

Бронштейн А.М., Лучшев В.И.

Представлен обзор отечественных и зарубежных работ по **трематодозам печени: описторхозу и клонорхозу**.

Описторхоз и **клонорхоз** - паразитарные болезни человека и животных, заражение которыми происходит при употреблении в пищу инвазированной речной рыбы, обусловлено паразитированием трематод семейства Opisthorchiidae - *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. **Описторхозом и клонорхозом** поражено около 17 млн человек, а риску заражения подвержено около 350 млн человек, проживающих в 13 странах и на территориях, расположенных в Европейском регионе, Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана. Клинические проявления **описторхоза** и **клонорхоза** обусловлены паразитированием этих гельминтов в желчных протоках **печени** и поджелудочной железы. Отмечается связь **описторхоза** и **клонорхоза** с развитием холангиокарциномы и холелитиазом. Химиотерапия **описторхоза** и клонорхоза проводится празиквантелом.

The paper reviews papers on trematoda infections of the liver (opisthorchiasis and clonorchiasis) published in Russia and foreign countries. Opisthorchiasis and clonorchiasis are parasitic diseases of man and animals. The infections occur on ingestion of fresh-water fish infested with trematode parasites of the family Opisthorchiidae: *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis*. Opisthorchiasis and clonorchiasis affect about 17 million persons and some 350 million individuals residing in 13 countries and areas situated in the European region, South-East Asia and on the West Pacific Ocean Coast are at risk for the infections. The clinical manifestations of opisthorchiasis and clonorchiasis are due to infestation of the bile ducts of the liver and pancreas with these helminths. There is an association of opisthorchiasis and clonorchiasis with the development of cholangiocarcinoma and cholelithiasis. Opisthorchiasis and clonorchiasis are treated with praziquantel.

А.М. Бронштейн д.м.н., зав. клиническим отделом Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского ; профессор кафедры инфекционных болезней и тропической медицины РГМУ.

В.И. Лучшев д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и тропической медицины РГМУ, Москва

Prof. A.M. Bronstein, MD. Head of Clinical Department, Martsinovsky Institute of Medical Parasitology & Tropical Medicine; Department of Infectious Diseases & Tropical Medicine, RSMU.

Prof. V.I. Luchshev, MD. Head, Department of Infectious Diseases & Tropical Medicine, RSMU.

Трематоды печени (или сосальщики, двуустки) относятся к семейству Opisthorchiidae (*Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*). Заражение происходит при употреблении в пищу инвазированной рыбы. Заболеванием поражено около 17 млн человек, а риску заражения подвержено около 350 млн человек, проживающих в 13 странах. Эти инвазии оказывают существенное влияние на здоровье людей и экономику, увеличивая заболеваемость и приводя к потере трудоспособности. В последние годы повысилась частота заболеваний и улучшился эпидемиологический надзор за ними; одновременно с этим изменились эпидемиологические особенности инвазии под влиянием бедности, загрязнения внешней среды и роста численности населения. Повысилась информированность населения о **трематодозах печени** и об их связи с желчнокаменной болезнью, холангиокарциномой и другими тяжелыми заболеваниями **печени**. Признание того факта, что данные инвазии представляют серьезную проблему здравоохранения эндемичных регионов, является в настоящее время стимулом для разработки и осуществления эффективной стратегии борьбы с этими заболеваниями [1].

Для населения России негативный эффект описторхоза усугубляется его преимущественным распространением в северных, в том числе приполярных, районах, зонах нового промышленного освоения и проживания народностей Севера, где отмечаются запаздывание социально-гигиенических мероприятий, относительно низкий уровень инфраструктуры здравоохранения, высокая детская смертность, распространены другие инфекционные заболевания, алкоголизм.

