

## Плоскоклеточная метаплазия как проявление мочеполового шистосомоза и его осложнений

А.Ю. Колмаков<sup>1</sup>, В.Ю. Старцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь г. Лобиту; Республика Ангола, провинция Бенгела;

<sup>2</sup>кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Антон Юрьевич Колмаков antonkol\_030275@mail.ru

**Введение.** Лейкоплакию, или плоскоклеточную метаплазию (ПМ) мочевого пузыря, выявляют при эндоскопической диагностике с биопсией уротелия. Помимо раздражения слизистой оболочки химическими реагентами или лекарственными средствами причиной развития ПМ служит длительное воздействие яиц шистосом (*Schistosoma haematobium*), проникающих в мочевой пузырь при инфицировании. Наиболее частой причиной ПМ является мочеполовой шистосомоз (МШ) с одним из наиболее известных и опасных осложнений – шистосомным раком мочевого пузыря (шРМП). Течение шРМП, как правило, сопровождается ороговевающей ПМ. Особенности клеточных механизмов, связывающих шистосомную инвазию с развитием шРМП, изучены недостаточно. ПМ может указывать на наличие раковой трансформации или служить маркером длительного воспалительного процесса. С учетом социально-политических условий современного мира и развития туризма актуальность вопросов диагностики и лечения больных этими видами патологии возрастает.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты наблюдения 181 жителя Республики Ангола, обратившихся с макрогематурией, за 2009–2010 гг. У всех пациентов верифицирован МШ. Выполняли тесты мочи на выявление шистосом, цитологическое исследование осадка мочи (ЦИОМ), лучевые и эндоскопические методы диагностики, биопсию уротелия. При статистическом анализе использовали госпитальные базы данных.

**Результаты.** В 142 (78,5 %) случаях был подтвержден неосложненный МШ, у 39 (21,5 %) пациентов выявлен шРМП (средний возраст 29,25 года). В 21 (14,8 %) случае МШ инвазия шистосом сочеталась с трихомонадной инфекцией, яйца шистосом в осадке мочи определены лишь в 20 % случаев. Изменения структуры и толщины стенки мочевого пузыря по данным ультразвукового исследования сочетались с ПМ в 26,8 % случаев. Сочетание ПМ и гидронефроза за счет стеноза устья мочеточника на фоне МШ обнаружено у 2 (1,4 %) пациентов. Совпадение случаев ПМ с ультразвуковой картиной, характерной для проявлений МШ, не превышало 14,1 %. При цистоскопии ПМ отмечена у 76 (53,5 %) больных. В большинстве случаев ПМ была подтверждена при сочетании ЦИОМ, цистоскопии и ультразвукового исследования при грубых гранулематозных изменениях слизистой оболочки мочевого пузыря и значительном (свыше 8 мм) утолщении стенки органа. Среди пациентов с шРМП ПМ верифицирована в 25 (64,1 %) случаях. Частота встречаемости метаплазии напрямую коррелировала со стадией опухолевого процесса.

Всем больным проводили терапию празиквантелом 40 мг/кг. При бактериурии (28,9 %) дополнительно назначали фторхинолоны, при трихомониазе (14,8 %) – антипротозойные средства. Контрольную цистоскопию выполняли спустя 10 дней после окончания лечения. После завершения курса терапии все явления ПМ были купированы, специализированное хирургическое лечение не проводили.

**Выводы.** Выявление ПМ у больных МШ не имеет самостоятельного клинического значения, поскольку встречается в комплексе с другими специфическими изменениями слизистой оболочки, а также не определяется на ранних стадиях опухолевого процесса. ПМ сопровождает неосложненные формы МШ, при консервативном лечении отмечается полная регрессия диспластических изменений уротелия.

