

УДК [616.62-006-07] (048.8)

ЭКОЛОГО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОЧЕПОЛОВОГО ШИСТОСОМОЗА КАК ПРЕДРАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы)

© 2016 г. В. Ю. Старцев, *А. Ю. Колмаков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
*Клинический госпиталь г. Лобиту, провинция Бенгела, Республика Ангола

В статье освещены вопросы современного подхода при диагностике и лечении больных шистосомозом мочеполовых органов, распространенным паразитарным заболеванием. Результаты многочисленных исследований патогенеза, клинических проявлений и последующего развития мочеполового шистосомоза позволяют рассматривать этот паразитоз как фоновое предраковое состояние. С учетом высоких темпов современной миграции населения, увеличения ареала распространения шистосомоза и молодого возраста пациентов данное направление характеризуется высокой медико-социальной значимостью. Несмотря на развитие современной науки, вопросы диагностики этого заболевания актуальны. Сохраняется неразрешенной проблема верификации скрытых форм, а отсутствие эффективного скрининга затрудняет деятельность медицинской системы стран, расположенных на эндемичных территориях. Насущны вопросы раннего выявления рака мочевого пузыря, ассоциированного с мочеполовым шистосомозом, который проявляется у человека спустя десятилетия после первичного заражения. В статье приведен оригинальный обзор научных работ, выполненных за последние 30 лет и посвященных вопросам эпидемиологии мочеполового шистосомоза, а также специфическим особенностям клинической и лабораторной диагностики рака мочевого пузыря, обусловленного шистосомозом: от клинической симптоматики до высокоточных молекулярных исследований. Определены недостатки существующих методик исследования и намечены пути улучшения верификации мочеполового шистосомоза с учетом высокой канцерогенности возбудителя и роста медико-статистических показателей у больных раком мочевого пузыря среди жителей разных стран мира.

Ключевые слова: шистосомоз, рак мочевого пузыря, диагностика рака, молекулярные маркеры, иммунофлуоресцентный анализ

ECOLOGICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF URINARY SCHISTOSOMIASIS AS PRECANCER (Literature review)

V. Startsev, *A. Kolmakov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia
*Lobitu Clinical Hospital, Lobitu, prov. Bengela, Angola

The article has included the issues of modern approaches to diagnosis and treatment of urinary schistosomiasis, a common parasitic disease. Numerous studies of pathogenesis, clinical manifestations and further development of urinary schistosomiasis allow us to consider this parasitosis as a precancerous disease. Due to the high rates of modern population migration, the widened area of schistosomiasis spreading and young age of patients, this subject is characterized by high medical and social significance. Despite the development of modern science, issues of diagnosis of this disease are relevant. We have an unresolved problem of verification of hidden forms, and the lack of effective screening complicates activity of the medical systems of the countries located in endemic areas. Also, the issues of early detection of the bladder cancer associated with urinary schistosomiasis that manifests itself in decades after the primary infection are pressing. The article has given an overview of original research works carried out over the last 30 years dedicated to epidemiology of urinary schistosomiasis and specific features of clinical and laboratory diagnosis of the bladder cancer caused by schistosomiasis: from clinical symptoms to high-precision molecular studies. We have identified shortcomings of existing research techniques and have planned the ways to improve verification of urinary schistosomiasis taking into account high carcinogenic activity of the pathogen and growth of medical-statistical indices in patients with the bladder cancer among residents of different countries.

Keywords: schistosomiasis, bladder cancer, cancer diagnosis, molecular markers, immunofluorescence assay

Библиографическая ссылка:

Старцев В. Ю., Колмаков А. Ю. Эколого-диагностические аспекты мочеполового шистосомоза как предракового заболевания (обзор литературы) // Экология человека. 2016. № 1. С. 50–56.

Startsev V., Kolmakov A. Ecological and Diagnostic Aspects of Urinary Schistosomiasis as Precancer (Literature review). *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 1, pp. 50-56.

Шистосомоз — паразитарное заболевание, занимающее по показателю распространенности второе место в мире, уступая малярии [32]. Около 700 млн человек проживают в эндемичных для мочеполового шистосомоза регионах [43]. Наибольшее распространение эта патология получила на севере Африки и к югу от Сахары [46], на Мадагаскаре, Ближнем Востоке (Йемен, Ирак, Израиль). На Дальнем Востоке,

в Австралии и Южной Америке наиболее известны *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, или *S. mekongi* — формы, вызывающие заболевания кишечника [37].

Около 243 млн человек в мире инфицированы шистосомой, и более 50 % этих случаев обусловлены *Schistosoma haematobium*, возбудителем мочеполового шистосомоза (МШ) [43]. Используемые стандартные методы учета распространенности паразитозов, по

общему признанию, недостаточно чувствительны: реальное число случаев МШ может оказаться втрое больше показателей, приводимых ВОЗ [27]. Спустя 10–20 лет после заражения МШ у человека развивается одно из наиболее неблагоприятных осложнений — рак мочевого пузыря (РМП) [18]. По свидетельству Международного агентства по изучению рака (МАИР), *S. haematobium* признана биологическим агентом, входящим в группу биологических канцерогенов [10].