Эпидемиология

Географическое распространение и жизненный цикл

В России и на Украине описторхоз, возбудителем которого является *Opisthorchis felineus*, распространен преимущественно на территориях бассейнов Оби, Иртыша, Волги, Камы, Днепра. Имеются данные о наличии очагов низкой интенсивности на притоках Енисея, в бассейне Урала, Северной Двины [2]. Очаги клонорхоза (возбудитель *S. sinensis*) в России находятся в бассейне Амура. В странах Восточно-Азиатского региона (КНР, Таиланд, Южная Корея, Лаос, Вьетнам и др.) имеются очаги **трематодозов** печени, возбудителями которых являются *O. viverrini* и *S. sinensis* [1]. Точно определить истинный уровень пораженности населения **трематодозами** печени достаточно сложно, поскольку ранние стадии инвазии в большинстве случаев протекают без клинических проявлений, а в хронической стадии клиническая симптоматика неспецифична и ее обычно оценивают как следствие болезней, имеющих другую этиологию, если не проводится специальное клинико-паразитологическое обследование [3 - 7].

Трематоды печени (или сосальщики, двуустки) - плоские гельминты длиной 5 - 20 мм, шириной 1 - 4 мм. Яйца, выделяемые описторхисами и клонорхисами, мелкие, до 0,026 x 0,01 мм.

Описторхисы и клонорхисы паразитируют в желчных протоках печени и протоках поджелудочной железы человека, домашних животных (кошки, собаки) и некоторых диких млекопитающих (лисы, норки, ондатры и др.). Яйца гельминтов с уже сформировавшимися личинками выделяются во внешнюю среду, и дальнейшее развитие происходит в пресных водоемах в моллюсках и затем в рыбах семейства карповых - плотва (вобла, чебак), язь, елец, красноперка, лещ, карась, линь и др.

После употребления в пищу инвазированной рыбы метацеркарии эксцистируются в двенадцатиперстной кишке, через ампулу дуоденального сосочка мигрируют в общий желчный проток, внепеченочные желчные протоки и затем во внутривеночные желчные протоки, где они в течение 3 - 4 нед достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца. У 20 - 40% зараженных описторхисы также обнаруживаются в протоках поджелудочной железы и в желчном пузыре [2, 8, 9].

Эпидемиологические детерминанты описторхоза и клонорхоза, связанные с пищей и питанием

Распространенность трематод семейства *Opisthorchiidae* и их промежуточных хозяев в окружающей среде значительно превышает масштабы заболеваемости людей этими инвазиями. Специфические этнические или традиционные особенности поведения, связанные с пищей и питанием, определяют характер распространения и уровень пораженности населения эндемичных очагов. При вывозе рыбы заражение возможно и за пределами этих очагов. Употребление в пищу сырой или недостаточно термически обработанной рыбы обычно распространено в районах, расположенных вблизи водоемов. В частности, на северо-востоке Таиланда в районах, расположенных вблизи реки Меконг на границе с Лаосом, где проживают этнические лаосцы, заражение *O. viverrini* обычно происходит при употреблении в пищу блюда "koi-pla", приготавливаемого из сырого рыбного фарша, смешанного с чесноком, лимонным соком, **рыбным соусом**, перцем и рисом. Сыроедение относительно широко распространено среди лаосцев, в то время как тайцы, камбоджийцы и китайцы, проживающие в этих же районах, блюда из сырой рыбы используют в пищу значительно реже. В Корею, Китае и Вьетнаме также относительно широко распространены блюда из сырой рыбы, что ведет к заражению клонорхозом. В частности, в некоторых районах Кореи блюдо, состоящее из сырой рыбы, смешанной с острой пастой из бобов, вместе с рисовой водкой считается полезной пищей, особенно для мужчин

[7 - 9].

Обычаи употребления в пищу сырой рыбы существуют и среди населения некоторых районов России. Особенно широко сыроедение распространено среди коренных народов Севера, употребляющих рыбу в мороженом или слабосоленом виде, что определяет и крайне высокий уровень пораженности коренных жителей, достигающий в некоторых очагах 100 % [4 - 6].

Пищевые традиции являются глубоко укоренившимися и поэтому с трудом поддаются изменениям. Нежелание менять эти обычаи иногда связано с верой в то, что сырая пища повышает силу, потенцию и улучшает здоровье. Существенным фактором также является гедонистическая реакция - получение удовольствия от данной пищи. Поэтому значительно проще информировать население о мерах профилактики заражения **трематодозами**, чем изменить их "пищевое поведение". Вышеуказанные факторы в значительной степени препятствуют эффективной борьбе с описторхозом и клонорхозом.

