



## ОПИСТОРХОЗ: ТРАДИЦИИ И ИННОВАЦИИ

*Григорьева И.Н.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

*Григорьева Ирина Николаевна*

*E-mail: igrigorieva@ngs.ru*

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены новые данные о возбудителе, патогенезе, диагностике и лечении описторхоза. Согласно данным литературы, при генотипировании по маркеру Pm-int9 были доказаны различные свойства *Opisthorchis viverrini*, *O. felineus* и *C. sinensis*. При описторхозе происходит оксидантное повреждение ДНК инфицированных клеток желчного эпителия, повышается экспрессия гена клеточного протоонкогена c-Ski, гена фактора роста альфа, полученного из тромбоцитов, что в отдельных случаях приводит к развитию холангиокарциномы. Описаны инновации в диагностике описторхоза: праймеры OP1 и OP2 используют для амплификации региона ITS2 rДНК яиц и метацирকারий описторхиса в кале. Лечение описторхоза остается традиционным — празиквантелом, реже — альбендазолом. После лечения празиквантелом снижается степень воспалительных повреждений тканей и канцерогенеза.

**Ключевые слова:** описторхоз, холангиокарцинома, протоонкоген c-Ski, ДНК-ПЦР-диагностика, празиквантел.

### SUMMARY

**The purpose of the review.** Present new data on the causative agent, pathogenesis, diagnosis and treatment of opisthorchiasis.

**Recent literature data.** When samples of parasites were genotyped by novel nuclear marker Pm-int9, it was shown various properties of *Opisthorchis viverrini*, *O. felineus* and *C. sinensis*. It has been proven the oxidant damage to DNA of biliary epithelium cells infected with opisthorchiasis, and overexpressed of cellular proto-oncogene c-Ski, as well as platelet-derived growth factor alpha (Pdgfa) gene, which in some cases leads to the development of cholangiocarcinoma. Describes the innovations in the diagnosis of opisthorchiasis: primers OP1 and OP2 are used to amplify the ITS2 region rDNA eggs and metacercariae of *Opisthorchis* in feces. Opisthorchiasis treatment remains traditional — praziquantel, at least — with albendazole. Treatment of opisthorchiasis patients with praziquantel was shown to reduce inflammation-mediated tissue damage and carcinogenesis.

**Keywords:** Opisthorchiasis, cholangiocarcinoma, proto-oncogene c-Ski, DNA-PCR diagnosis, praziquantel.

Описторхоз — паразитарное заболевание, возбудителем которого является биогельминт из класса трематод семейства *Opisthorchiidae*, включающего *Opisthorchis felineus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. Описторхоз — природно-очаговый зооантропоноз, поражающий преимущественно гепатобилиарную систему и поджелудочную железу (ПЖ), отличающийся длительным течением, протекающий с частыми обострениями, способствующий возникновению первичного рака печени и ПЖ [1].

По официальной статистике, описторхозом в мире болеют 17 млн человек, в России — более 2 млн человек [2]. Описторхоз распространен в бассейне реки Неман, в Западной Европе. В России самым крупным природным очагом описторхоза считается Обь-Иртышский бассейн, затем бассейн Днепра, третьим очагом считается Пермская область и Волго-Камский район, причем на большей части ареала Обь-Иртышского бассейна циркуляция возбудителя носит изначально эпизоотический характер, о чем свидетельствуют высокая зараженность населения (до 95%) и непрерывный характер нозоареала описторхоза в этом регионе [3].

Впервые *O. felineus* обнаружен итальянским ученым Rivolta в 1884 г. в печени кошек и назван «кошачьим сосальщиком». У человека этот паразит, названный «сибирской двуусткой», обнаружен в 1891 г. профессором Томского университета К. Н. Виноградовым [4].

