 10.1152/ajprenal.00334.2011.
34. Song J, Abraham SN. TLR-mediated immune responses in the urinary tract. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:66-73. doi: 10.1016/j.mib.2007.12.001.
35. Jaimes-Parra BD, Valle-Díaz de la Guardia F, Arrabal-Polo MÁ, Herrera-Imbroda B, Lara MF, Machuca-Santa-Cruz F-J, et al. Ex vivo construction of a novel model of bioengineered bladder mucosa: a preliminary study. *Int J Urol*. 2016;23:85-92. doi: 10.1111/iju.12963.
36. Osborn SL, Kurzrock EA. Production of Urothelium from Pluripotent Stem Cells for Regenerative Applications. *Curr Urol Rep*. 2015;16:1-7. doi: 10.1007/s11934-014-0466-6.

37. Balsara ZR, Li X. Sleeping beauty: awakening urothelium from its slumber. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2017;312:732-43. doi: 10.1152/ajprenal.00337.2016.
38. Jones JCR. Hemidesmosomes in Bladder Epithelial. *Cells*. 2001;57:2001. doi: 10.1016/S0090-4295(01)01025-1.
39. Owaribe K, Kartenbeck J, Stumpp S, Magin TM, Krieg T, Diaz LA, et al. The hemidesmosomal plaque: I. Characterization of a major constituent protein as a differentiation marker for certain forms of epithelia. *Differentiation*. 1990;45:207-20. doi: 10.1111/j.1432-0436.1990.tb00475.x.
40. Borradori L, Sonnenberg A. Structure and function of hemidesmosomes: More than simple adhesion complexes. *J Investig Dermatol*. 1999;112:411–8. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00546.x.
41. Li Y. Single-cell transcriptomes of mouse bladder urothelium uncover novel cell type markers and urothelial differentiation characteristics. *Cell Prolif*. 2021;54:1-17. doi: 10.1111/cpr.13007.
42. Yamany T, Batavia JVan, Mendelsohn C, Batavia JVan, Mendelsohn C. Formation and regeneration of the urothelium. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19:323-30. doi: 10.1097/MOT.0000000000000084.
43. Gandhi D. Retinoid signaling in progenitors controls specification and regeneration of the urothelium. *Dev Cell*. 2013;26:469-82. doi: 10.1016/j.devcel.2013.07.017.
44. Shin K. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. *Nature*. 2011;472:110-16. doi: 10.1038/nature09851.
45. Romih R, Jezernik K, Mašera A. Uroplankins and cytokeratins in the regenerating rat urothelium after sodium saccharin treatment. *Histochem Cell Biol*. 1998;109:263-9. doi: 10.1007/s004180050226.

46. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int.* 2009;75:1153-65. doi: 10.1038/ki.2009.73.
47. Jost SP, Goslingt JA, Dixon JS. The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat.* 1989;167:10-15.
48. Wu XR. Mammalian uroplakins. A group of highly conserved urothelial differentiation-related membrane proteins. *J Biol Chem.* 1994;269:13716–24. doi: 10.1016/S0021-9258(17)36889-8.
49. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2009;297:1477-501. doi: 10.1152/ajprenal.00327.2009.
50. Dalghi MG, Montalbetti N, Carattino MD, Apodaca G. The urothelium: life in a liquid environment. *Physiol Rev.* 2020;100:1621-705. doi: 10.1152/physrev.00041.2019.
51. Apodaca G. The uroepithelium: Not just a passive barrier. *Traffic.* 2004;5:117-28. doi: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x.
52. Kullmann FA, et al. Urothelial proliferation and regeneration after spinal cord injury. *Am J Physiol Ren. Physiol.* 2017;313:85-102. doi: 10.1152/ajprenal.00592.2016.
53. Acharya P. Distribution of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin-4, -8, and -12 in bladder epithelium. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2004;287:305–318. doi: 10.1152/ajprenal.00341.2003.
54. Smith NJ. The human urothelial tight junction: claudin 3 and the ZO-1 α + switch. *Bladder.* 2015;2:9. doi: 10.14440/bladder.2015.33.
55. Coulombe PA, Bousquet O, Ma L, Yamada S, Wirtz D. The ‘ins’ and ‘outs’ of intermediate filament organization. *Trends Cell Biol.* 2000;10:420-8. doi: 10.1016/S0962-8924(00)01828-6.