В эндемичных очагах в России можно выделить еще два фактора, препятствующих эффективной борьбе с описторхозом:

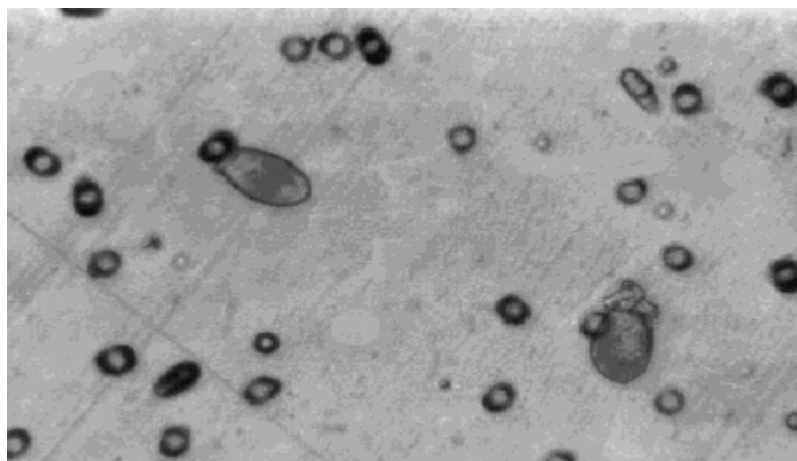
- замораживание является наиболее дешевым и доступным методом консервирования рыбы на Севере;
- широкое распространение различных форм злоупотребления алкоголем, особенно среди коренного населения Севера, связано с одновременным употреблением сырой рыбы, что снижает самоконтроль, способствует анозогнозии и соответственно снижению мотивации к лечению и обследованию; это ведет к нарушению рекомендаций по профилактике заражения и, таким образом, определяет высокую частоту ре- и суперинвазий [10].

Патогенез, клиническое течение

Имеются некоторые различия в биологических и эпидемиологических особенностях описторхоза и клонорхоза, в то же время существенных различий в патогенезе, клинических проявлениях и лечении не отмечается. В клиническом течении описторхоза и клонорхоза выделяют острую и хроническую стадии. У большинства больных клинические проявления в ранней стадии отсутствуют или отмечается лишь эозинофилия.

Ранняя стадия	
субклиническая форма (без клинических проявлений) - с эозинофилией, - без эозинофилии	острая стадия → подострая стадия (с клиническими проявлениями)

Острая стадия с клиническими проявлениями развивается обычно у лиц, приехавших в очаг из неэндемичных по описторхозу районов. У местного населения болезнь имеет, как правило, первично-хроническое течение. В частности, острый описторхоз практически не наблюдается у коренных народностей Севера (ханты, манси), пораженность которых хроническим описторхозом в некоторых очагах достигает 100% [4].



*Рисунок. Яйца *Opisthorchis felineus* (ув. 400) в желчи на прозрачном поликарбонатном фильтре Nucleopore (размер пор 8 мкм). Стрелка указывает пору в фильтре. Желчь получена при дуоденальном зондировании больного.*

Ранняя стадия. Основным является токсико-аллергический синдром, обусловленный воздействием метаболитов, выделяемых личинками гельминтов при их миграции и созревании. К настоящему времени не установлено связи между развитием острой стадии с клиническими проявлениями и количеством яиц трематод в фекалиях. В фекалиях больных в острой стадии, как правило, обнаруживается небольшое число яиц гельминтов. Ранняя стадия характеризуется отечностью, пролиферацией и десквамацией эпителия желчных протоков, его метаплазией с образованием бокаловидных клеток и мелких железоподобных образований, выделяющих в желчь большое количество слизи [11].