При анализе нескольких локусов ядерной рибосомальной ДНК была доказана родственная близость трематод *Opisthorchis felineus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* [5]. Позже новосибирские ученые разработали новый ядерный маркер Pm-int9, включающий девятый интрон гена парамизоина и последовательности фланкирующих экзонов [6]. При генотипировании по маркеру Pm-int9 образцов *O. felineus* (из Западной Сибири), *C. sinensis* (с Дальнего Востока России) и *O. viverrini* (из Таиланда) и последующем филогенетическом анализе было доказано, что *O. viverrini* и *C. sinensis* ближе друг к другу, чем любой из них к *O. felineus* [6].

Взрослые особи описторхисов имеют длину 4–13 мм и ширину 1–3 мм. Описторхисы — гермафродиты, за сутки могут выделять до 1000 яиц, локализуясь во внутрипеченочных желчных протоках — в 100% инвазий, в желчном пузыре — в 60%, в ПЖ — в 35–40%. Срок жизни гельминта от 10–20 лет [1] до всей жизни больного [7]. Описторхисы питаются выделениями слизистых оболочек желчных протоков и ПЖ, эпителиальными

клетками, кровью. Описторхис в своем цикле развития меняет трех хозяев: промежуточным является пресноводный жаберный моллюск *Bithynia inflata* или *Bithynia leachi* [8], затем дополнительным — рыбы семейства карповых (язь, сазан, лещ, вобла, линь, пескарь и др.) и окончательным хозяином — человек, кошки, собаки, свиньи и др. В настоящее время выявлено 67–73% фиксированных генетических различий между различными подвидами битиний, что играет важную роль в трансмиссии возбудителей описторхоза [9], поскольку в битиниях происходит стадийное развитие личинки — мирацидий, спороциста, редия, церкария. Затем церкарии превращаются в метацеркарии в рыбе семейства карповых [4], при ее употреблении в пищу заражаются человек и животные.

В патогенезе описторхоза выделяют две фазы: раннюю, или острую, фазу и позднюю, или хроническую. Описторхоз у жителей эндемичных очагов и «пришлых» существенно различается [10, 11]: у коренных жителей в отличие от «пришлых» возможна бессимптомная инвазия, и течение описторхоза, как правило, первично-хроническое, а у «пришлых» чаще выявляют острую стадию описторхоза. Клинические проявления острой стадии описторхоза варьируют от стертой формы до тяжелой. При стертой форме отмечается непродолжительный субфебрилитет, эозинофилия в крови достигает 10–15%, при среднетяжелой форме — лихорадка до 39–39,5°C, эозинофилия до 40% [23]. Тяжелая форма острого описторхоза протекает в нескольких клинических вариантах: тифоподобном, гепатохолангитическом, гастроэнтеритическом [10].

После завершения острой стадии болезни развивается хроническая стадия описторхоза, которая может длиться более 10–20 лет. Наиболее часто при описторхозе описывают признаки поражения желчного пузыря и желчных протоков [7, 10–12]. При описторхозе наблюдаются абдоминальные боли различного характера: постоянные тупые, давящие — у 84,3% больных; приступообразные режущие, колющие — у 12,4%, а также диспепсия: тошнота — в 76%, рвота — в 10,2% случаев (чаще после погрешности в диете) [7]. При хроническом описторхозе больных беспокоят боли в эпигастрии, правом подреберье, изжога, тошнота, возникающие чаще после приема пищи; желудочная секреция обычно снижена; при эзофагогастродуоденоскопии

обнаруживают хронический антральный гастрит, эрозивно-язвенный дуоденит, деформацию луковицы двенадцатиперстной кишки [10]. В клинике хронического описторхоза значительное место занимают астеноневротический синдром, например, длительное существование расстройств вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при хроническом описторхозе и отсутствие адекватной терапии приводят к формированию синдрома прогрессирующего вегетативного дисбаланса с активацией симпатического отдела и как следствие к развитию метаболических нарушений миокарда [13].