56. Galou M. The importance of intermediate filaments in the adaptation of tissues to mechanical stress: evidence from gene knockout studies. *Biol. Cell.* 1997;89:85-97. doi: 10.1111/j.1768-322X.1997.tb00997.x.
57. Veranic P, Jezernik K. The Cytokeratins of Urinary Bladder Epithelial Cells. *Asian J Cell Biol.* 2005;1:1-8. doi: 10.3923/ajcb.2006.1.8.
58. Coulombe PA, Omary MB. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol.* 2002;14:110-22. doi: 10.1016/S0955-0674(01)00301-5.
59. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell.* 1982;31:11-24. doi: 10.1016/0092-8674(82)90400-7.
60. Alonso A, Ikinger U, Kartenbeck J. Staining patterns of keratins in the human urinary tract. *Histol. Histopathol.* 2009;24:1425-37.
61. Apodaca G, Balestreire E, Birder LA. The Uroepithelial-associated sensory web. *Kidney Int.* 2007;72:1057-64. doi: 10.1038/sj.ki.5002439.
62. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:46-54. doi: 10.1038/ncpuro0672.
63. Olsen SM, Stover JD, Nagatomi J. Examining the role of mechanosensitive ion channels in pressure mechanotransduction in rat bladder urothelial cells. *Ann Biomed Eng.* 2011;39:688-97. doi: 10.1007/s10439-010-0203-3.
64. Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol. Rev.* 2013;93:653-80. doi: 10.1152/physrev.00030.2012.
65. Gonzalez EJ, Merrill L, Vizzard MA. Bladder sensory physiology: Neuroactive compounds and receptors, sensory transducers, and target-derived growth factors as targets to improve function. *Am J Physiol Regul. Integr Comp Physiol.* 2014;306:869-78. doi: 10.1152/ajpregu.00030.2014.
66. Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI. Florid von brunn nests mimicking urothelial carcinoma: A morphologic and immunohistochemical

- comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1243-52.
67. Sung MT, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer*. 2006;107:2622-27.
 68. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: A mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1462-68.
 69. Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA*. 2001;285:324-8.
 70. Rothschild JG, Wu G. Ureteritis cystica: A radiologic pathologic correlation. *J Clin Imaging Sci*. 2011;1:23.
 71. Morton MJ, Zhang S, Lopez-Beltran A. Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6232-36.
 72. Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology*. 2008;71:915-18.
 73. Corica FA, Husmann DA, Churchill BM. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: Study of 53 cases with long-term follow-up. *Urology*. 1997;50:427-31.
 74. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urologia Internationalis*. 2008;81(3):247-51. doi: 10.1159/000151398.
 75. Cheng JN, Lawrentschuk N, Gyomber D, Rogerson J, Bolton DM. Cystectomy in patients with spinal cord injury: Indications and long-term outcomes. *J Urol*. 2010;184:92-8.
 76. Castillo CM, Ha CY, Gater DR, Grob BM, Klausner AP. Prophylactic radical cystectomy for the management of keratinizing squamous metaplasia of the

- bladder in a man with tetraplegia. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2007;30(4):389-91. doi: 10.1080/10790268.2007.11753958.
77. Mazal PR, Schaufler R, Altenhuber-Muller R. Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidney-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347:653-9.
 78. Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with “pseudocarcinomatous” features. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:909-13.
 79. Lane Z, Epstein JI. Pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia in the bladder unassociated with prior irradiation or chemotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:92-7.
 80. Fernández Ávila C, García-Baquero García de Paredes R, Agüera Bitaubé J, Caro Romero A, Madurga Patuel B, Álvarez-Ossorio Fernández JL. Extensive keratinising squamous metaplasia of bladder. *Arch Esp Urol*. 2021;74(6):635-6.
 81. 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. doi: 10.21037/tau-20-948.
 82. Morgan RJ, Cameron KM. Vesical leukoplakia. *Br J Urol*. 1980;52:96-100.
 83. Mueller SC, Thueroff JW, Rumpelt HJ. Urothelial leukoplakia: new aspects of aetiology and therapy. *J Urol*. 1987;137:979-83.
 84. 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. *Urologia*. 2020;87(2):97-100. doi:10.1177/0391560318810197.
 85. Akdas A, Turkeri L. The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 1991;23:333-36.
 86. Benson Jr RC, Swanson SK, Farrow GM. Relationship of leukoplakia to urothelial malignancy. *J Urol*. 1984;131:507-11.