Инкубационный период в среднем 2 - 3 нед. Клинические варианты течения ранней стадии разнообразны - от стертых форм до генерализованных аллергических реакций с множественными поражениями. Стертая форма ограничивается субфебрилитетом, незначительной эозинофилией при нормальном содержании лейкоцитов. Болезнь начинается внезапно. Основные клинические проявления в острой стадии - лихорадка и боли в правом подреберье. Лихорадка имеет постоянный, послабляющий или неправильный тип, держится 1 - 3 нед с максимумом до 39^oC и выше. Эозинофилия 20 - 40%, иногда до 70% на фоне лейкоцитоза до 20 - 60 тыс. и умеренного повышения СОЭ. Максимальных значений она обычно достигает ко 2 - 3-й неделе, затем постепенно снижается, но еще и к концу 3 - 4-го месяца количество эозинофилов может превышать исходное. Наиболее высокий лейкоцитоз наблюдается обычно к концу 2-й недели, затем он постепенно снижается.

В острой стадии могут отмечаться билирубинемия, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы. В ряде случаев отмечается поражение легких по типу астмоидного бронхита с мигрирующими инфильтратами.

Дифференциальную диагностику в острой стадии часто приходится проводить с вирусным гепатитом. Основными симптомами, отличающими описторхоз и клонорхоз от вирусного гепатита, являются: острое начало, обычно без продромального периода, длительная сильная лихорадка, короткий период относительно слабо выраженной желтухи, боли в правом подреберье и лейкомоидно-эозинофильная реакция [8, 12].

Хроническая стадия связана с жизнедеятельностью паразитов в желчных протоках печени и поджелудочной железы. Между органами дуоденохоледохопанкреатической зоны имеется тесная взаимосвязь. Поэтому, хотя гельминты локализуются лишь в протоках печени и иногда поджелудочной железы, характерной для трематодозов печени является патология и остальных органов этой зоны. Основными патологическими процессами являются хронический пролиферативный холангит и каналикулит поджелудочной железы, сопровождающийся различной степенью фиброза этих органов. В патогенезе диффузной холангиоэктазии и ретенционных каналикулоэктазов поджелудочной железы имеют значение гиперпластические и воспалительно-склеротические процессы в стенке ампулы большого дуоденального сосочка и в устье главного панкреатического протока. Характерным является также развитие стриктур терминального отдела холедоха и пузырного протока [11, 13, 14].

В патогенезе этих инвазий играет роль повышение активности проколлагенпролилгидроксилазы в печени,

что ведет к увеличению синтеза коллагена и соответственно к развитию фиброза, а также к нарушению синтеза липидов и желчных кислот, а это в свою очередь способствует развитию холелитиаза [15, 16].

Клинически описторхоз и клонорхоз проявляются преимущественно симптомами хронического холецистита, дуоденита и панкреатита. Ведущими симптомами являются боли в верхней половине живота, преимущественно в правом подреберье, тошнота, плохая переносимость жирной пищи, сухость и горечь во рту и др. Часто при длительном течении развиваются депрессия с тревожно-ипохондрическим синдромом, гельминтофобия, "уход в болезнь".

В ряде случаев течение болезни может быть тяжелым и сопровождаться обструкцией желчных протоков, развитием желтухи, рецидивирующего холангита, абсцессов печени, острого панкреатита и желчного перитонита [13, 17].

Особо важна роль описторхоза и клонорхоза в канцерогенезе. Многочисленные исследования показали связь описторхоза и клонорхоза с опухолями гепатобилиарной системы, прежде всего с холангиокарциномой.

На территории России число заболеваний первичным раком печени наиболее высоко в Тюменской области, где также наиболее высок и уровень пораженности населения описторхозом. Имеются также наблюдения, свидетельствующие о возможном влиянии этих гельминтозов на развитие рака поджелудочной железы и пузыря протока. В настоящее время механизм канцерогенеза объясняют синергизмом действия трематод, вызывающих аденоматозные изменения в органах желчевыделительной системы, и экзогенных канцерогенов, в частности нитрозаминов, содержащихся в пищевых продуктах. Считается, что развитие холангиокарциномы представляет собой многофакторный процесс, при котором паразиты играют роль стимуляторов злокачественного роста [1].