В настоящее время проблема ранней диагностики РМП, ассоциированного с МШ, актуальна для населения развивающихся стран в силу недостаточного развития скрининга и иных мероприятий по раннему выявлению этого заболевания. Больные РМП, обусловленным МШ, — люди трудоспособного возраста, гораздо моложе группы пациентов с более распространенным переходно-клеточным РМП [36]. Данное обстоятельство свидетельствует о высокой социальной значимости МШ. В то же время миграция населения способствует увеличению числа зарегистрированных случаев МШ у жителей таких европейских стран, как Испания [31]. В Российской Федерации (РФ) регистрируются случаи МШ, «завезенного» туристами [1], а также описаны источники инфицирования и зарегистрированы спорадические случаи МШ [2].

В большинстве клиник мира МШ верифицируют у больных с основной жалобой — макрогематурией. После получения специфической пероральной терапии и купирования гематурии пациента отпускают домой, как правило, дальнейшие диагностические мероприятия, направленные на выявление предраковых состояний, обусловленных МШ, или РМП на ранних стадиях, не проводятся. Повторно больной оказывается на приеме у врача только в случае повторной гематурии, что при дополнительном исследовании оказывается проявлением реинфекции либо мышечно-инвазивным РМП. Во втором случае больному выполняется агрессивное, оргоуноносящее лечение, значительно снижающее качество жизни молодого человека.

Патогенез. Возбудитель МШ, *S. haematobium*, проникает в кровеносную систему человека, внедряясь в кожу купающихся или работающих в пресной воде людей, а также при употреблении ими инфицированной воды. С током крови шистосомы попадают в органы малого таза. Отложенные в просвете вен яйца, минув сосудистую стенку, располагаются в подслизистой оболочке мочевого пузыря и половых органов. При сокращении мускулатуры органов яйца устремляются в просвет мочевого пузыря, откуда с мочой вымываются наружу [25]. Покидая тело хозяина, часть яиц шистосом задерживается в тканях. В подслизистой оболочке мочевого пузыря отмечается образование специфических гранул за счет активной пролиферации комплекса иммунокомпетентных клеток [14]. Макроскопически, при выполнении цистоскопии, в мочевом пузыре больных отмечаются «sandy patches» (т. н. «песчаные участки»), эрозивные и язвенные поражения.

Активность клеток гранулемы различается в зависимости от фазы ее развития. Воспаление преобладает

в ранней фазе, когда гранулема активно секретирует хемокины, цитокины и другие провоспалительные медиаторы. С течением времени наблюдается паренхиматозно-мезенхимальная трансформация клеток, и в структуре гранулемы появляются элементы фиброза или включения кальция [38].

Исследователями описан ряд факторов, потенциально способствующих развитию ракового процесса при МШ. Интенсивная воспалительная реакция в стенке мочевого пузыря сопровождается образованием свободных радикалов, обуславливающих многочисленные генетические мутации и синтез соединений с высоким канцерогенным потенциалом (например, N-нитрозаминов и полициклических ароматических углеводородов [11]), что в итоге приводит к злокачественной трансформации.

Вероятность развития РМП на фоне МШ была давно подтверждена при экспериментальной индукции РМП у животных [23]. Характерной гистологической формой РМП, развившегося на фоне МШ, является плоскоклеточный рак (в 60 % случаев), гораздо реже (20 %) встречается переходно-клеточный рак или аденокарцинома (10 %), а также смешанные типы опухолей (10 %). В серии египетских исследований (1 026 случаев) яйца шистосом обнаружены у 85 % больных РМП, перенесших радикальное хирургическое лечение [19].

Число больных с плоскоклеточным РМП, проживающих в эндемичных районах, может быть снижено при организации профилактических программ. Стратегия борьбы с шистосомозом (согласно рекомендациям ВОЗ [50]) основана на широкомасштабном лечении с применением празиквантела у больных всех групп риска, обеспечении доступа к очищенной воде, улучшении санитарии, санитарном просвещении и борьбе с брюхоногими моллюсками. Празиквантел, по мнению сотрудников ВОЗ, эффективен, безопасен и отнесен к недорогим средствам для лечения всех форм шистосомоза [50].

Несмотря на эффективность применения празиквантела, некоторые исследователи отмечают устойчивость шистосом к нему [30]. Применение этого препарата допустимо начиная с детского периода, а также при повторных инфекциях, благодаря чему риск развития осложнений шистосомоза возможно снизить. Так, в египетском исследовании (9 843 пациента) удельный вес числа случаев РМП, ассоциированных с МШ, удалось уменьшить с 82,4 до 55,3 % ($p < 0,05$) [20]. Среди больных РМП преимущественно выявлены переходно-клеточные карциномы (65,8 %). Подобный результат авторы связали с систематической реализацией превентивных мер, а также с эффективным ранним лечением случаев первичного МШ.

Клинические особенности. Жители эндемичных районов часто не имеют представления о факте заражения. В период трансдермальной инвазии *S. haematobium* могут отмечаться зуд, сыпь и лихорадка. Однако возможно и бессимптомное течение. Спустя

несколько месяцев после инфицирования может появиться макрогематурия, сопровождаемая дизурией и неопределенными болями в низу живота [3]. Появление гематурии, как правило, свидетельствует о высокой активности заболевания. Повреждение тканей мочевыводящих путей может сопровождаться обструкцией мочеточников и, как следствие, вторичными изменениями: инфицированием верхних мочевых путей, гидронефрозом и почечной недостаточностью [3]. В ряде случаев поражение половых органов может осложниться бесплодием [11, 37], а также способствовать передаче вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [6, 35]. Хроническое воздействие яиц *S. haematobium* на ткани уротелия может способствовать плоскоклеточной дисплазии с исходом в плоскоклеточный РМП [33, 41].