При хроническом описторхозе встречаются осложнения, требующие хирургического лечения, в частности, склерозирующий холедохит, папиллит и стеноз большого дуоденального сосочка, а также значительное сужение пузырного протока, вплоть до его полной облитерации с явлениями механического холестаза [14]. Механический холестаз, в свою очередь, приводит к развитию подкапсульных и внутрипеченочных холангиоэктазов, кист печени [12]. Холестаз является основой для инфицирования билиарного тракта с развитием гнойного описторхозного холангита, холециститов, холангитических абсцессов печени и холангиогенного сепсиса [14–16].

Описторхозная инвазия вызывает и поддерживает воспалительно-пролиферативные изменения и в ПЖ, что обусловлено не только паразитированием гельминтов в протоках железы, их токсическим действием, но и нарушением оттока панкреатического сока при стриктурах, рефлюксах желчи в протоки железы. Морфологические изменения характеризуются продуктивным каналикулитом с очаговым или внутريدольковым склерозом с нарушением дольчатого строения ПЖ, особенно в области головки [14, 15]. Все эти изменения создают условия для развития как острого, так и хронического панкреатита.

Описторхозная инвазия оказывает неблагоприятное влияние на все уровни морфофункциональной системы «мать — плацента — плод», что проявляется увеличением частоты недонашивания беременности (937,5 на 10 тыс. родов), гестозов (4296,9 на 10 тыс. родов), перинатальной заболеваемостью (70,3 на 1000 новорожденных) у больных из числа «пришлого» населения Обь-Иртышского бассейна, причем эти нарушения на фоне описторхоза более выражены (в 1,5–2 раза) у представительниц «пришлого» населения по сравнению с постоянно проживающими на данной территории [17].

Хотя не все авторы признают значение описторхоза в развитии желчнокаменной болезни (ЖКБ) [18, 19], так как камни при описторхозе обнаруживаются не чаще (1,7–5,8% при патологоанатомическом исследовании), чем у людей без описторхоза [20], однако при осложненных формах хирурги отмечают и большую частоту ЖКБ — от 23,8 [16]

до 83% [21], а также билиарного сладжа и нарушения сократительной функции желчного пузыря [22, 23]. В патогенезе описторхоза имеет значение увеличение активности проколлагенпролилгидроксилазы в печени, что ведет к увеличению синтеза коллагена и соответственно к развитию фиброза, а также нарушению синтеза липидов и желчных кислот, что способствует развитию ЖКБ [24]. Другие авторы полностью отрицают возможность ЖКБ при хроническом описторхозе, объясняя это пониженной концентрационной функцией желчного пузыря из-за длительно существующего хронического холецистита. До сих пор нет единого мнения о связи ЖКБ с описторхозом.

В гиперэндемических по описторхозу очагах выявлена сильная связь с развитием рака [24]: частота холангиокарциномы (ХКЦ) выше в 3–13 раз, рака ПЖ — в 2 раза; считается, что у одной шестой части людей с описторхозом развивается ХКЦ, тогда как, например, *Helicobacter pylori* индуцирует рак менее чем у 1% инфицированных людей [26]. При развитии ХКЦ у больных описторхозом отмечается резкое повышение уровня интерлейкина-6 [23]. В патогенезе описторхозиндуцированной ХКЦ повреждение желчных клеток также связано с действием кислородных радикалов, таких как оксид азота (NO), который высвобождается из эффекторных клеток, активируемых провоспалительными цитокинами [27]. Эти радикалы могут вызвать оксидантное повреждение ДНК инфицированных описторхозом клеток желчного эпителия. Более того, избыток NO и других реакционноспособных кислородных радикалов, продуцируемых при инфицировании, может оказывать прямое цитотоксическое и мутагенное действие, приводя к росту клеточной пролиферации [4, 27, 28]. Доказано, что повторное инфицирование описторхозом приводит к увеличению степени повреждения ДНК холангиоцитов [27].