Клинические проявления хронической стадии описторхоза и клонорхоза:

- боли в эпигастральной области,
- боли в правом подреберье,
- непереносимость жирной пищи,
- снижение аппетита,
- тошнота,
- диспепсия,
- утомляемость.

Осложнения:

- нефункционирующий желчный пузырь,
- холецистит,
- холангит,
- абсцесс печени,
- камни желчного пузыря.

Диагностика

В основе патологии при трематодозах печени лежат изменения органов дуоденохоледохопанкреатической зоны, в связи с чем для диагностики используются клинико-инструментальные методы, применяемые для обследования больных с гастроэнтерологическими заболеваниями. Наибольшее распространение имеют рентгенологические методы (холецистохолангиография), ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др. По данным клинико-инструментального обследования, для трематодозов печени характерны снижение выделительной функции печени, дискинетические расстройства желчного пузыря, ухудшение его концентрационной функции, расширение желчных протоков [18, 19].

Клинические проявления описторхоза и клонорхоза характеризуются неспецифичностью и значительным

полиморфизмом симптомов. Поэтому при диагностике необходимо также учитывать эпидемиологический анамнез (в том числе географический и пищевой) и социально-этническую принадлежность больного.

Алгоритм диагностики трематодозов печени: описторхоза и клонорхоза

Клинические признаки, указывающие на возможную инвазию трематодами печени:

- * боли в животе,
- * диспепсия,
- * лихорадка,
 - * гепатомегалия,
- * желтуха,
 - * эозинофилия.

Определение факторов риска:

1. Географический (проживание или пребывание когда-либо в эндемичном очаге).
2. Пищевой анамнез (употребление в пищу необеззараженной рыбы карповых пород - мороженой, соленой, вяленой и др.).
3. Принадлежность к группе "повышенного внимания": рыбаки, коренные народности, в частности Севера России: ханты, манси, ненцы, коми, нанайцы, нивхи и др.

Паразитологическое исследование:

- * копроовоскопия,
- * исследование дуоденального содержимого.

Диагноз подтвержен



Лечение

Паразитологическое подтверждение диагноза становится возможным на 4-й неделе после заражения, когда в дуоденальном содержимом и в фекалиях появляются яйца гельминтов, что подтверждается при копроовоскопии и исследовании дуоденального содержимого. Имеющиеся в настоящее время иммунологические методы диагностики описторхоза и клонорхоза недостаточно специфичны и чувствительны, и их иногда целесообразно использовать лишь как дополнение к паразитологическим методам. Паразитологическая диагностика, основанная на исследовании и выявлении яиц гельминтов в фекалиях и/или в дуоденальном содержимом, является в настоящее время единственным средством подтверждения диагноза [1].

Методы диагностики трематодозов печени:

- клинико-инструментальные,
- эпидемиологические,
- лабораторно-паразитологические:
 - исследование фекалий и дуоденального содержимого, исследование рыбы;
 - иммунодиагностика.

Лечение

Лечение описторхоза и клонорхоза должно быть комплексным и наряду со специфическими препаратами включать патогенетическое лечение. В острой стадии при тяжелом течении проводится десенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия. Клиника хронической стадии обусловлена главным образом поражением органов дуоденохоледохопанкреатической зоны, поэтому проводится комплексная терапия в соответствии с общими принципами лечения больных гастроэнтерологического профиля и используются средства, применяемые в гастроэнтерологии и гепатологии, в частности желчегонные, ферментные препараты, средства, влияющие на тонус и моторику желудочно-кишечного тракта; диетотерапия.

Химиотерапия празиквантелом описторхоза и клонорхоза

Возбудитель	Разовая доза, мг/кг	Число доз	Курсовая доза, мг/кг	Эффективность, %
<i>Opisthorchis felineus</i>	20	2	40	80 - 100
<i>Opisthorchis viverrini</i>	20	3	60	80 - 100
<i>Clonorchis sinensis</i>	25	3	75	80 - 100

В настоящее время единственным средством для специфической терапии описторхоза и клонорхоза является **празиквантел** (производное изохинолина).