87. Højgaard AD, Jessen AL. A case of vesical leukoplakia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70:623-24.
88. Whitaker JA, Rao K. Condyloma acuminatum of the urinary bladder with underlying squamous cell carcinoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16:430. doi:10.1186/s13256-022-03669-0.
89. Reece RW, Koontz WW Jr. Leukoplakia of the urinary tract: a review. *J Urol.* 1975;114: 165-71.
90. Marion G. Leukoplakia of the bladder. *J Urol.* 1920;9:257-61.
91. Abeshouse BS, Tankin LH. Leukoplakia of the renal pelvis and bladder. *J Urol.* 1953;76: 330-37.
92. Wang L, Epstein JI. Squamous lesions of the bladder. *Diagn Histopathol.* 2013;19(11):397-403. doi:10.1016/j.mpdhp.2013.09.003.
93. Vaidyanathan S, Mansour P, Soni BM, Singh G, Sett P. The method of bladder drainage in spinal cord injury patients may influence the histological changes in the mucosa of neuropathic bladder - a hypothesis. *BMC Urol.* 2002;2:5. doi: 10.1186/1471-2490-2-5.
94. Kvist E, Sjolin KE, Laursen H, Orntoft TF, Sanchez Sturmer MA: Squamous metaplasia of the bladder urothelium. A retrospective study of 36 patients. *AMPIS.* 1992;100:650-4.
95. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. *J Clin Pathol.* 200;56(2):91-5. doi: 10.1136/jcp.56.2.91.
96. Yoshida K, Hattori T, Abe H, Akimoto M. [Squamous cell carcinoma co-existing vesical leukoplakia--case study and its clinicopathological analysis of the pathogenesis]. *Hinyokika kiyo. Acta Urologica Japonica.* 1989;35(5):885-9.
97. O'Flynn JD, Mullaney J. Leukoplakia of the bladder. A report on 20 cases, including 2 cases progressing to squamous cell carcinoma. *Br J Urol.* 1967;39:461-71.

98. Holley PS, Mellinger GT. Leukoplakia of the bladder and carcinoma. *J Urol* 1961;86:235-41.
99. DeKock MLS, Anderson CK, Clark PB: Vesical leukoplakia progressing to squamous cell carcinoma in women. *Br J Urol*. 1981;53:315-17.
100. Walts AE, Sacks SA. Squamous metaplasia and invasive epidermoid carcinoma of bladder. *Urology*. 1977;9:317-20.
101. Grabstald H. Carcinoma of ileal bladder stoma. *J Urol*. 1974;112(3):332-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)59722-0.
102. Hodder SL, Mahmoud AA, Sorenson K, Weinert DM, Stein RL, Ouma JH, et al. Predisposition to urinary tract epithelial metaplasia in *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63:133-8.
103. Reece RW, Koontz WW Jr. Leukoplakia of the urinary tract: a review. *The Journal of Urology*. 1975;114(2):165-71. doi: 10.1016/s0022-5347(17)66977-5.
104. Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*. 2016;39(4):1618-25. doi: 10.1159/000447863.
105. Singh J, Farooq S, Joshi S, Osunkoya AO. Histopathologic findings in patients who have undergone blue light cystoscopy and bladder biopsy or transurethral resection: A contemporary clinicopathologic analysis of 100 cases. *Pathol Res Pract*. 2022;234:153916. doi: 10.1016/j.prp.2022.153916.
106. 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. doi: 10.1023/A:1007107110222.