Экспрессия гена клеточного протоонкогена *c-Ski*, а также *c-Ski* протеина в цитоплазме эпителия печеночных желчных протоков резко повышена при *O. viverrini*-ассоциированной ХКЦ, причем, вероятно, этот путь канцерогенеза осуществляется посредством нарушения регуляции сигнального пути трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [29]. Экспрессия генов полученного из тромбоцитов фактора роста альфа (platelet-derived growth factor alpha (Pdgfa) и его рецептора (Pdgfra) повышена у 80 и 40% больных описторхозассоциированной ХКЦ соответственно, что позволило японским авторам предложить их в качестве кандидатов в биомаркеры для диагностики и контроля терапии при описторхозассоциированной ХКЦ [30].

Е. Н. Ильинских [4] отмечает, что под влиянием токсинов описторхоза возникают разнообразные цитогенетические нарушения: в теле описторхозисов существуют генотоксические соединения, например 6,7-димеркаптопурин, который, включаясь в молекулу ДНК, ведет к нарушению ее

структуры. Показано, что хромосомные aberrации наблюдаются в основном в местах локализации онкогенов в хромосомах человека: во 2-й хромосоме — участок онкогена N-myc (p23), в 3-й хромосоме — участок онкогена raf-1 и т.д., причем такие изменения у «пришлых» наблюдались в 10 раз чаще, чем у коренных жителей Сибири [4]. Анализ микрочипов показал, что при развитии описторхозассоциированной ХЦК экспрессия 130 генов, ответственных за клеточную пролиферацию, повышается, а экспрессия 145 генов, ответственных за супрессоры опухолевого роста, апоптоз и регуляцию окислительных процессов, напротив, снижается. Эти гены-кандидаты могут служить потенциальными биомаркерами для диагностики и терапии описторхозассоциированной ХЦК [31]. Международным агентством по исследованию рака возбудитель описторхоза отнесен к канцерогенам человека первой группы. Однако некоторые авторы считают, что только присутствия *O. felineus* недостаточно для развития ХЦК [32].

При описторхозе нарушены синтетическая, секреторная функции печени, нередко обнаруживается цитолитический синдром [7]. При УЗИ печени у больных хроническим описторхозом чаще всего выявляют перидуктальный фиброз (23,6%), особенно у мужчин, причем размер левой доли печени, объем желчного пузыря после пищевой нагрузки, билиарный сладж, внутривисцеральные желчные камни достоверно ассоциированы с усугублением перидуктального фиброза [33]. При дуоденальном зондировании более чем у половины больных описторхозом отмечают нарушение сократительной функции сфинктера Одди и желчного пузыря, а также снижение его концентрационной функции [34].

Таким образом, при описторхозе на фоне воспалительных и склеротических изменений желчного пузыря, общего желчного протока и большого дуоденального сосочка нарушается пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку, что в свою очередь способствует усугублению патологии билиарного тракта.

Большое значение в диагностике описторхоза имеет эпидемиологический географический и пищевой анамнез (употребление зараженной рыбы за 2–6 нед до начала болезни). Традиционное паразитологическое исследование (в том числе методами обогащения), проводимое с целью выявления яиц гельминтов, личинок или взрослых особей в кале или дуоденальном содержимом, является единственным надежным методом диагностики описторхоза [35, 36]. При малоинтенсивной инвазии можно использовать пробное лечение с исследованием дуоденального содержимого и фекалий через 1–2 дня после однократного назначения празиквантела (600 мг), что приводит к гибели или ослаблению части паразитов и их эвакуации вместе с выделяемыми с желчью яйцами [37]. Недостаточная чувствительность

и неспецифичность иммунологических тестов позволяет использовать их только в качестве вспомогательных тестов в комплексе с методами клинико-лабораторной паразитологической диагностики [36].