Это высокоэффективный антигельминтик широкого спектра, действующий на большинство трематод и цестод. В настоящее время празиквантел широко применяется во всем мире. Ему уделяется серьезное внимание в современных монографиях и обзорах по антигельминтикам; имеется ряд обзоров, специально посвященных этому препарату [20, 21].

Празиквантел - противогельминтный препарат широкого спектра противотрематодного и противоцестодного действия. Механизм действия связан с повышением проницаемости клеточных мембран паразитов для ионов кальция, сокращением мускулатуры паразитов, переходящим в спастический паралич. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь. Пик концентрации в плазме наблюдается через 1 - 2 ч. Быстро метаболизируется. Выводится почками преимущественно (80%) в виде метаболитов в течение 4 сут, при этом 70% от введенной дозы выводится в первые 24 ч. В небольших количествах поступает в материнское молоко. У пациентов с нарушениями функции почек возможно замедление выведения препарата из организма. У празиквантела не выявлено канцерогенных, мутагенных и эмбриотоксических свойств. Препарат не обладает гемолитическими свойствами и при лечении пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гемоглобинопатиями не вызывает гемолиза эритроцитов, что позволяет использовать препарат в очагах гельминтозов, среди населения которых распространены эти наследственные патологии. В глобальном масштабе наиболее важно, что празиквантел высокоэффективен практически против всех плоских гельминтов [22].

Лечение описторхоза и клонорхоза проводят празиквантелом в суточной дозе 40 - 75 мг на 1 кг массы тела, назначаемой в 2 - 3 приема (см. таблицу). Контроль эффективности химиотерапии проводят путем копроовоскопии и/или исследования дуоденального содержимого через 3 - 6 мес после лечения.

Меры предосторожности. Празиквантел не следует назначать при цистицеркозе глаз, так как при гибели гельминта возможно развитие слепоты.

Побочные реакции более вероятны и/или носят более выраженный характер у больных с интенсивной инвазией. При лечении больных в острой стадии гельминтозов возможны реакции, связанные с аллергизирующим действием продуктов распада паразитов, что в ряде случаев требует дополнительного

назначения стероидных гормонов [1, 22, 23].

Хотя опыты на животных не продемонстрировали негативного влияния празиквантела на беременных или плод, празиквантел не следует назначать в первые 3 мес беременности. Празиквантел можно назначать кормящим грудью, но в дни лечения и в течение последующих 48 ч после окончания лечения следует отказаться от грудного вскармливания. В связи с возможным появлением головокружения в день лечения и на следующий день после приема празиквантела не разрешается управлять автомобилем или обслуживать машины и механизмы. Пациентам, деятельность которых связана с необходимостью быстрой концентрации внимания и высокой реакционной способностью, при применении празиквантела следует соблюдать осторожность. Празиквантел не рекомендуется назначать детям до 2 лет.

Побочные действия. Головная боль, головокружение, слабость, повышение температуры, крапивница. Как правило, побочные реакции слабо выражены и не требуют специального лечения.

Взаимодействие с другими медикаментами. При одновременном применении празиквантела и дексаметазона возможно уменьшение концентрации празиквантела в плазме крови.

Высокая эффективность, относительно хорошая переносимость, простота назначения позволяют проводить массовое лечение этим препаратом в полевых условиях эндемичных очагов. Вместе с тем анализ результатов полевых испытаний показывает недостаточную эффективность одной химиотерапии, не подкрепленной санитарно-профилактическими мероприятиями, что обусловлено продолжающимся реинвазированием населения [24, 25].

Профилактика

Основой личной профилактики описторхоза и клонорхоза является исключение из пищи необеззараженной рыбы. Обеззараживание достигается термической обработкой, замораживанием, копчением, солением в соответствии с разработанными рекомендациями [1, 26].

Некоторые методы обработки рыбы, при которых происходит обеззараживание рыбы от метацеркарий *O. felineus*:

- замораживание; время замораживания 7 ч при температуре в теле рыбы -40°C ; 32 ч - при -28°C .
- соление (NaCl) - посол в растворе соли с плотностью тузлука с первого дня посола 1,20 при 2°C ; продолжительность посола от 10 до 40 сут в зависимости от массы рыбы.
- нагревание (варка); не менее 20 мин с момента закипания.