Диагностика мочевого шистосомоза. Скрининг МШ служит важным профилактическим мероприятием, в особенности в районах, эндемичных по заболеваемости шистосомозом. Для скрининга используют специальные опросники, а также тест-полоски для экспресс-анализа на микрогематурию (UroColor 9, Standard Diagnostics) [22]. Наличие жалоб на гематурию признается неспецифическим у жителей районов с низкой эндемичностью МШ, что служит причиной недооценки степени распространенности этого заболевания. Факт макрогематурии можно использовать как свидетельство инфицирования больного МШ, а также в качестве одного из ранних клинических проявлений злокачественного новообразования [1].

«Золотым стандартом» в диагностике шистосомоза до сих пор остается микроскопическое обнаружение яиц *S. haematobium* методом ультрафильтрации и центрифугирования мочи [21]. Мочу собирают в период с 10.00 до 14.00 (максимальная экскреция яиц), и учитывают число яиц шистосом в 10 мл мочи, а также проводят цитологию осадка для выявления опухолевых клеток [42]. Чувствительность цитологического метода невысока, поскольку может не совпадать с циркадным ритмом суточной экскреции яиц в моче. Кроме того, при незначительном заражении яйца могут быть пропущены при световой микроскопии или приняты за другой, малозначимый объект [13, 48]. Исследователями предлагались модификации метода по сбору образцов мочи в течение нескольких суток, что повышало чувствительность метода, однако занимало больше времени и значительно увеличивало себестоимость диагностики [48].

Одна из основных задач ранней диагностики МШ — создать и внедрить в практику высокочувствительный и доступный метод для жителей удаленных регионов. Паразиты, циркулирующие в организме зараженного МШ человека, на разных этапах жизненного цикла создают комплексы антигенов и антител. В настоящее время поиск новых диагностических тестов МШ проводится сразу в нескольких направлениях: измерение концентрации антител, антигенов, фрагментов ДНК и молекулярных маркеров.

Определение концентрации антител и антигенов. Иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) наиболее

часто используется для серологической верификации шистосом с применением методик «растворимых антигенов яиц» («crude soluble egg antigens», SEA) и «растворимых белков взрослых червей» («soluble adult worms proteins», SWAP). Ранее был продемонстрирован невысокий уровень специфичности этих методов. В результате длительных поисков выделены очищенные фракции антигенов паразита: катионные фракции яиц 6 типа (CEF6) [16], микросомальные антигены («adult microsomal antigens») *S. mansoni* (МАМА), *S. japonicum* (ЈАМА) и *S. haematobium* (НАМА) [44].

По результатам скрининга *S. haematobium* среди популяции жителей Египта с использованием НАМА и МАМА, отмечены показатели чувствительности 83,6 и 98,5 % соответственно [7]. Применение особой техники белкового типирования антител (Western blot) в комбинации с НАМА продемонстрировала чувствительность 100 % и специфичности 59,4 % в сравнении с более скромными результатами исследований по выявлению яиц шистосом в моче [7]. Abdel-Fattah M. et al. [5] получили 95 % положительных результатов верификации *S. haematobium*, используя очищенный антиген НАМА. Эти данные свидетельствуют о возможности использования метода для ранней диагностики МШ.

Верификация антигенов. Наиболее широко изученные методы этой группы: выявление циркулирующих анатических антигенов (САА) и циркулирующих катодных антигенов (ССА) в сыворотке крови и в моче при помощи ИФА [45], а также метод «захвата антигена с помощью моноклональных антител» (САРА) [15]. Основные преимущества данных методик — высокая специфичность, положительная корреляция с инфекционной нагрузкой, а также возможность оценки интенсивности бактериального поражения [47, 49]. K. Polman et al. [34] отмечают высокие показатели специфичности сыворотки ИФА САА *S. mansoni* — до 99 % в Бурунди и практически полный результат в Сенегале.

На сегодняшний день ССА-тесты демонстрируют высокий уровень чувствительности (60–80 %) и специфичности (40–60 %) при диагностике *S. mansoni* [28], но низкую специфичность при обнаружении *S. haematobium* [33]. В исследованиях Ayele B. et al. [8] чувствительность и специфичность для ССА достигала 52 и 63,8 % соответственно, а при фильтрации мочи эти параметры были 50,4 и 62,4 % соответственно.

Обнаружение ДНК. За последнее время исследования на основе полимеразно-цепной реакции (ПЦР) стали доступными и применены в диагностике инфекционных и паразитарных заболеваний. Ряд современных ученых считают [9, 32], что ПЦР в реальном времени (Real-time PCR, или qPCR) становится альтернативой методам световой микроскопии осадка мочи и обнаружению антигенов *S. haematobium*. Использование ПЦР может быть рекомендовано для мониторинга иммунного ответа после проведения

химиотерапии, но пока не получило широкого распространения в эндемичных для МШ регионах [17].