В последние годы за рубежом активно используется инновационная ДНК-диагностика описторхоза. Днк паразита выделяют из 200 мкл фекалий с помощью кита QIAamp DNA stool kit (QIAGEN, Hilden, Германия) [38]. Праймеры OP1 и OP2 используют для амплификации региона ITS2 гДНК яиц и метацеркарий описторхоза [39]. Последовательность внутреннего транскрибируемого спайсера [internal transcribed spacer (ITS2) sequences] из метацеркарий *O. felineus* сохраняется в GenBank (материал получен из рыб северных российских рек). Чувствительность выявления ДНК паразита методом полимеразной цепной реакции по сравнению с методом Столла (обнаружение яиц описторхозов при микроскопии) составляет 100; 68,5 и 50% при содержании в образце кала > 1000, 200–1000 и < 200 яиц на 1 г фекалий соответственно [39]. Однако для успешной ДНК-диагностики в образце из 100 мг фекалий должно быть не менее 2 яиц *O. viverrini* [40]. Для *O. viverrini* был выделен фрагмент глутатионтрансферазы с ДНК размером 893 bp и кодирующий 213 аминокислотных остатков (OV28GST) [41]. Хотя аллозимный анализ показал, что *O. viverrini* содержит от 2 до 6 морфологически подобных, но генетически различных вариантов ДНК [42].

Лечение описторхоза должно быть комплексным и наряду со специфическими препаратами включать патогенетическое лечение [7, 10, 35, 37]. Лечение больных хроническим описторхозом проводят в 3 этапа: 1-й — подготовительный, 2-й — специфической химиотерапии, 3-й — реабилитационный. 1-й этап — подготовительная терапия (10–14 дней): купирование аллергического синдрома; подавление воспаления, в том числе вызванного присоединением бактериальной инфекции; обеспечение адекватного оттока из желчевыводящих путей и протоков ПЖ, проведение дезинтоксикационной терапии; пре- и пробиотики; применение препаратов патогенетической терапии по ведущим синдромам [7].

Для специфической терапии описторхоза на 2-м этапе применяют празиквантел (производное изохинолина). Данный препарат действует на все формы гельминта, малотоксичен, является индуктором спастического паралича паразитов. Празиквантел назначают в дозе 60 мг на 1 кг массы тела в 3 приема в течение дня после еды с промежутком 4–6 ч. Возможна щадящая методика назначения празиквантела, при которой суточную дозу делят на 2 сут, антигельминтная эффективность при этом

остается такой же. Таблетки празиквантела принимают внутрь, не разжевывая и, приняв небольшое количество пищи (50–100 г хлеба, каши и др.), запивают жидкостью (100–200 мл чая, киселя, молока и др.). При приеме празиквантела возможны нежелательные реакции: головная боль, головокружение, слабость, крапивница, повышение температуры, кожная сыпь и др. [37]. Эффективность празиквантела в суточной дозе 60 мг/кг составляет, по данным разных авторов, от 80 до 95,5% [10, 35–37]. После лечения празиквантелом отмечено снижение степени воспаления и канцерогенеза [28]. Сам празиквантел мутагенными потенциями не обладает, однако установлено, что в сочетании с малыми дозами веществ, содержащих бензол или бензолподобные соединения, образующимися, например, при курении, празиквантел становится мутагеном [43], поэтому во время курса лечения рекомендуется отказ от курения. Альбендазол менее эффективен в лечении описторхоза, но может быть назначен в том случае, когда празиквантел противопоказан [38].

3-й этап — реабилитационный, его цель — восстановление моторных и секреторных нарушений, вызванных описторхозом, в частности, восстановление желчеоттока и кишечного пассажа. После лечения празиквантелом особое внимание уделяется беззондовому дуоденальному зондированию (тюбажи с ксилитом, сорбитом и др.) 3–4 раза в течение первой недели, далее 1–2 раза в неделю (до 3 мес). В течение всего этого периода контролируют стул, который должен быть ежедневным (при необходимости назначают слабительные средства, например лактулозу).