Консервирование, проведенное в соответствии с Codex Alimentarius, также обеспечивает безопасность продукта в плане его зараженности метацеркариями трематод, передаваемых с пищей. Что касается чувствительности метацеркарий к обработке в микроволновой печи, то этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [1]. Опыт борьбы с описторхозом и клонорхозом в России и других странах показывает, что, хотя и имеются существенные успехи в борьбе с этими инвазиями, ликвидация инвазии или прерывание эпидемиологической цепи в настоящее время невозможно, поскольку описторхоз и клонорхоз являются зооантропонозами.

Основные положения, характеризующие проблему трематодозов печени (описторхоза и клонорхоза) в настоящее время:

- несмотря на то что предотвратить заражение описторхозом и клонорхозом возможно, эти инвазии остаются широко распространенными в некоторых регионах России и странах Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии;
- клинические проявления описторхоза и клонорхоза варьируют от бессимптомной инвазии до тяжелого заболевания, обусловленного развитием гнойного холангита, абсцессов печени, холецистита, панкреатита, камней желчного пузыря и холангиокарциномы;
- эффективность химиотерапии зависит от раннего начала лечения, и, следовательно, ранняя диагностика имеет существенное значение в прогнозе болезни;
- празиквантел является препаратом выбора при химиотерапии описторхоза и клонорхоза;
- рекомендуется два вида терапии: этиотропная с использованием празиквантела и назначение препаратов различных групп для устранения патологических изменений, обусловленных патологией органов желчевыделения.

Некоторые приоритетные задачи в области изучения трематодозов печени:

- выявление случаев холангиокарциномы среди населения эндемичных очагов для получения информации о ее распространении в различных очагах и среди различных социально-этнических групп;
- оценка роли сопутствующих инфекций, в частности гепатита В и С, а также влияния микотоксинов, нитрозаминов и других экзогенных канцерогенов в развитии холангиокарциномы у больных с описторхозом и клонорхозом;
- разработка стратегии массовой химиотерапии в очагах, где передача инвазии не может быть прервана;
- изучение обычаев ("пищевого поведения") жителей эндемичных очагов с целью разработки новых, привлекательных для коренного населения (в частности, народов Севера России) методов и средств, способствующих соблюдению ими мер по профилактике заражения и их мотивации к лечению;
- разработка новых методов лабораторной и клинико-инструментальной диагностики, приемлемых для работы в полевых условиях и достаточно чувствительных для выявления инвазии с низкой интенсивностью.

Литература:

1. Control of foodborne trematode infections. WHO Techn Rep Ser 1995;№849.
2. Описторхоз. Теория и практика (под ред. В.П. Сергиева, С.А. Беэра). М.,1989.
3. Upatham ES, Vivanant V, Kurathong S, Rojborwonwitaya J, Brockelman WY, Ardsungnoen S, Lee P, Vajrasthira S. Relationship between prevalence and intensity of *Opisthorchis viverrini* infection and clinical symptoms and signs in a rural community in northeast Thailand. Bull Wild Hlth Org 1984;62:451-61.
4. Бронштейн А.М. Заболеваемость описторхозом и дифиллоботриозом коренного населения поселка Кышик Ханты-Мансийского автономного округа. Мед. паразитол. - 1986. - №3. - С. 44-8.
5. Бронштейн А.М., Учуаткин Е.А., Романенко Н.А., Канцан С.Н., Веретенникова Н.Л., Сабгайда Т.П. Комплексная оценка очага описторхоза в Коми-Пермяцком автономном округе. Мед. паразитол. - 1989. - № 4. - С. 66-72.
6. Бронштейн А.М., Золотухин В.А., Гицу Г.А., Сабгайда Т.П., Парфенов С.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика очагов описторхоза в Ямало-Ненецком автономном округе и результаты лечения празиквантелом. Мед. паразитол. - 1991. - № 5. - С. 12-6.
7. Киэу Тунг Лам, Бронштейн А.М., Сабгайда Т.П. Клонорхоз в СРВ. Клинико-

паразитологическое обследование и опыт лечения празиквантелом. Мед. паразитол. -1992. - № 4. - С. 7-11.