При исследовании образцов мочи у 153 жителей Ганы с помощью гPCR выявлено 66 случаев инфицирования *S. haematobium*, и, дополнительно, у 74 человек шистосомы обнаружены при микроскопии мочи (чувствительность 89,2 % и специфичность 100 %) [9, 32]. При использовании гPCR и световой микроскопии образцов фекалий из 88 граждан Сенегала, проживавших в зоне с высоким риском инфицирования *S. haematobium*, положительный результат при микроскопии выявлен у 70 (79,5 %) и при гPCR — у 74 (84,1 %) [37].

Важным диагностическим маркером шистосомоза, используемым при скрининге этой патологии, является определение эозинофильного катионного белка (ЕСР). Этот показатель может использоваться и для мониторинга гранулематозного воспаления мочевого пузыря у больных МШ [29, 45].

По свидетельству Botelho M. et al. [12], у женщин, инфицированных *S. haematobium*, выделены эстроген-подобные соединения, продуцируемые шистосомой (т. н. «катехол-эстрогены»). Эти соединения способны изменять структуру генов, приводя к образованию эстроген-ДНК аддуктов, а также инициировать дисфункцию яичников, что в итоге ведет к бесплодию. Катехол-эстрогены и аддукты катехол-эстроген-ДНК, выделенные из сыворотки инфицированных людей, могут представлять интерес для клиницистов и эпидемиологов как биомаркеры шистосомоза [12].

Молекулярные маркеры часто используются на практике при ранней диагностике хронического воспаления, предраковых поражений и злокачественной трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря [39]. По результатам исследований Abdulmir A. S. et al. [6], структуры генов у больных РМП, обусловленного МШ, и людей с другими видами злокачественных новообразований мочевого пузыря существенно различаются [3]. Авторами показано, что у больных МШ экспрессия P53, BCL-2, C-MYC и EGFR превышала нормальные уровни, показатели P16 и KI-67 практически не различались с таковыми у здоровых пациентов, а концентрация Rb (ген ретинобластомы) при шистосомозе оказывалась ниже. По мнению исследователей, целесообразно использовать показатель Rb в качестве предиктора развития РМП при шистосомозе, а уровень P53 — для диагностики высокодифференцированного плоскоклеточного рака, в том числе обусловленного активностью шистосомы. В ходе дальнейших исследований установлено, что уровень P16 взаимосвязан с высокоагрессивным, низкодифференцированным раком шистосомной природы, а C-MYC и KI-67 — с инвазивными высокодифференцированными злокачественными новообразованиями мочевого пузыря. Уровень онкогена EGFR значительно возрастал при воспалении мочевого пузыря, вызванном шистосомой, а также при РМП любой природы, что позволяет предположить возможность использования EGFR в качестве маркера.

На сегодняшний день поиск новых биологических маркеров РМП продолжается. Тем не менее для

рутинной клинической практики ни один морфологический метод пока не способен заменить лучевые и эндоскопические методы исследования.

Лучевая и эндоскопическая диагностика. Благодаря малой инвазивности и простоте интерпретации, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости и органов малого таза широко используется на практике. Применение этого метода позволяет оценить толщину стенки мочевого пузыря при его воспалении и при опухолевом поражении, а также своевременно диагностировать гидронефроз у жителей эндемичных районов. При шистосомозе отмечается выраженная кальцификация тканей в мочевыводящих органах за счет пролиферативных процессов — измененные структуры доступны визуализации с помощью портативного ультразвукового аппарата [40].

Рентгенография обладает высокой разрешающей способностью при оценке степени осложнений МШ, в частности кальцификатов семенных пузырьков, простаты, задней уретры, дистальных отделов мочеточников, и реже зоны устьев мочеточников. Наиболее ранние рентгенологические изменения характеризуются особой «исчерченностью» контуров и расширением просвета мочеточников и почечных лоханок [24].

При дополнительном контрастировании полостной системы почек в поздних стадиях развития МШ наблюдают гидроуретер, гидронефротическую трансформацию, отсутствие функции почки на стороне поражения, стеноз мочеточника и уменьшение емкости мочевого пузыря с дефектом наполнения его стенок. При хронических воспалительных процессах производят отсроченные снимки для визуализации расширения мочеточников и почечной лоханки, для оценки тонуса мочевыводящих органов [4]. В ходе микционной цистоуретрографии можно оценить степень выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса, что наблюдается у 25 % больных МШ.

При проведении компьютерной томографии у больных МШ обнаруживают явления обструкции и кальцификации в мочевыводящих путях и в толстой кишке [26].

Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании вопросов ранней диагностики МШ, способного трансформироваться в рак. Несомненный интерес представляет ряд новаторских идей по практическому использованию ряда морфологических методов и молекулярных маркеров.

Однако в странах с развивающейся экономикой обследование больных МШ затруднено в связи с отсутствием высокотехнологичных лабораторий и подготовленного персонала, а также регулярного информационного сообщения, что доступно для жителей крупных муниципальных центров и остается трудно выполнимой задачей для населения удаленных районов. Сохраняется необходимость в разработке экономически выгодной и несложной в применении тестовой системы для больных диагностически сложными формами МШ, регулярное применение которой не потребует специалистов высокой квалификации.