При описторхозе происходит поражение многих органов и систем, поэтому на фоне вынужденной полипрагмазии весьма ценны комбинированные препараты. Клиника хронической стадии описторхоза обусловлена главным образом поражением органов дуоденобилиарнопанкреатической зоны, и поэтому рекомендуется проводить комплексную терапию с использованием средств, влияющих на секрецию, тонус и моторику желудочно-кишечного тракта, в частности комбинированный препарат омез Д («Д-р Редди'с Лаборторис Лтд.»), содержащий 10 мг омепразола и 10 мг домперидона, вследствие чего обладает двойственным эффектом: омепразол как ингибитор протонной помпы снижает базальную и стимулированную секрецию кислоты в желудке, а домперидон как прокинетики повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, нормализует моторно-эвакуаторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки. Средняя рекомендуемая доза для взрослых по 1 капсуле 2–3 раза в сутки за 30 мин до еды. Курс лечения 4–8 нед.

По показаниям применяют спазмолитики (мебеверин, пинаверий бромид, отилоний бромид, дрогаверин, гиосцина бутилбромид, альверина цитрат и др.), ферментные препараты (панкреатин),

ингибиторы протонной помпы, желчегонные, десенсибилизаторы, гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды). Беременным с описторхозом, начиная с I триместра гестации, рекомендуется назначать профилактические курсы витаминов-антиоксидантов (Е — по 200 мг/сут, С — по 600 мг/сут, Р — по 10 мг/сут) по 7–10 дней через 10–14 дней, а во II и III триместрах при наличии осложнений беременности наряду с включением антиоксидантов показано назначение антиагрегантов — аспирин-кардио по 100 мг/сут в течение 7–10 дней или трентал по 100 мг/сут в течение 10–14 дней [17].

В лечении описторхоза используют физиотерапевтические процедуры, в частности микроволны, оказывающие спазмолитическое, десенсибилизирующее, нейротрофическое действие, улучшающие кровообращение, а также аппликации пелоида на область правого подреберья и эпигастрия по 10–15 мин (8–10 процедур), чередуя их с рапными ваннами с той же продолжительностью [44].

Контроль эффективности химиотерапии проводят не ранее чем через 2–3 мес после лечения больных с подострой стадией описторхоза и не ранее чем через 4–6 мес после лечения больных хроническим описторхозом путем копроовоскопии и /или исследования дуоденального содержимого [24]. Чаще всего через 3–6 мес после окончания специфического лечения проводят 3-кратное дуоденальное зондирование с 1-недельным интервалом (или 3-кратную копроовоскопию). После этого делают вывод о гельминтологическом выздоровлении. При повторном заражении вновь проводится курс лечения празиквантелом не ранее чем через 6 мес [37].

Основой личной профилактики описторхоза является исключение из пищи необеззараженной рыбы. Для обеззараживания рыбу необходимо варить не менее 20 мин с момента закипания или прожаривать в пластованном виде под закрытой крышкой также не менее 20 мин [36].

Профилактика описторхоза включает комплекс мероприятий:

1. лечебно-профилактические: выявление инвазированных, их дегельминтизация; контроль, обследование пролеченных лиц; диспансерное наблюдение;
2. санитарно-эпидемиологические: охрана водоемов от фекальных загрязнений (фенасал, его соли); контроль над соблюдением технологии обработки рыбы (засолки, копчения, вяления и др.);
3. санитарно-просветительная работа (памятки, индивидуальные беседы, выступления в СМИ, интернет-сайты и др.), особенно в неблагополучных по описторхозу местностях, проводится в сочетании с лечебными мероприятиями [36].