8. Rim HJ. The current pathobiology and chemotherapy of clonorchiasis. Korean J Parasitology 1986;24(Supplement) : 1-141.

9. Chen M, Lu Y, Hua X, Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to *Clonorchis sinensis* infection: a review of recent literature. Trop Dis Bul 1994;91:7-65.

10. Бронштейн А.М., Лукомская М. И. Описторхоз и алкоголизм: клинико-эпидемиологическое и социально-психологическое исследование. Мед. паразитол. - 1990. - № 1. - С. 44-46.

11. Hou PC. The pathology of *Clonorchis sinensis* infestation of the liver. J Path Bact 1955;70:53-64.

12. Мельников В.И., Скарედнов Н.И. Клиника острого описторхоза у пришлого населения Обского Севера. Мед. паразитол. - 1979. - № 5. - С. 12-16.

13. Harinasuta T, Riganti M, Bunnag D. *Opisthorchis viverrini* infection: pathogenesis and clinical features. Arzneim. - Forsch. Drug Res 1984;34:1167-9.

14. Зубов Н.А., Зубков В.Г. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека. Архив патологии. - 1983. - № 1. - С. 34-8.

15. Hutadilok V, Thamavit W, Upatham ES, Ruenwongsa P. Liver procollagen prolyl hydroxylase in *Opisthorchis viverrini* infected hamsters after praziquantel administration. Mol Biochem Parasitol 1983;9:289-94.

16. Changbumrung S, Patasaran S, Hongtong K, Migasena P, Vutikes S. Lipid composition of serum lipoprotein in opisthorchiasis. Ann Trop Med Paras 1988;82:263-9.

17. Pungpak S, Bunnag D, Riganti M, Harinasuta T. Clinical features in severe opisthorchiasis viverrini. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1985;16:405-9.

18. Pungpak S, Sornmani S, Suntharasamai P, Vivatanasesth P. Ultrasonographic study of the biliary system in opisthorchiasis patients after treatment with praziquantel. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1989;20:157-62.

19. Бронштейн А.М., Миронов С.П., Силаев А.В., Пантелеева Е.Я. Радионуклидная и сонографическая диагностика поражения гепатобилиарной системы при описторхозе. Мед. паразитол. - 1989. - № 5. - С. 13-7.

20. Andrews P, Thomas H, Pohlke R, Seubert J. Praziquantel. Med Res Rev 1983;3:147-200.

21. Бронштейн А.М. Празиквантел и другие современные препараты и методы химиотерапии трематодозов печени человека (описторхоз, клонорхоз). Мед. паразитол. - 1984. - № 2. - С. 51-56.

22. WHO Model Prescribing Information (2nd edition). Wld Hlth Org. Geneva 1995.

23. Бронштейн А.М., Мельникова Л.И., Фирсова Р.А., Легоньков Ю.А. Анализ результатов клинических испытаний аналогов празиквантела при кишечных цестодозах и трематодозах. Сообщение 2. Лечение трематодозов печени (описторхоз и фасциолез) и шистосомозов. Мед. паразитол. 1993. - № 2. - С. 16-7.

24. Sornmani S, Vivatanasesth P, Impand P, Phatihatakorn W, Sitabutra P. Infection and re-infection rates of opisthorchiasis in the Water Resource Development Area of Nam Pong Project, Khom Kaen Province, northeast Thailand. Ann Trop Med Parasit 1984;78:649-56.

25. Завойкин В.Д., Зея О.П., Бронштейн А.М., Сокерина О.А., Фирсова Р.А., Герасимов И.В., Михайлов М.М. Опыт оздоровления очагов описторхоза в Западной Сибири. Матер. 1-й научн.-практ. конф. "Здоровье населения и пути его улучшения". М., 1994. - С.172.

26. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: Санитарные правила и нормы. М., Минздрав России, 1997. - С. 50-82.