Дальнейшее изучение структуры и поведения эпителия мочевого пузыря у больных МШ чрезвычайно важно для понимания патогенеза опухолевого роста и сохранения высокого качества жизни молодых пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря паразитарной природы.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, мочеполовой шистосомоз, плоскоклеточная метаплазия, лейкоплакия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-58-63

Squamous metaplasia as a manifestation of urogenital schistosomiasis and its complications

A.Yu. Kolmakov<sup>1</sup>, V.Yu. Startsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital of Lobito; Benguela province, Republic Angola;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;  
2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

**Background.** Leukoplakia or squamous metaplasia (SM) of the bladder detect with the endoscopic diagnostic with urothelial biopsy. The reason for the development of SM, besides irritation of a mucous membrane by chemical reagents or drugs, is prolonged exposure of schistosome eggs (*Schistosoma haematobium*), penetrating into the bladder during invasion. The most common cause of urothelial SM is urogenital

*schistosomiasis (US) and one of the most known and dangerous its complications is schistosomiasis bladder cancer (sBC). Features of cellular mechanisms linking the schistosomes invasion with the development of sBC are not well studied. Urothelial SM use to indicate by the presence of cancerous transformation, or may be a marker of long-term inflammation. The flow of squamous cell carcinoma of the bladder usually is accompanied by a keratinizing SM. Taking into account the socio-political conditions of the modern world and the development of tourism, the relevance of the diagnosis and treatment of patients with those diseases continues to grow.*

**Materials and methods.** *The results of observation the group of 181 residents of the Republic of Angola with gross haematuria analyzed from 2009 till 2010. US verified in all cases. We conducted urine tests for detection of schistosomes, cytological examination of urine sediment (CEUS), ultrasound and endoscopic diagnostic methods, biopsy of the urothelium. The database of the hospitals used in the statistical analysis.*

**Results.** *In 142 (78.5 %) cases uncomplicated US confirmed, at 39 (21.5 %) patients sBC revealed. Schistosomes invasion and trichomonas were combined in 21 (14.8 %) cases. Changes and thickness of the bladder wall by ultrasound were accompanied with the SM in 26.8 % cases. The combination of SM and hydronephrosis caused by ureteral stenosis due to US were founded in 2 (1.4 %) cases. The coincidence cases of PM with ultrasound picture, featuring for manifestations US did not exceed 14.1 %. Cystoscopically SM detected at 76 (53.5 %) patients. The SM confirmed by complex of CEUS, cystoscopy and ultrasound in cases of gross granulomatous mucosal changes of the bladder wall with a significant (> 8 mm) thickening of the body wall. SM verified in 25 (64.1 %) cases with sBC (median age 29.25 years). The incidence of metaplasia was directly correlated with the stage of cancer. All patients with US and sBC were treated with praziquantel 40 mg/kg and, additionally, with fluoroquinolones in non-specific bacteriuria cases (28.9 %) and with antiprotozoa's in cases of trichomoniasis (14.8 %). Control cystoscopy performed 10 days after the end of treatment. After the course of conservative therapy all symptoms of SM disappeared, without need to specialized surgical treatment.*

**Conclusion.** *Identifying SM in patients with sBC does not have independent clinical significance: it was founded in conjunction with other specific mucosal changes, may accompany the uncomplicated forms of US and was not detected in patients with sBC in early stages. Therefore we are not being able to use that change as specific marker of the cancer transformation.*

*The complete regression of dysplastic urothelium changes verified at the end of conservative treatment. Further study of the structure and changes of the bladder epithelium in patients with US is very important for understand the pathogenesis of tumor growth and for keeping a high quality of life for young patients with firstly revealed bladder cancer of parasitic nature.*

**Key words:** *bladder cancer, urinary schistosomiasis, squamous metaplasia, leukoplakia*

## Введение

Термин «лейкоплакия» впервые был использован австрийским дерматологом Э.Л. Швиммером (E.L. Schwimmer) в 1877 г. для обозначения участков белого цвета, располагавшихся на слизистых оболочках ротовой полости. При дальнейших исследованиях доказано существование подобных изменений на внутренней выстилке и других органов, в том числе мочевого пузыря.