Такие меры не только приведут к устранению инфекционного агента, но и будут способствовать снижению общей заболеваемости населения в эндемичных по описторхозу районах России.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Плотников Н.Н. Описторхоз (гельминтоз печени и поджелудочной железы). — М.: Издательство АМН СССР, 1953.
2. Киселев В.С., Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Распределение паразитарной заболеваемости по территории Российской Федерации. <http://www.rusmedserv.com/misc/2002/>
3. Завойкин В.Д. Структура ареала описторхоза и задачи борьбы с инвазией // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. — 2000ю — № 3. — С. 54–56.
4. Ильинских Е.Н. Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири // Бюлл. сибирской медицины. — 2002. — № 1. — С. 63–70.
5. Kang S., Sultana T., Loktev V.B. et al. Molecular identification and phylogenetic analysis of nuclear rDNA sequences among three opisthorchid liver fluke species (Opisthorchiidae: Trematoda) // Parasitol Int. — 2008; 57 (2): 191–197.
6. Shekhovtsov S. V., Katokhin A. V., Romanov K. V. et al. A novel nuclear marker, Pm-int9, for phylogenetic studies of *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, and *Clonorchis sinensis* (Opisthorchiidae, Trematoda) // Parasitol. Res. — 2009; 106 (1): 293–297.
7. Пальцев А.И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение // РМЖ. — 2005. — № 2. — С. 3–7.
8. Petney T., Sithithaworn P., Andrews R. et al. The ecology of the Bithynia first intermediate hosts of *Opisthorchis viverrini* // Parasitol. Int. — 2012; 61 (1): 38–45. Epub 2011 Jul 29.
9. Kiatsopit N., Sithithaworn P., Boonmars T. et al. Genetic markers for studies on the systematics and population genetics of snails, *Bithynia* spp., the first intermediate hosts of *Opisthorchis viverrini* in Thailand // Acta Trop. — 2011; 118 (2): 136–141.
10. Николаева Н.Н., Николаева Л.Н., Гигилева Н.П. Описторхоз (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) // Врач. — 2005. № 7. — С. 17–21.
11. Озерецковская Н.Н., Зальцева Н.С., Тумольская Н.И. Клиника и лечение гельминтозов. — Ленинград: Медицина, 1985.
12. Зубков В.Г. Патогенез и морфология внутрпеченочных холангиоэктазов при описторхозе: Дисс.... канд. мед. наук. — Свердловск, 1983.
13. Тюкалова Л.И., Посохов И.Н., Белобородова Э.И., Алексеева А.С. Роль описторхоза в развитии вторичной нейроциркуляторной дистонии и метаболических изменений миокарда // Тер. арх. — 2001. № 11. — С. 81–83.
14. Альперович Б.И., Бражникова Н.А., Ли А.Б. Хирургия осложненного описторхоза. — Томск, 1990.
15. Глузов В.Я. Описторхоз (вопросы эпидемиологии, патогенеза, патоморфологии, клиники, лечения): методические рекомендации. — Ижевск, 1981.
16. Зиганшин Р.В., Бычков В.Г. Желчная гипертензия у больных описторхозом // Вестн. хир. — 1984. — № 12. — С. 29–33.
17. Соловьева А.В. Хронический описторхоз и беремность: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
18. Яблоков Д.Д. Описторхоз человека. — Томск: Наука, 1979.
19. Elkins D. B., Mairiang E., Sithithaworn P. et al. Cross-sectional patterns of hepatobiliary abnormalities and possible precursor conditions of cholangiocarcinoma associated with *Opisthorchis viverrini* infection in humans // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1996; 55 (3): 295–301.
20. Зубов Н.А., Зубков В.Г. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека // Арх. пат. — 1983. — № 1. — С. 34–38.
21. Ревской А.Ю. Хирургическое лечение стриктур желчевыводящих путей при описторхозе. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Томск, 1981.
22. Mairiang E., Elkins D. B., Mairiang P. et al. Relationship between intensity of *Opisthorchis viverrini* infection and hepatobiliary disease detected by ultrasonography // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992; 7 (1): 17–21.
23. Sripa B., Mairiang E., Thinkhamrop B. et al. Advanced periductal fibrosis from infection with the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrini* correlates with elevated levels of interleukin-6 // Hepatology. — 2009; 50 (4): 1273–1281.