Остается актуальной задача раннего выявления РМП, ассоциированного с МШ, в регионах с высоким эндемичным фоном заболеваемости шистосомозом. Как правило, у жителей таких районов на момент обследования уже выявляется злокачественное поражение мочевого пузыря на фоне МШ. При дополнительном специализированном обследовании число больных РМП с запущенными стадиями опухоли может оказаться значительным.

Предстоит разработать алгоритм лечебно-диагностического подхода, направленного на раннее выявление РМП, ассоциированного с МШ. Это позволит врачу удаленного госпиталя уверенно диагностировать опасное заболевание и своевременно избавить пациента от страданий, которые в недалеком будущем лишат его трудоспособности.

Список литературы

1. Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Жаров С. Н. Острый мочеполювой шистосомоз у туриста, посетившего Уганду и Кению: описание случая и обзор литературы // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 5. С. 47–50.
2. Катаханова Л. Л., Савин В. А., Исаева Я. В., Болотская Т. Г. Случай мочеполювого шистосомоза у ребенка 10 лет // Вестник Сургуута. 2013. № 1 (15). С. 59–61.
3. Лопаткин Н. А., Пугачев А. Г., Анолихин О. А. Урология. М.: ГЭОТАР-медиа, 2010. 520 с.
4. Abdel-Halim R. E., Al-Mashad S., Al-Dabbagh A. Fluoroscopic assessment of bilharzial ureteropathy // Clin. Radiol. 1995. Vol. 31. P. 36–89.
5. Abdel-Fattah M., Al-Sherbiny M., Osman A. et al. Improving the detection limit of quantitative diagnosis of anti-S. haematobium antibodies using Falcon Assay Screening Test (FAST) ELISA by developing a new standard curve // Parasitol. Res. 2011. Vol. 108. P. 1457–1463.
6. Abdulmir A. S., Hafidh R. R., Kadhim H. S. et al. Tumor markers of bladder cancers: the schistosomal bladder tumors versus non-schistosomal bladder tumors // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 28. P. 28–37.
7. Al-Sherbiny M. M., Osman A. M., Hancock K. et al. Application of immunodiagnostic assays: detection of antibodies and circulating antigens in human schistosomiasis and correlation with clinical findings // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999. Vol. 60. P. 960–966.
8. Ayele B., Erko B., Legesse M. et al. Evaluation of circulating cathodic antigen (CCA) strip for diagnosis of urinary schistosomiasis in Hassoba school children, Afar, Ethiopia // Parasite. 2008. Vol. 15. P. 69–75.
9. Aryeetey Y. A., Essien-Baidoo S., Larbi I. A. et al. Molecular diagnosis of Schistosoma infections in urine samples of school children in Ghana // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2013. Vol. 88. P. 1028–1031.
10. Baguley B., Barrett-Connor E., Beland F. et al. Biological agents: a review of human carcinogens // Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012. Vol. 100. P. 1–14.
11. Bichler K-H., Feil G., Zumbargel A. et al. S. Schistosomiasis: a critical review // Curr. Opin. Urol. 2001. Vol. 11. P. 97–101.
12. Botelho M., Santos J., Gouveia M. et al. Urinary Estrogen Metabolites and Self-Reported Infertility in Women Infected with Schistosoma haematobium // Plos One J. 2014. Vol. 10. P. 32–35.
13. Braun-Munzinger R. A., Southgate B. A. Repeatability and reproducibility of egg counts of Schistosoma haematobium in urine // Trop. Med. Parasitol. 1992. Vol. 43. P. 149–154.
14. De Brito P. A., Kazura J. W., Mahmoud A. A. Host granulomatous response in Schistosomiasis mansoni Antibody and cell-mediated damage of parasite eggs in vitro // J. Clin. Invest., 1984. Vol. 74, N 5. P. 1715–1723.
15. Jonge de N., Kremsner P. G., Krijger F. W. et al. Detection of the schistosome circulating cathodic antigen by enzyme immunoassay using biotinylated monoclonal antibodies // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990. Vol. 84. P. 815–818.
16. Doenhoff M. J., Butterworth A. E., Hayes R. J. et al. Seroepidemiology and serodiagnosis of schistosomiasis in Kenya using crude and purified egg antigens of Schistosoma mansoni in ELISA // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1993. Vol. 87. P. 42–48.
17. Downs J. A., Van Lieshout L., Verweij J. J. Persistence of Schistosome DNA and cervical abnormalities following standard treatment for female urogenital schistosomiasis // Trop. Med. Int. Health. 2013. Vol. 18. P. 28–33.
18. El-Mawla N. G., El-Bolkainy M. N., Khaled H. M. Bladder cancer in Africa: update // Semin. Oncol. 2001. Vol. 28. P. 174–178.
19. Ghoneim M. A., El-Mekresh M. M., El-Baz M. A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder, critical evaluation of the results in 1026 cases // J. Urol. 1997. Vol. 158, N 2. P. 393–399.
20. Gouda I., Mokhtar N., Bilal D. et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients // J. Egypt. Natl. Canc. Inst. 2007. Vol. 19, N 2. P. 158–162.
21. Gryseels B., Polman K., Clerinx J. et al. Human schistosomiasis // Lancet. 2006. Vol. 368. P. 1106–1118.
22. Hasab A. A., El-Nimr N. A., Al-Shibani L. A. et al. Rapid diagnosis of schistosomiasis in Yemen using a simple questionnaire and urine reagent strips // East. Mediterr. Health J. 2014. Vol. 20, N. 4. P. 242–249.
23. Hicks R. M., James C., Webbe G. Effect of Schistosoma haematobium and N-butyl-N-14-hydroxybutylnitrosamine on the development of urothelial neoplasia in the baboon // Brit. J. Cancer. 1980. Vol. 42, N 5. P. 730–755.
24. Hugosson C. O. Striation of the renal pelvis and ureter bilharziasis // Clin. Radiol. 1987. Vol. 38. P. 407.
25. IARC Working Group on the Evaluation of Cardiogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994. Vol. 61. P. 1–241.
26. Jorulf H., Linstedt E. Urogenital schistosomiasis: CT evaluation // Radiology. 1985. Vol. 157. P. 745–749.
27. King C. H. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis // Acta Trop. 2010. Vol. 113. P. 95–104.
28. Legesse M., Erko B. Field-based evaluation of a reagent strip test for diagnosis of schistosomiasis mansoni by detecting circulating cathodic antigen (CCA) in urine in low endemic area in Ethiopia // Parasite. 2008. Vol. 15. P. 151–155.
29. Lodh N., Mwansa J. C., Mutengo M. M. et al. Diagnosis of Schistosoma mansoni without the stool: comparison of three diagnostic tests to detect Schistosoma mansoni infection from filtered urine in Zambia // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2013. Vol. 89. P. 46–50.
30. Melman S. D., Steinauer M. L., Cunningham C. et al. Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of Schistosoma mansoni // PLoS Negl. Trop. Dis. 2009. Vol. 3. P. 73–79.
31. Navarro-Cabañas G., García-Sánchez N., Rubio-