Лейкоплакию мочевого пузыря (в терминологии патоморфологов – плоскоклеточную метаплазию (ПМ)) можно выявить при выполнении эндоскопической диагностики (цистоскопия) с последующей «холодной» биопсией уротелия [1, 2]. Причиной развития ПМ может быть хронический уросепсис, постоянное раздражение слизистой оболочки химическими реагентами или сильными лекарственными средствами, недостаточность витамина А, а также длительное воздействие яиц шистосом (*Schistosoma haematobium*), проникающих в мочевой пузырь с током крови при инфицировании [3]. Наиболее частой причиной формирования ПМ уротелия является мочеполовой шистосомоз (МШ), а одним из наиболее известных и опасных его осложнений признан шистосомный рак мочевого пузыря (шРМП) [4].

Распространенность МШ среди прочих паразитарных заболеваний занимает 2-е место в мире, уступая только малярии [5]. Известно, что около 700 млн человек проживают в эндемичных для МШ регионах [6].

С учетом социально-политических условий современного мира и развития международного туризма актуальность вопросов диагностики и лечения больных шРМП постоянно растет.

Развитие МШ приводит к значительным морфологическим и функциональным изменениям мочевыводящих путей и может стать причиной смертельного исхода при нарастающей почечной недостаточности на фоне массивного плоскоклеточного шРМП [7]. Список основных урологических осложнений МШ также включает хроническую язву мочевого пузыря, специфические гранулемы, сморщенный мочевой пузырь, контрактуру шейки мочевого пузыря и стриктуру мочеточника. Нарушение пассажа мочи с хроническим раздражением уротелия провоцирует тканевые изменения слизистой оболочки: дисплазию, образование язв, уротелиальный полипоз и проч. [8].

Изменение клеточной структуры стенки мочевого пузыря под воздействием шистосом подтверждено результатами многочисленных исследований. М.С. Botelho и соавт. (2009) в эксперименте на мышах продемонстрировали развитие уротелиальной дисплазии и воспаления под действием антигенов шистосом: патологические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря у мышей зарегистрированы через 20 и 40 нед после инстилляции антигенов шистосом [9].

При исследовании культурального состава мочи у детей – жителей сельских районов Египта кишечная палочка и сальмонеллы в комплексе с шистосомами

обнаружены в 5 % случаев [10, 11]. А.А. Shokeir и соавт. (2004) доказали, что при бактериальном обсеменении органов мочевыделительной системы, сопровождающем МШ, создаются условия для сохранения ПМ [12].

Дегенеративные клетки плоского эпителия мочевых путей традиционно определяются при цитологическом исследовании осадка мочи (ЦИОМ). Дополнительно у больных МШ выявляются яйца шистосом, неизменные эритроциты, значительное число лейкоцитов. В давней, но по-прежнему актуальной работе D. B. Connery (1953) в ходе проведения ЦИОМ у жителей районов, эндемичных для МШ, была показана частота проявлений ПМ на уровне 1 % [13]. Позже M. N. Volkainy El и соавт. (1982) отметили частоту патологических находок при ЦИОМ у жителей эндемичных районов Египта на уровне 8 % [14]. В 2000 г. учеными из Кении ороговевающие метапластические клетки уротелия выявлены у 30 % больных МШ, при этом у больных МШ старше 60 лет преобладала ПМ тяжелой степени [15]. Таким образом, результаты исследований не позволяют однозначно говорить о высокой прогностической ценности морфологической диагностики как об основополагающего метода регистрации ПМ.

Методы лучевой диагностики у больных МШ используются для оценки степени поражения мочевого пузыря, однако не являются специфичными для верификации ПМ. В ряде исследований прослежена тенденция к более высокой распространенности ПМ умеренной и тяжелой степени у пациентов с МШ с неравномерным утолщением стенки мочевого пузыря. L. H. Sally и соавт. (2000) отметили утолщение стенки органа в сочетании с ПМ у 23 % больных МШ [15].