107. 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. doi: 10.1016/S0022-5347(17)41733-2.
108. Kasianandan A, Kannan K. Leukoplakia of the bladder: A case report and literature review. *Int Urogynecol J*. 2012;23(1):131-3. doi: 10.1007/s00192-011-1491-3.
109. Papatsoris AG, Stavropoulos M, Konstantinidis C, Chrisofos M. Pseudomembranous trigonitis: A common but underrecognized urological entity. *Adv Urol*. 2010;1-3. doi: 10.1155/2010/269254.
110. Weiss MA, Mills SE. Urinary tract infection and inflammatory lesions. *Atlas Genitourinary Tract Disorders*. 1991;4:2-36.
111. 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. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01503.x.
112. 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. doi: 10.1155/2014/936970.
113. 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. doi: 10.1016/S0090-4295(03)00774-X.
114. 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. doi: 10.1097/01.ju.0000128698.93305.2e.
115. Lustenberger FX, Zingg EJ. Surgical treatment of staghorn calculi of the kidneys. *Schweiz Med Wochenschr*. 1981;111(51):2005-11.

116. Rausch S, Lotan Y, Youssef RF. Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A contemporary review with focus on nonbilharzial squamous cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32(1):32.e11-6. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.11.020.
117. 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. doi: 10.1016/S0022-5347(17)56384-3.
118. 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. doi: 10.1111/luts.12264.
119. Abeshouse BS, Tankin LH. Leukoplakia of the renal pelvis and the bladder. *J Urol*. 1956;76(4):330-7. doi: 10.1016/S0022-5347(17)66701-6.
120. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: Pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93(2):216-20. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04588.x.
121. Pandey T, Pandey S, Goel A, Aggarwal A. Leukoplakia of the urinary bladder: Keratinising squamous metaplasia. *BMJ* 2018;2018:1-2. doi: 10.1136/bcr-2018-227019.
122. 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. doi: 10.21037/TAU-20-948.
123. 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.
124. 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. doi: 10.1007/BF02988543.

125. Radziszewski P, Gugala A, Borkowski T, Borkowski A. The effectiveness of hyaluronic acid in alleviating the symptoms of painful bladder syndrome. *Urol Pol.* 2007;60(3):255-257.
126. Cox RM, Schneider AG, Sangoi AR, Clingan WJ, Gokden N, McKenney JK. Invasive urothelial carcinoma with chordoid features: a report of 12 distinct cases characterized by prominent myxoid stroma and cordlike epithelial architecture. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(8):1213-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181a8ffbe.
127. Scott FB, Thomas AM. Clinical management of leukoplakia of the renal pelvis. History of the disease and report of three cases. *JAMA.* 1960;174:363-6. doi: 10.1001/jama.1960.03030040017005.
128. Lopez-Beltran A, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Invasive micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2010;41(8):1159-64. doi: 10.1016/j.humpath.2009.11.018.
129. Baban F, Auen T, Eschbacher KL, Swanson AA, Hartley CP. Invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation and associated high-risk human papilloma virus infection: Clinical, cytologic, and histologic features of a rare entity. *Ann Diagn Pathol.* 2023;63:152103. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152103.
130. Бойко АІ, Щирін ОЛ. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнок зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. *Здоров'я Чоловіка.* 2025;(3):79-84. doi: 10.30841/2786-7323.3.2025.344495.
131. Бойко АІ, Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. *Вісник Морської Мед.* 2024;(3):52-9. doi: 10.5281/zenodo.13889140.
132. Щирін ОЛ, Бойко АІ. Клініко-лабораторна діагностика сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. *Актуальні Пробл Транспортної Мед.* 2024;3(77):98-104. doi: 10.5281/zenodo.13820894.

133. Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. В: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету. 2025 Квіт 04; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 68-70.