Rubio R. et al. Esquistosomiasis urogenital: un diagnóstico sencillo // An. Esp. Pediatr. 2006. Vol. 64. P. 282–284.

32. Obeng B. B., Aryeetey Y. A., Dood de C. J., et al. Application of a circulating-cathodic-antigen (CCA) strip test and real-time PCR, in comparison with microscopy, for the detection of *Schistosoma haematobium* in urine samples from Ghana // Ann. Trop. Med. Parasitol. 2008. Vol. 102. P. 625–633.

33. Parkin D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 118. P. 3030–3044.

34. Polman K., Meremarie M., Dirk E. et al. Specificity of circulating antigen detection for schistosomiasis mansoni in Senegal and Burundi // Trop. Med. Intern. Health. 2000. Vol. 5, iss. 8. P. 534–537.

35. Poggensee G., Feldmeier H., Krantz I. Schistosomiasis of the female genital tract: public health aspects // Parasitol. Today. 1999. Vol. 15. P. 378–381.

36. Polman K., Stelma F. F., Gryseels B. et al. Epidemiologic application of circulating antigen detection in a recent *Schistosoma mansoni* focus in northern Senegal // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995. Vol. 53. P. 152–157.

37. Rashad S. B. Schistosomiasis: Current Status and Recent Updates Urinary Schistosomiasis Review // J. Adv. Res. 2013. Vol. 4. P. 453–459.

38. Savioli L., Renganathan E., Montresor A. et al. Division of Control of Tropical Diseases, Schistosomiasis and Intestinal Parasites Unit, World Health Organization. Control of schistosomiasis - a global picture // Parasitol. Today. 1997. Vol. 13. P. 444–448.

39. Shiff C., Naples J. M., Isharwal S. et al. Non-invasive methods to detect schistosome-based bladder cancer: Is the association sufficient for epidemiological use? // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2010. Vol. 104, N 1. P. 3–5.

40. Shiff C., Veltri R., Naples J. et al. Ultrasound verification of bladder damage is associated with known biomarkers of bladder cancer in adults chronically infected with *Schistosoma haematobium* in Ghana // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2006. Vol. 100. P. 847–854.

41. Standley C. J., Adriko M., Arinaitwe M. et al. Epidemiology and control of intestinal schistosomiasis on the Sesse Islands, Uganda: integrating malacology and parasitology to tailor local treatment recommendations // Parasit. Vectors. 2010. Vol. 3. P. 64.

42. Standley C. J., Lwambo N., Lange C. et al. Performance of circulating cathodic antigen (CCA) urine-dipsticks for rapid detection of intestinal schistosomiasis in schoolchildren from shoreline communities of Lake Victoria // Parasit. Vectors. 2010. Vol. 3. P. 7.

43. Stothard J. R., Sousa-Figueiredo J. C., Standley A. et al. An evaluation of urine-CCA strip test and fingerprick blood SEA-ELISA for detection of urinary schistosomiasis in schoolchildren in Zanzibar // Acta Trop. 2009. Vol. 111. P. 64–70.

44. Tsang V. C., Hancock K., Kelly M. A. et al. *Schistosoma mansoni* adult microsomal antigens, a serologic reagent. II. Specificity of antibody responses to the *S. mansoni* microsomal antigen (MAMA) // J. of Immun. 1983. Vol. 130. P. 1366–1370.

45. Van Dam G. J., Wichers J. H., Ferreira T. M. et al. Diagnosis of schistosomiasis by reagent strip test for detection of circulating cathodic antigen // J. Clin. Microbiol. 2004. Vol. 42. P. 5458–5461.