В доступной литературе встречаются отдельные немногочисленные сообщения об итогах ранней диагностики шРМП на этапе верификации ПМ. Нами были изучены и проанализированы данные о встречаемости плоскоклеточных изменений уротелия у жителей республики Ангола из нескольких эндемичных регионов МШ.

**Цель исследования** – повысить качество ранней диагностики и лечения диспластических изменений мочевого пузыря у больных МШ и его осложнением – плоскоклеточным раком мочевого пузыря.

**Материалы и методы**

Проанализированы результаты наблюдения 181 больного из провинции Бенгела и г. Лобиту (Республика Ангола), впервые обратившихся с жалобами на примесь крови в моче, в период с 2009 по 2011 гг. При обследовании у всех пациентов установлен диагноз мочеполового шистосомоза: в 142 (78,5 %) случаях подтвержден неосложненный МШ, у 39 (21,5 %) пациентов выявлен шРМП. Наличие ПМ подтверждено

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с мочеполовым шистосомозом с макрогематурией

Показатель	Значение, n = 181
Средний возраст, лет: мужчины женщины	29,25 27,15 31,35
Пол: мужской женский	101 80
Продолжительность макрогематурии, мес: 3–6 6–12 12–18 18 и более	147 33 1 –
Расовая принадлежность: негроидная раса белая раса	181 –
Место проживания: город сельская местность	23 158

у 101 (71,1 %) больного при гистологическом исследовании: материал был получен путем «холодной» биопсии уротелия. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем больным МШ было проведено комплексное обследование, включавшее морфологическую (ЦИОМ), лучевую (ультразвуковое исследование органов малого таза) и эндоскопическую (цистоскопия (ЦС)) диагностику.

**Результаты**

Распределение патологических изменений у больных МШ, выявленных по данным ЦИОМ, отражено в табл. 2.

У 119 (83,8 %) пациентов в моче выявлены эритроциты, клетки ПМ и бактерии в диагностических титрах  $10^4$ – $10^5$  – в 33,6 и в 28,9 % случаев соответственно (см. табл. 2). У 21 (14,8 %) больного инвазия шистосом сочеталась с трихомонадной инфекцией.

**Таблица 2.** Характеристика патологических изменений у пациентов по данным морфологического исследования

Патология	Число наблюдений, n (%)
Яйца шистосом	38 (20,9)
Эритроциты	119 (83,8)
Клетки плоскоклеточной метаплазии	50 (33,6)
Бактерии	41 (28,9)
Трихомонады	21 (14,8)

**Таблица 3.** Распределение патологических изменений у пациентов с неосложненным мочеполовым шистосомозом, выявленных при лучевом и эндоскопическом исследованиях

Исследование	Патологическое изменение	Пациенты с мочеполовым шистосомозом, n (%)	
		без плоскоклеточной метаплазии	в сочетании с плоскоклеточной метаплазией
Лучевое (ультразвуковое исследование)	Гранулематозные изменения мочевого пузыря	28 (19,7)	20 (14,1)
	Гидронефроз	7 (4,9)	2 (1,4)
	Утолщение стенки мочевого пузыря	99 (69,7)	16 (11,3)
Эндоскопическое (цистоскопия)	Гранулематозные изменения мочевого пузыря, более 1,5 см	68 (47,9)	54 (38,0)
	«Песчаные пятна»	142 (100)	28 (19,7)
	Изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря	21 (14,8)	19 (13,4)

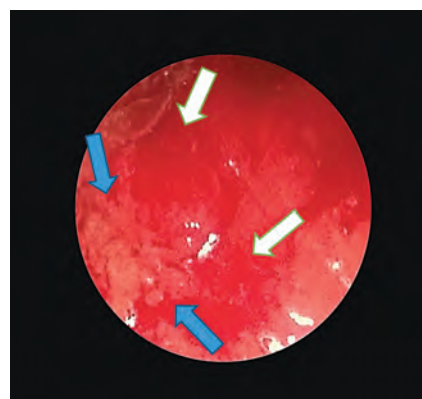
Таким образом, яйца шистосом в осадке мочи были определены лишь у каждого 5-го пациента, а макрогематурия оказалась основным диагностическим критерием МШ у жителей эндемичного региона. Стоит отметить высокий удельный вес контингента больных с бактериурией, что свидетельствовало о микробной колонизации и длительном инфицировании мочевого пузыря и могло способствовать формированию ПМ.