24. Hutadilok V., Thamavit W., Upatham E. S., Ruenwongsa P. Liver procollagen prolyl hydroxylase in *Opisthorchis viverrini* infected hamsters after praziquantel administration // Mol. Biochem. Parasitol. — 1983; 9: 289–294.
25. Sripa B., Kaewkes S., Sithithaworn P. et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma // PLoS Med. — 2007; 4: e201.
26. Smout M. J., Sripa B., Laha T. et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini* // Mol. Biosyst. — 2011; 7 (5): 1367–1375.
27. Pinlaor S., Ma N., Hiraku Y. et al. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase // Carcinogenesis. — 2004; 25: 1535–1542.
28. Yongvanit P., Pinlaor S., Bartsch H. Oxidative and nitrative DNA damage: Key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis // Parasitol. Int. — 2012; 61 (1): 130–135. Epub 2011 Jun 17.
29. Boonmars T., Wu Z., Boonjaraspinyo S. et al. Involvement of c-Ski oncoprotein in carcinogenesis of cholangiocarcinoma induced by *Opisthorchis viverrini* and N-nitrosodimethylamine // Pathol. Oncol. Res. — 2011; 17 (2): 219–227.
30. Boonjaraspinyo S., Wu Z., Boonmars T. et al. Overexpression of PDGFA and its receptor during carcinogenesis of *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma // Parasitol. Int. — 2012; 61 (1): 145–150. Epub 2011 July 14.
31. Wu Z., Boonmars T., Boonjaraspinyo S. et al. Candidate genes involving in tumorigenesis of cholangiocarcinoma induced by *Opisthorchis viverrini* infection // Parasitol. Res. — 2011; 109 (3): 657–673.
32. Watanapa P., Watanapa W. B. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma // Br. J. Surg. — 2002; 89 (8): 962–970.
33. Mairiang E., Laha T., Bethony J. M. et al. Ultrasonography assessment of hepatobiliary abnormalities in 3359 subjects with *Opisthorchis viverrini* infection in endemic areas of Thailand // Parasitol. Int. — 2012; 61 (1): 208–211. Epub 2011 July 14.
34. Бронштейн А.М., Миронов С.П., Силаев А.В., Пантелева Е.Я. Радионуклидная и сонографическая диагностика поражения гепатобилиарной системы при описторхозе // Мед. паразитол. — 1989. — № 5. — С. 13–17.
35. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучиев В.И. Гельминтозы органов пищеварения: проблемы диагностики и лечения // РМЖ: Болезни органов пищеварения. — 2005. — № 7 (2). — С. 67–70.
36. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: Санитарные правила и нормы. — М.: Минздрав России, 1997. — С. 50–82.
37. Озерецковская Н.Н., Сергиев В.П. Массовое лечение описторхоза празиквантелом с позиций клинициста и эпидемиолога // Мед. паразитол. — 1993. — № 5. — С. 6–13.
38. Armignacco O., Caterini L., Marucci G. et al. Human Illnesses Caused by *Opisthorchis felinus* Flukes // Italy Emerg. Infect. Dis. — 2008; 14 (12): 1902–1905.
39. Müller B., Schmidt J., Mehlhorn H. PCR diagnosis of infections with different species of Opisthorchiidae using a rapid clean-up procedure for stool samples and specific primers // Parasitol. Res. — 2007; 100: 905–909.
40. Janwan P., Intapan P. M., Thanchomnang T. et al. Rapid detection of *Opisthorchis viverrini* and *Strongyloides stercoralis* in human fecal samples using a duplex real-time PCR and melting curve analysis // Parasitol. Res. — 2011; 109 (6): 1593–1601. Epub 2011 May 3.
41. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S., Pengsaa P., Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: The carcinogenic human liver fluke // Wld J. Gastroenterol. — 2008; 14 (5): 666–674.
42. Saijuntha W. et al. Genetic markers for the identification and characterization of *Opisthorchis viverrini*, a medically important food borne trematode in southeast Asia // Acta Trop. — 2006; 100: 246–251.
43. Anwar W. A., Au W. W., Ramanujam V. W., Legator M. S. Enhancement of benzene clastogenicity by praziquantel in mice // Mutat. Res. — 1989; 222 (3): 283–289.
44. Старичков А.А., Бондарева З.Г. Дифференцированное назначение пеллоидальнотерапии при заболеваниях органов пищеварения // Бюлл. СО РАМН. — 2002. — № 4. — С. 89–94.