46. Van der Werf M. J., Vlas de S. J., Brooker S. et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome

infection in sub-Saharan Africa // Acta Trop. 2003. Vol. 86. P. 125–139.

47. Van Lieshout L., Polderman A. M., Deelder A. M. Immunodiagnosis of schistosomiasis by determination of the circulating antigens CAA and CCA, in particular in individuals with recent or light infections // Acta Trop. 2000. Vol. 77. P. 69–80.

48. Van Lieshout L., Polderman A. M., Vlas de S. J. et al. Analysis of worm burden variation in human *Schistosoma mansoni* infections by determination of serum levels of circulating anodic antigen and circulating cathodic antigen // J. Infect. Dis. 1995. Vol. 172. P. 1336–1342.

49. Wilson R. A., Curwen R. S., Braschi S. et al. From genomes to vaccines via the proteome // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2004. Vol. 99. P. 45–50.

50. Schistosomiasis. WHO recommendations, updated February 2014: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en>.

References

1. Bronshtein A. M., Malyshev N. A., Zharov S. N. Acute urogenital schistosomiasis at tourist visited Uganda and Kenya: a case report and literature review. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases]. 2012, 5, pp. 47–50. [in Russian]

2. Katakhanova L. L., Savin V. A., Isaeva Ya. V., Bolotskaya T. G. The case of urinary schistosomiasis in a child of 10 years. *Vestnik Surguta* [Bulletin of Surgut]. 2013, 1 (15), pp. 59–61 [in Russian].

3. Lopatkin N. A., Pugachev A. G., Apolikhin O. A. *Urologiya* [Urology]. Moscow, 2010, 520 p. [in Russian].

4. Abdel-Halim R. E., Al-Mashad S., Al-Dabbagh A. *Clin. Radiol.* 1995, Vol. 31. pp. 36–89.

5. Abdel-Fattah M., Al-Sherbiny M., Osman A. et al. Improving the detection limit of quantitative diagnosis of anti-*S. haematobium* antibodies using Falcon Assay Screening Test (FAST) ELISA by developing a new standard curve. *Parasitol. Res.* 2011, 108, pp. 1457–1463.

6. Abdulamir A. S., Hafidh R. R., Kadhim H. S. et al. Tumor markers of bladder cancers: the schistosomal bladder tumors versus nonschistosomal bladder tumors. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009, 28. pp. 28–37.

7. Al-Sherbiny M. M., Osman A. M., Hancock K. et al. Application of immunodiagnostic assays: detection of antibodies and circulating antigens in human schistosomiasis and correlation with clinical findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999, 60, pp. 960–966.

8. Ayele B., Erko B., Legesse M. et al. Evaluation of circulating cathodic antigen (CCA) strip for diagnosis of urinary schistosomiasis in Hassoba school children, Afar, Ethiopia. *Parasite.* 2008, 15, pp. 69–75.

9. Aryeetey Y. A., Essien-Baidoo S., Larbi I. A. et al. Molecular diagnosis of *Schistosoma* infections in urine samples of school children in Ghana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013, 88, pp. 1028–1031.

10. Baguley B., Barrett-Connor E., Beland F. et al. Biological agents: a review of human carcinogens. *Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2012, 100, pp. 1–14.

11. Bichler K-H., Feil G., Zumbargel A. et al. S. Schistosomiasis: a critical review. *Curr. Opin. Urol.* 2001, 11, pp. 97–101.

12. Botelho M., Santos J., Gouveia M. et al. Urinary Estrogen Metabolites and Self-Reported Infertility in Women Infected with *Schistosoma haematobium*. *Plos One J.* 2014, 10, pp. 32–35.