По данным ультразвукового исследования изменения структуры и толщины стенки мочевого пузыря у больных неосложненным МШ сопровождались ПМ в 38 (26,8 %) случаях, что подтверждено результатами ЦИОМ и биопсии уротелия (табл. 3). Указанные изменения были наиболее выражены при грубых гранулематозных изменениях уротелия в сочетании с утолщением стенки мочевого пузыря. Комбинация ПМ с гидронефрозом за счет стеноза слизистой оболочки в зоне устья мочеточника констатирована в 2 (1,4 %) случаях.

По данным сонографического обследования пациентов с МШ при грубых изменениях слизистой оболочки ПМ подтверждена в 14,1 % случаев (см. табл. 3). Результаты выявления ПМ значительно различались при эндоскопическом исследовании, что свидетельствует о целесообразности применения комбинированной диагностики.

При проведении ЦС участки ПМ всегда имели четко очерченные границы, представляя собой утолщенные, чуть приподнятые белесые пятна с характерными изменениями слизистой оболочки, подробно описанными в 1991 г. Э.Г. Асламазовым [3], – «песчаными пятнами» и специфическими гранулематозными изъязвлениями уротелия (см. рисунок).

Визуально поверхность слизистой оболочки была инкрустирована фосфатами, а окружающие участки интенсивно гиперемированы. При визуализации подобной картины выполняли биопсию слизистой оболочки,



Цистоскопическая картина плоскоклеточной метаплазии у больного мочеполовым шистосомозом: метаплазия слизистой оболочки мочевого пузыря в виде белесоватого налета (стрелки синего цвета) на фоне геморрагических изменений (стрелки белого цвета)

все препараты исследованы одним врачом-патоморфологом. Мы согласны с мнениями С.Х. Аль-Шукри (1980) и М.А. Ghoneim (2002) о том, что гистологическая верификация и наиболее полная дифференциальная диагностика подобных изменений возможны только после электрорезекции участков мочевого пузыря [10, 11].

Как следует из данных табл. 3, в ходе эндоскопического исследования с биопсией визуально измененных участков уротелия ПМ подтверждена в 101 (71,1 %) случае: чаще всего ПМ верифицирована при гранулематозном изменении слизистой оболочки (38,0 %). Очевидно, что длительная инвазия шистосом с типичными осложнениями (гранулематозное и язвенное поражение уротелия) способствовали возникновению ПМ.

Среди всех 39 случаев шРМП у больных в возрасте от 26 до 40 лет гистологически типирован плоскоклеточный рак. В ходе исследования установлено, что шРМП сопровождался ПМ в 25 (64,1 %) случаях.



Частота развития метаплазии находилась в прямой зависимости от стадии опухолевого процесса: ПМ определена у всех больных шРМП в запущенных стадиях (T<sub>n</sub>N<sub>1</sub>–3M<sub>0</sub>) и у 15 (38,5 %) пациентов с неоплазмами в стадии T<sub>2a</sub>–bN<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Однако у 2 больных шРМП в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> не выявлена.

Малое количество наблюдений больных со стадией T<sub>1</sub> не позволяет однозначно утверждать, что ПМ – патология, нехарактерная для ранних стадий шРМП. Наличие ПМ у 64,1 % больных шРМП свидетельствует о высоком значении изучения состояния уротелия, визуально не пораженного опухолью, что требует проведения дополнительных исследований.