ДОДАТКИ

Додаток А

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Бойко АІ, Щирін ОЛ. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. Здоров'я чоловіка. 2025;(3):79-84. doi: 10.30841/2786-7323.3.2025.344495 *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнток, узагальнення отриманих даних, статистичну обробку матеріалу та підготовку статті до друку)*
2. Бойко АІ, Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Вісник морської медицини 2024;(3):52-9. doi: 10.5281/zenodo.13889140 *(Здобувачем виконаний літературний пошук, клінічне обстеження та узагальнення отриманих даних, статистична обробка матеріалу, написано та підготовлено матеріал до друку).*
3. Щирін ОЛ, Бойко АІ. Клініко-лабораторна діагностика сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. Актуальні проблеми транспортної медицини 2024;3(77):98-104. doi: 10.5281/zenodo.13820894. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, проведений набір матеріалу для дослідження та підготовлено текст статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Щирін ОЛ. Ефективність біполярної трансуретральної резекції/коагуляції при лікуванні сквамозної метаплазії слизової оболонки сечового міхура. В: Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету. 2025 Квіт 04; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 68-70.

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях:

1. Конгрес асоціації урологів України «Лікування пацієнток із сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура» (м. Київ, 15–17 червня 2023 р.); (*Форма участі*: усна доповідь).
2. Конгрес Всесвітній день нирки «Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура» (м. Київ, 24–25 квітня 2024 р.); (*Форма участі*: усна доповідь).
3. Конгрес асоціації урологів України «Малоінвазивне хірургічне лікування пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура» (м. Київ, 12–14 червня 2025 р.); (*Форма участі*: усна доповідь).
4. Всеукраїнська науково-практична конференція "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 (м. Харків, 04 квітня 2025; Харків).(*Форма участі*: усна доповідь та публікація тез).



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП

«Київська міська клінічна лікарня №6»

Микола ЗНАЄВСЬКИЙ

» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура.
2. **Автор впровадження:** Щирін О.Л., лікар-уролог хірургічного відділення КНП «КМКЛ №4», аспірант кафедри урології НУОЗ ім. П.Л.Шупика
3. **Джерело інформації:** Бойко А. І, Щирін О.Л. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. Здоров'я чоловіка. 2025;(3):79-84. doi: [10.30841/2786-7323.3.2025.344495](https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.344495)
4. **Де і коли впроваджено:** відділення урології КНП "Київська міська клінічна лікарня №6»
5. **Результат впровадження:** Проведення комплексного уродинамічного дослідження, що включає як неінвазивні, так й інвазивні компоненти, дозволяє уточнити ступінь важкості так і природу порушень сечовипускання та призначити, у випадку необхідності, додаткове лікування.
6. **Ефективність впровадження:** комплексне уродинамічне дослідження сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура.
7. **Зауваження та пропозиції :** не вносились.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділенням урології

КНП «Київська міська клінічна лікарня №6»

Юрій ГОЛУБИЦЬКИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор КНП
«Київська міська клінічна лікарня №3»

Петро ІВАЩЕНКО

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Комплексне уродинамічне обстеження пацієнок зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура.
2. **Автор впровадження:** Щирін О.Л., лікар-уролог хірургічного відділення КНП «КМКЛ №4», аспірант кафедри урології НУОЗ ім. П.Л.Шупика
3. **Джерело інформації:** Бойко АІ, Щирін ОЛ. Комплексне уродинамічне обстеження пацієнок зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура. Здоров'я чоловіка. 2025;(3):79-84. doi: [10.30841/2786-7323.3.2025.344495](https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.344495)
4. **Де і коли впроваджено:** урологічне відділення КНП "Київська міська клінічна лікарня №3»
5. **Результат впровадження:** Проведення комплексного уродинамічного дослідження, що включає як неінвазивні, так і інвазивні компоненти, дозволяє уточнити ступінь важкості так і природу порушень сечовипускання та призначити, у випадку необхідності, додаткове лікування.
6. **Ефективність впровадження:** комплексне уродинамічне дослідження сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура.
7. **Зауваження та пропозиції :** не вносились.

Відповідальний за впровадження

В. о. завідувача урологічним відділенням

КНП «Київська міська клінічна лікарня №3»



Дмитро МИХАЙЛОВ