13. Braun-Munzinger R. A., Southgate B. A. *Trop. Med. Parasitol.* 1992, 43, pp. 149-154.
14. De Brito P. A., Kazura J. W., Mahmoud A. A. *J. Clin. Invest.* 1984, 74 (5), pp. 1715-1723.
15. Jonge de N., Kremsner P. G., Krijger F. W. et al. Detection of the schistosome circulating cathodic antigen by enzyme immunoassay using biotinylated monoclonal antibodies. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990, 84, pp. 815-818.
16. Doenhoff M. J., Butterworth A. E., Hayes R. J. et al. Seroepidemiology and serodiagnosis of schistosomiasis in Kenya using crude and purified egg antigens of *Schistosoma mansoni* in ELISA. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87, pp. 42-48.
17. Downs J. A., Van Lieshout L., Verweij J. J. *Trop. Med. Int. Health.* 2013, 18, pp. 28-33.
18. El-Mawla N. G., El-Bolkainy M. N., Khaled H. M. *Semin. Oncol.* 2001, 28, pp. 174-178.
19. Ghoneim M. A., El-Mekresh M. M., El-Baz M. A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder, critical evaluation of the results in 1026 cases. *J. Urol.* 1997, 158 (2), pp. 393-399.
20. Gouda I., Mokhtar N., Bilal D. et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2007, 19 (2), pp. 158-162.
21. Gryseels B., Polman K., Clerinx J. et al. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2006, 368, pp. 1106-1118.
22. Hasab A. A., El-Nimr N. A., Al-Shibani L. A. et al. Rapid diagnosis of schistosomiasis in Yemen using a simple questionnaire and urine reagent strips. *East. Mediterr. Health J.* 2014, 20 (4), pp. 242-249.
23. Hicks R. M., James C., Webbe G. *Brit. J. Cancer.* 1980, 42 (5), pp. 730-755.
24. Hugosson C. O. *Clin. Radiol.* 1987, 38, pp. 407.
25. IARC Working Group on the Evaluation of Cardiogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994, 61, pp. 1-241.
26. Jorulf H., Linstedt E. *Radiology.* 1985, 157, pp. 745-749.
27. King C. H. *Acta Trop.* 2010, 113, pp. 95-104.
28. Legesse M., Erko B. *Parasite.* 2008, 15, pp. 151-155.
29. Lodh N., Mwansa J. C., Mutengo M. M. et al. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* without the stool: comparison of three diagnostic tests to detect *Schistosoma mansoni* infection from filtered urine in Zambia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013, 89, pp. 46-50.
30. Melman S. D., Steinauer M. L., Cunningham C. et al. Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of *Schistosoma mansoni*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009, 3, pp. 73-79.
31. Navarro-Cabañas G., García-Sánchez N., Rubio-Rubio R. et al. Esquistosomiasis urogenital: un diagnóstico sencillo. *An. Esp. Pediatr.* 2006, 64, pp. 282-284.
32. Obeng B. B., Aryeetey Y. A., Dood de C. J., et al. Application of a circulating-cathodic-antigen (CCA) strip test and real-time PCR, in comparison with microscopy, for the detection of *Schistosoma haematobium* in urine samples from Ghana. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2008, 102, pp. 625-633.
33. Parkin D. M. *Int. J. Cancer.* 2006, 118, pp. 3030-3044.
34. Polman K., Meremarie M., Dirk E. et al. Specificity of circulating antigen detection for schistosomiasis mansoni in Senegal and Burundi. *Trop. Med. Intern. Health.* 2000, 5, iss. 8, pp. 534-537.
35. Poggensee G., Feldmeier H., Krantz I. *Parasitol. Today.* 1999, 15, pp. 378-381.
36. Polman K., Stelma F. F., Gryseels B. et al. Epidemiologic application of circulating antigen detection in a recent *Schistosoma mansoni* focus in northern Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995, 53, pp. 152-157.
37. Rashad S. B. *J. Adv. Res.* 2013, 4, pp. 453-459.
38. Savioli L., Renganathan E., Montresor A. et al. Division of Control of Tropical Diseases, Schistosomiasis and Intestinal Parasites Unit, World Health Organization. Control of schistosomiasis - a global picture. *Parasitol. Today.* 1997, 13, pp. 444-448.
39. Shiff C., Naples J. M., Isharwal S. et al. Non-invasive methods to detect schistosome-based bladder cancer: Is the association sufficient for epidemiological use? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2010, 104 (1), pp. 3-5.
40. Shiff C., Veltri R., Naples J. et al. Ultrasound verification of bladder damage is associated with known biomarkers of bladder cancer in adults chronically infected with *Schistosoma haematobium* in Ghana. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006, 100, pp. 847-854.
41. Standley C. J., Adriko M., Arinaitwe M. et al. Epidemiology and control of intestinal schistosomiasis on the Sesse Islands, Uganda: integrating malacology and parasitology to tailor local treatment recommendations. *Parasit. Vectors.* 2010, 3, p. 64.
42. Standley C. J., Lwambo N., Lange C. et al. Performance of circulating cathodic antigen (CCA) urine-dipsticks for rapid detection of intestinal schistosomiasis in schoolchildren from shoreline communities of Lake Victoria. *Parasit. Vectors.* 2010, 3, p. 7.
43. Stothard J. R., Sousa-Figueiredo J. C., Standley A. et al. An evaluation of urine-CCA strip test and fingerprick blood SEA-ELISA for detection of urinary schistosomiasis in schoolchildren in Zanzibar. *Acta Trop.* 2009, 111, p. 64-70.
44. Tsang V. C., Hancock K., Kelly M. A. et al. *Schistosoma mansoni* adult microsomal antigens, a serologic reagent. II. Specificity of antibody responses to the *S. mansoni* microsomal antigen (MAMA). *J. of Immun.* 1983, 130, p. 1366-1370.
45. Van Dam G. J., Wichers J. H., Ferreira T. M. et al. Diagnosis of schistosomiasis by reagent strip test for detection of circulating cathodic antigen. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42, pp. 5458-5461.
46. Van der Werf M. J., Vlas de S. J., Brooker S. et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop.* 2003, 86, pp. 125-139.
47. Van Lieshout L., Polderman A. M., Deelder A. M. *Acta Trop.* 2000, 77, pp. 69-80.
48. Van Lieshout L., Polderman A. M., Vlas de S. J. et al. Analysis of worm burden variation in human *Schistosoma mansoni* infections by determination of serum levels of circulating anodic antigen and circulating cathodic antigen. *J. Infect. Dis.* 1995, 172, pp. 1336-1342.
49. Wilson R. A., Curwen R. S., Braschi S. et al. From genomes to vaccines via the proteome. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2004, 99, pp. 45-50.
50. Schistosomiasis. WHO recommendations, updated February 2014: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en>.

Контактная информация:

Старцев Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
E-mail: vlad_startsev@mail.ru