### Обсуждение

К настоящему времени особенности клеточных механизмов, связывающих формирование метаплазии с развитием опухоли мочевого пузыря у больных МШ, изучены недостаточно. В некоторых случаях выраженная ПМ уротелия способна указывать на его раковую трансформацию, в других – служит маркером длительно существующего воспалительного процесса, который, в свою очередь, трактуется как предопухоловое состояние [16–19].

По мнению W. H. Stonehill и соавт. (1996) и K. M. Delnau и соавт. (1999), в ответ на хроническое раздражение яйцами шистосом слизистой оболочки в мочевом пузыре развивается ороговевающая ПМ [17, 20]. Помимо шистосом, дисплазию могут поддерживать рецидивирующие инфекции, конкременты полости мочевого пузыря, регулярные катетеризации, а также стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря [20, 21]. Риск развития осложнений определяется площадью поражения слизистой оболочки и длительностью указанных выше факторов, поэтому требует постоянного клинического наблюдения [21].

По сведениям D. G. Bostwick и L. Cheng (2008), течение шРМП зачастую сопровождается образованием ороговевающей ПМ, что повышает вероятность обнаружения карциномы *in situ*, а сочетанное развитие шРМП и ПМ отмечается в 17–60 % случаев [22]. По данным Э. Г. Асламазова (1991), состояние уротелия при МШ подвержено постоянным изменениям и, с учетом высокой вероятности рецидива заболевания, всем больным после специализированного лечения показано регулярное динамическое наблюдение в течение 12 мес [3].

При значительной площади поражения метаплазия может способствовать уменьшению емкости мочевого пузыря. При ПМ, устойчивой к воздействию комбинированной терапии, проводят лечебно-диагностическую трансуретральную резекцию с коагуляцией измененных участков мочевого пузыря [11, 24]. В случаях ПМ непаразитарной этиологии допустимо применение лазерной абляции измененной слизистой

оболочки мочевого пузыря в комплексе с консервативной терапией, что приводит к наиболее эффективному купированию проявлений хронического рецидивирующего цистита и лейкоплакии мочевого пузыря [23]. При хронических язвах мочевого пузыря, трудно поддающихся лечению, а также при уменьшении емкости мочевого пузыря < 100 мл выполняют более обширные вмешательства: от парциальной цистэктомии до аугментационной илеоцистопластики и тотальной цистэктомии [22, 24].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при лечении больных МШ традиционно назначают противопаразитарный препарат празиквантел 40 мг/кг в комплексе со стандартной противовоспалительной терапией [24]. Всем исследуемым больным МШ и шРМП была проведена терапия празиквантелом 40 мг/кг при бактериурии (28,9 %) дополнительно назначены препараты фторхинолонового ряда, при трихомониазе (14,8 %) – антипротозойные средства. Контрольную ЦС выполняли спустя 10 дней после окончания лечения. Отмечена полная ликвидация ПМ после завершения курса терапии, поэтому специализированное хирургическое лечение не проводили. Случаев уменьшения емкости мочевого пузыря, обусловленного ПМ, у наблюдаемых пациентов не отмечено. Это проявилось только у 7 (17,9 %) больных шРМП со стадиями T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>–3M<sub>0</sub>, что было обусловлено распространенностью опухолевого процесса.

### Выводы

Случаи ПМ могут сопровождать МШ в любой фазе, в том числе при развитии осложнений шРМП. Отсутствие ПМ у больных шРМП в стадии T<sub>1</sub> в нашем исследовании не отменяет возможность ее развития в дальнейшем. Этот вывод следует из данных многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов. Для демонстрации данной тенденции необходима большая выборка наблюдений пациентов с шРМП на начальных стадиях.

Во всех случаях ПМ нами отмечена полная регрессия диспластических изменений уротелия после специализированной консервативной терапии. Поэтому мы посчитали нецелесообразным применение иных методов лечения.

Эффективные подходы к терапии ПМ проводились в соответствии с общепринятой тактикой лечения больных МШ, и при неосложненном течении шистосомоза данные изменения уротелия были успешно излечены. Дальнейшее изучение структуры и патогенеза эпителия мочевого пузыря у больных МШ чрезвычайно важно для понимания закономерностей опухолевой трансформации и для сохранения высокого качества жизни молодых пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря паразитарной природы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фрумкин А.П. Цистоскопический атлас. М.: Медгиз, 1954. С. 114–5. [Frumkin A.P. Cystoscopic atlas. Moscow: Medgiz, 1954. Pp. 114–5. (In Russ.)].
2. Ильинская Е.В. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности лейкоплакии мочевого пузыря у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. [Il'inskaya E.V. Pathomorphologic analysis and pathogenic peculiarities of the bladder leukokeratosis at women. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Novosibirsk, 2007. (In Russ.)].
3. Асламазов Э.Г. Гельминтозы органов мочеполовой системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. [Aslamazov E.G. Helminthoses of urogenital system organs. Author's abstract of thesis... of doctor of medicine. Moscow, 1991. (In Russ.)].
4. Ahmad I., Barnetson R.J., Krishna N.S. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008;81(3):247–51.
5. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Cardiogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1–241.
6. Steinmann P., Keiser J., Bos R. et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):411–25.
7. Khalaf I., Shokeir A., Shalaby M. Urologic complications of genitourinary schistosomiasis. *World J Urol* 2012;30(1):31–8.
8. Cheng L., Lopez-Beltran A., Bostwick D.G. *Bladder Pathology*. Wiley-Blackwell, 2012. Pp. 14–28.
9. Botelho M.C., Oliveira P.A., Lopes C. et al. Urothelial dysplasia and inflammation induced by *Schistosoma haematobium* total antigen instillation in mice normal urothelium. *Urol Oncol* 2011;29(6):809–14.
10. Аль-Шукри С.Х. Хирургическое лечение стеноза мочеточника шистосомной природы. Урология и нефрология 1980;(4):43–6. [Al'-Shukri S.Kh. Surgical treatment of the ureter stenosis of billiarzial origin. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1980;(4):43–6. (In Russ.)].
11. Ghoneim M.A. Bilharziasis of the genitourinary tract. *BJU Int* 2002; 89 Suppl 1:22–30.
12. Shokeir A.A. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93(2):216–20.
13. Connery D.B. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 1953; 69(1):121–7.
14. El-Bolkainy M.N., Chu E.W., Ghoneim M.A. et al. Cytologic detection of bladder cancer in a rural Egyptian population infested with schistosomiasis. *Acta Cytol* 1982;26(3):303–10.
15. Sally L.H., Adel A.A., Sorenson K. et al. Predisposition to urinary tract epithelial metaplasia in *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63(3–4):133–8.
16. Broecker B.H., Klein F.A., Hackler R.H. Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J Urol* 1981;125(2):196–7.
17. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H. et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999;161(4):1108–9.
18. Polsky M.S., Weber C.H. Jr, Williams J.E. et al. Chronically infected and postdiversion-ary bladders: cytologic and histopathologic study. *Urology* 1976;7(5):531–5.
19. Reece R.W., Koontz W.W. Jr. Leukoplakia of the urinary tract: a review. *J Urol* 1975;114(2):165–71.
20. Stonehill W.H., Dmochowski R.R., Patterson A.L., Cox C.E. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol* 1996;155(4):1248–50.
21. Khan M.S., Thornhill J.A., Gaffney E. et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years. *Eur Urol* 2002;42(5):469–74.
22. Bostwick D.G., Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 2008. 308 p.
23. Жарких А.В. Применение лазерной абляции при лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом и лейкоплакией мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. [Zharkikh A.V. Laser ablation at treatment of women with chronic recurrent cystitis and bladder leukokeratosis. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.)].
24. Ghoneim M.A., Khan M.S., Thornhill J.A. et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol* 2002;42(5):469–74.